

Для цитирования: Бакина О.В., Чжоу В.Р., Лернер М.И. Бикомпонентные янус-наночастицы ZnO-Ag с высокой противоопухолевой активностью *in vitro*. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(6): 99–105. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-99-105

For citation: Bakina O.V., Zhou V.R., Lerner M.I. Bicomponent ZnO-Ag janus nanoparticles with high antitumor activity *in vitro*. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(6): 99–105. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-99-105

БИКОМПОНЕНТНЫЕ ЯНУС-НАНОЧАСТИЦЫ ZnO-Ag С ВЫСОКОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ IN VITRO

О.В. Бакина^{1,2}, В.Р. Чжоу¹, М.И. Лернер^{1,3}

ФГБУН Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения

Российской академии наук. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/41

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,

г. Томск, Россия³

Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36³

Аннотация

Введение. Наночастицы оксида цинка и серебра являются перспективными противоопухолевыми агентами, применение которых может усилить современные подходы к лечению рака. Применяя бикомпонентные наночастицы ZnO-Ag, можно увеличить эффективность благодаря возникновению синергетического противоопухолевого эффекта. Среди основных физико-химических параметров, влияющих на противоопухолевую активность наночастиц, можно выделить их размер и распределение компонентов внутри частицы или их микроструктуру, однако данные аспекты до сих пор являются мало изученными. **Целью исследования** является синтез наночастиц ZnO-Ag при помощи электро-взрывной технологии и исследование *in vitro* противоопухолевой активности НЧ в отношении аденокарциномы протоков молочной железы MCF-7 (ATCC HTB-22) и клеточной линии HeLa. **Материал и методы.** Для получения наночастиц ZnO-Ag использовали совместный электрический взрыв скрутки проволоки цинка и серебра в смешанной атмосфере аргона и кислорода. Физико-химические свойства исследованы при помощи рентгенофазового анализа, тепловой десорбции азота, просвечивающей электронной микроскопии. Противоопухолевую активность *in vitro* исследовали при помощи МТТ-теста в отношении клеточных линий HeLa и MCF-7. **Результаты.** В результате электрического взрыва скрутки цинковой и серебряной проволоки в газовой смеси аргон + кислород получены НЧ ZnO-Ag с различным содержанием компонентов и структурой янус-наночастиц. Исследование физико-химических свойств наночастиц показало, что увеличение содержания серебра приводит к снижению среднего размера частиц, увеличению их удельной поверхности, увеличению их фотохимической активности и способности генерировать активные формы кислорода. Высокую противоопухолевую активность НЧ с минимальным содержанием серебра можно объяснить снижением размера фрагментов серебра с 46 до 23 нм и снижением среднего размера частиц с 92 до 54 нм. Снижение размера НЧ и их компонентов способствует увеличению их растворимости и, соответственно, цитотоксичности. Кроме того, снижение размера кристаллитов позволяет увеличить количество и протяженность границы раздела фаз ZnO-Ag. **Заключение.** Бикомпонентные НЧ ZnO-Ag были синтезированы при помощи совместного электрического взрыва цинковой и серебряной проволоки в смешанной атмосфере аргона и кислорода. При исследовании физико-химических свойств наночастиц установлено, что они имеют структуру янус-наночастиц, средний размер от 54 до 92 нм, обладают фотохимической активностью и способностью генерировать АФК. При помощи МТТ-теста подтверждена противоопухолевая активность НЧ с использованием клеточных линий MCF-7 и HeLa. Высокая эффективность НЧ ZnO-Ag, содержащих 20 % серебра, указывает на возможность применения данных НЧ в противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: серебро, оксид цинка, опухолевые клетки, наночастицы.

BICOMPONENT ZnO-AG JANUS NANOPARTICLES WITH HIGH ANTITUMOR ACTIVITY *IN VITRO*

O.V. Bakina^{1,2}, V.R. Zhou¹, M.I. Lerner^{1,3}

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

2/4, Akademicheskoy Ave., 634055, Tomsk, Russia. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia³

36, Lenina St., 634050, Tomsk, Russia³

Abstract

Background. Nanoparticles (NPs) of zinc and silver oxide are promising antitumor agents, the use of which can enhance modern approaches to cancer treatment. Using bicomponent ZnO-Ag nanoparticles, one can increase the efficiency due to the occurrence of a synergistic antitumor effect. Among the main physicochemical properties that affect the antitumor activity of nanoparticles, one can distinguish their size and distribution of components inside the particle or their microstructure, however, these aspects are currently poorly understood.

The aim of this study is the synthesis of ZnO-Ag nanoparticles using electrical explosive of wire technology and the *in vitro* study of the antitumor activity of NPs against breast ductal adenocarcinoma MCF-7 (ATCC HTB-22) and the HeLa cell line isolated from a cervical tumor. **Material and Methods.** ZnO-Ag nanoparticles were obtained by simultaneous electric explosion of zinc and silver twisted wires in a gas mixing atmosphere: argon and oxygen. The content of the components was regulated by varying the wire diameters. Physicochemical properties were studied using X-ray phase analysis, thermal desorption of nitrogen, and transmission electron microscopy. Antitumor activity *in vitro* was studied using the MTT test against HeLa and MCF-7 cell lines. **Results.** As a result of an electric explosion of twisted wires in an argon + oxygen gas mixture, ZnO-Ag NPs with different contents of components and the structure of Janus nanoparticles were obtained. The study of the physicochemical properties of nanoparticles showed that an increase in the silver content led to a decrease in the average particle size, an increase in their specific surface area, an increase in their photochemical activity and the ability to generate reactive oxygen species. The high antitumor activity of nanoparticles with a minimum silver content can be explained by a decrease in the size of silver fragments from 46 nm to 23 nm and a decrease in the average particle size from 92 nm to 54 nm. A decrease in the size of NPs and their components contributes to an increase in their solubility and, accordingly, cytotoxicity. In addition, a decrease in the size of crystallites makes it possible to increase the number and length of the ZnO-Ag interface. **Conclusion.** In the present study, bicomponent ZnO-Ag NPs were synthesized using the joint electric explosion of zinc and silver wires in a mixed atmosphere of argon and oxygen. A study of the physicochemical properties of nanoparticles was carried out and it was found that they all have the structure of Janus nanoparticles, an average size of 54 to 92 nm, and photochemical activity and the ability to generate ROS. Using the MTT test, the antitumor activity of NPs was confirmed using MCF-7 and HeLa cell lines. The high efficiency of ZnO-Ag NPs containing 20% wt. silver indicates the possibility of using these NPs in antitumor therapy.

Key words: silver, zinc oxide, cancer cells, nanoparticles.

Введение

Синтез бикомпонентных наночастиц (НЧ) привлекает все большее внимание благодаря синергетическому эффекту компонентов, который не может быть достигнут НЧ по отдельности или при механическом смешивании [1]. В большом числе работ сообщалось о различных методах синтеза бикомпонентных наночастиц, включая методы химического восстановления из растворов [2], золь-гель синтез [3], метод лазерной абляции [4], электрический взрыв проводников [5].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлено, что НЧ серебра сами по себе обладают противоопухолевой активностью [6–8]. Добавление второго компонента приводило к повышению эффективности и снижению токсичности бикомпонентных НЧ, что было подтверждено на примере биметал-

лических НЧ Ag-Au со структурой ядро-оболочка [9]. Исследования ряда авторов показали, что бикомпонентные НЧ Cu/Ag и Zn/Cu обладали эффективностью в отношении клеточной линии рака носоглотки (KB) [10] и клеток рака молочной железы (MDA-MB-231) [11].

Среди бикомпонентных НЧ большое внимание уделяется НЧ ZnO-Ag. Оксид цинка ZnO представляет собой полупроводник *n*-типа и характеризуется фотокаталитической и антимикробной активностью, низкой токсичностью, невысокой стоимостью [12]. Широкая запрещенная зона (3,37 эВ), высокая энергия экситонов (60 МэВ), наличие пьезоэлектрического эффекта и электрохимическая стабильность делают ZnO многообещающим реагентом-фотокатализатором для генерации активных форм кислорода АФК

Таблица 1/Table 1

Описание и условное обозначение образцов наночастиц ZnO-Ag

Description and symbol of ZnO-Ag nanoparticle

Обозначение образца/ Sample designation	d_{Zn} , мм	d_{Ag} , мм	l , мм	w_{Zn} (%), расч.		w_{Ag} (%), расч.		U , кВ	C , мкФ
				масс. %	ат. %	масс. %	ат. %		
Zn80–Ag20	0,38	0,15	90	81,4	87,9	18,6	12,1	23	3,2
Zn60–Ag40	0,38	0,25	90	61,1	72,3	38,9	27,7	27	3,2
Zn50–Ag50	0,25	0,38	80	43,1	55,7	56,9	44,3	33	3,2

Примечание: d – диаметр проволоки; l – длина проволоки; w – массовая (отношение массы металла к массе скрутки) и атомная (отношение атомной массы элемента к сумме атомных масс обоих металлов в скрутке) доля металла в скрутке проволоки; U – напряжение; C – емкость конденсатора.

Note: d – wire diameter; l – wire length; w – weight (the ratio of the mass of metal to the twist wire atomic mass) and atomic (the ratio of the metal mass to the twist wire mass) ratio in twist wire; U – voltage; C – capacitor capacitance.

[13, 14]. Импрегнация ZnO благородными металлами, в частности Ag, приводит к значительному улучшению его фотохимических характеристик и увеличению генерации АФК под действием видимого света [15]. Это обусловлено эффективным разделением заряда в присутствии атомов благородных металлов, в результате чего увеличивается количество активных центров. Серебро действует как сток электронов, фотоиндуцированных при облучении ZnO, а образовавшаяся дырка индуцирует образование гидроксильных радикалов [16]. Авторами [17] показано, что такая структура позволяет одновременно использовать фотокаталитические свойства ZnO и плазмонные свойства Ag и придать синергетический эффект НЧ при генерации АФК. Уже сообщалось о применении бикомпонентных НЧ ZnO-Ag в биомедицинских приложениях в качестве антибактериальных агентов, главный механизм действия которых основан на индуцировании АФК [18, 19].

Показана более высокая цитотоксическая активность (в 2–3 раза) НЧ Ag и ZnO в отношении модельной клеточной линии рака простаты PC3 по сравнению с нормальными клетками Vero [20]. Дозозависимая ингибирующая активность композита Ag-Zn в отношении клеток рака печени HepG2 показана в работе [21]. НЧ ZnO, легированные НЧ серебра, полученные при помощи золь-гель технологии, показали противоопухолевую активность в отношении клеточной линии кератиноцитов человека HaCaT [22]. Авторы исследования [23] связали противоопухолевую активность пары Ag-Zn с индукцией апоптоза за счет генерации АФК, приводящих к повреждению опухолевых клеток.

Однако аспекты, связанные с влиянием структуры НЧ ZnO-Ag и топологического распределения компонентов относительно друг друга, остаются неизученными, что ограничивает эффективность применения НЧ. В настоящей работе мы сообщаем о синтезе НЧ ZnO-Ag при помощи электро-взрывной технологии и исследовании *in vitro* противоопухолевой активности НЧ в отношении

аденокарциномы протоков молочной железы MCF-7 (АТСС НТВ-22) и клеточной линии HeLa, выделенной из опухоли шейки матки.

Целью исследования является синтез наночастиц ZnO-Ag при помощи электровзрывной технологии и исследование *in vitro* противоопухолевой активности НЧ в отношении аденокарциномы протоков молочной железы MCF-7 (АТСС НТВ-22) и клеточной линии HeLa.

Материал и методы

Для получения наночастиц (НЧ) ZnO/Ag использовали совместный электрический взрыв серебряной и цинковой проволоки в атмосфере 80 % об. аргона и 20 % об. кислорода. Количественный состав наночастиц регулировали соотношением диаметра взрываемых проволоки. В результате электрического взрыва скрутки цинковой и серебряной проволоки в газовой смеси аргон + кислород были получены НЧ ZnO-Ag с различным содержанием компонентов (табл. 1).

Для оценки морфологии НЧ использовали просвечивающую электронную микроскопию (JEM-2100, Япония) со встроенной приставкой энергодисперсионного анализа X-Max. Распределение наночастиц и агломератов наночастиц по размерам определяли методом седиментации частиц в градиенте плотности на высокоскоростной дисковой центрифуге CPS 24000 (CPS Disk Instruments, США). Для исследования кристаллической структуры НЧ использовали метод рентгенофазового анализа (Shimadzu XRD 6000, Япония). Для оценки размера кристаллитов отдельных фаз использовали уравнение Уильямсона–Холла. Текстуру НЧ исследовали методом тепловой десорбции азота (Сорбтометр М, Россия). Для оценки фотохимической активности НЧ и их способности генерировать АФК использовали модельную реакцию разложения красителя метиленового голубого.

Противоопухолевую активность НЧ исследовали при помощи МТТ-теста в отношении клеточных линий MCF-7 (АТСС НТВ-22) и HeLa, предостав-

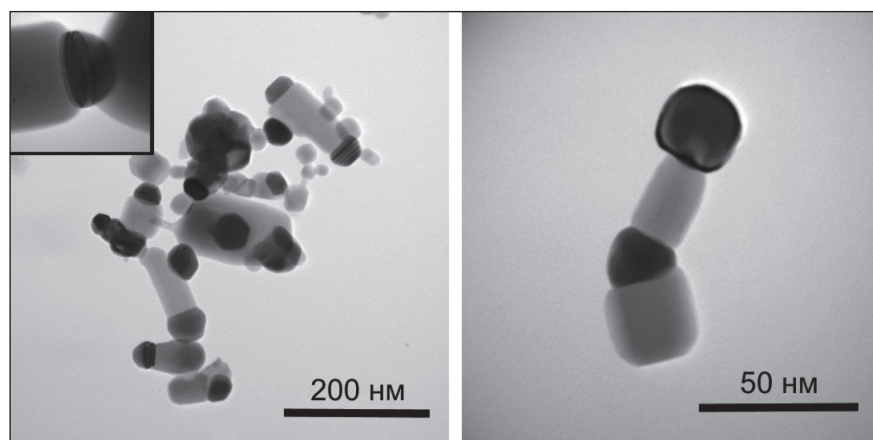


Рис. 1. Микрофото. Электронно-микроскопическое изображение НЧ ZnO-Ag при различном увеличении
 Fig. 1. Microphoto. Transmission electron microscopic image of ZnO-Ag NPs at various magnifications

ленных ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (Россия). Для оценки влияния НЧ клетки в количестве 500 тыс. клеток/лунка инкубировали в 12-луночных культуральных планшетах в присутствии суспензий НЧ в концентрации 1–10 мкг/мл. %. Клетки предварительно культивировали при 37 °С в атмосфере 5 % CO₂/95 % воздуха (CO₂-инкубатор Sanyo, Япония) в среде DMEM (HiClone) с добавлением 5 % сыворотки эмбрионов коров и гентамицина. Через 24 ч инкубирования цитотоксичность НЧ оценивали при помощи МТТ-теста [24]. Измерение оптической плотности проводили при длине волны 540 нм с использованием планшетного спектрофотометра (Multiscan FC, Thermo Scientific, США).

Количественные данные представлены как средние и стандартные ошибки. Исследования проводили в трех параллельных экспериментах, для каждого образца проводили по пять измерений.

Результаты и обсуждение

Все НЧ имели преимущественно ограниченную форму и состояли из электронно-контрастных фрагментов (рис. 1). Согласно данным энергодисперсионного анализа, электронно-плотные фрагменты были обогащены серебром, светлые участки гексагональной формы – цинком. Такую структуру бикомпонентных НЧ можно отнести к янус-наночастицам [25]. Такие наночастицы обычно формируются при соединении двух металлов с различными поверхностными энергиями.

По данным рентгенофазового анализа независимо от содержания металлов в скрутке в НЧ

дифракционные пики соответствовали только двум фазам – оксиду цинка (ZnO) со структурой вюрцита и серебру (Ag) с ГЦК-структурой. Структура вюрцита для оксида цинка формируется в случае, если атом неметалла имеет сравнительно небольшой размер и большую электроотрицательность.

Исследование физико-химических характеристик НЧ показало, что увеличение содержания серебра в НЧ ZnO-Ag приводит к снижению среднего размера частиц (*a*) и увеличению удельной поверхности (*S*) порошков (табл. 2). Кроме того, наблюдалась корреляция размера областей когерентного рассеяния рентгеновского излучения (*D*_{ОКР}) фаз Ag и ZnO от содержания металлов в скрутках. Таким образом, при электрическом взрыве цинковой и серебряной проволоки в кислородосодержащей атмосфере независимо от диаметра и длины проводников проволоки формируются наночастицы со структурой янус-наночастиц.

Исследование фотохимической активности НЧ ZnO-Ag при разложении модельного красителя метиленового голубого (МГ) показало, что снижение содержания серебра в НЧ приводит к увеличению их фотохимической активности и способности генерировать АФК [5]. В течение 90 мин эксперимента концентрация МГ мало изменялась под действием видимого света (холостой опыт), поэтому фотоиндуцированным саморазложением красителя пренебрегали, а разложение красителя в присутствии наночастиц рассматривали как результат их фотохимического действия. Все синтезированные образцы обладали фотохимической

Таблица 2/Table 2

Параметры микроструктуры бикомпонентных наночастиц ZnO-Ag
Parameters of the microstructure of ZnO-Ag bicomponent nanoparticles

Образец/ Sample	<i>a</i> , нм	<i>S</i> , м ² /г	<i>D</i> _{ОКР} (Ag), нм	<i>D</i> _{ОКР} (ZnO), нм
Zn80-Ag20	92 ± 3	5,3 ± 0,7	23	54
Zn60-Ag40	78 ± 4	6,5 ± 0,1	35	44
Zn50-Ag50	54 ± 2	8,2 ± 0,4	46	35

Примечание: ± стандартное отклонение для n=3 при определении удельной поверхности (*S*_{уд}); n=5, для определения среднего размера частиц (*a*_п).

Note: ± standard deviation for n=3 when determining the specific surface area (SSA); n=5, to determine the average particle size (*a*_p).

Таблица 3/ Table 3

Фотохимическая активность бикомпонентных наночастиц ZnO-Ag
Photochemical activity of ZnO-Ag bicomponent nanoparticles

Образец/ Sample	<i>D</i> , %	<i>k</i> , с ⁻¹	<i>R</i>
Zn80-Ag20	99,70 ± 0,23	0,1849	0,92
Zn60-Ag40	87,42 ± 1,21	0,1257	0,93
Zn50-Ag50	81,01 ± 0,27	0,0885	0,89

активностью (табл. 3), которая выражалась в степени деколоризации красителя *D*, рассчитанной как отношение концентрации красителя через 60 мин экспозиции к концентрации красителя в исходном растворе. Концентрацию красителя рассчитывали на основании величины его оптической плотности, измеренной спектрофотометрически. Линеаризацией данных уравнением кинетики реакции первого порядка были рассчитаны константы скорости *k*. Все данные линеаризовались с высоким коэффициентом корреляции *R*². Наибольшую активность продемонстрировали наночастицы Zn80-Ag20. Эффективность деградации МГ достигала почти 100 % после облучения видимым светом.

Противоопухолевую активность НЧ ZnO-Ag исследовали на клеточных линиях клеток рака шейки матки (HeLa) и рака молочной железы (MCF-7). Ранее уже было показано, что НЧ Ag и НЧ ZnO в концентрации 10 мкг/мл по отдельности не оказывали влияния на жизнеспособность клеточной линии HeLa [4]. Кроме того, авторами было отмечено, что НЧ ZnO в концентрации 10 мкг/мл ZnO даже усиливали пролиферацию клеток.

НЧ ZnO-Ag, полученные электрическим взрывом проволок, не проявляли цитотоксического эффекта в отношении обеих клеточных линий в концентрации до 2,5 мкг/мл. Дальнейшее увеличение концентрации до 5 мкг/мл приводило к снижению жизнеспособности клеточной линии MCF-7 до 72 % в присутствии НЧ Zn80-Ag20, линии HeLa – до 77 %, что указывало на их умеренную цитотоксичность (рис. 2). При увеличении концентрации НЧ Zn80-Ag20 до 10 % масс. оставались живыми только 26 и 35 % клеток MCF-7

и HeLa соответственно. В данной концентрации НЧ Zn60-Ag40 и Zn50-Ag60 также подавляли рост клеток, но в меньшей степени.

ЛД₅₀ НЧ Zn80-Ag20 для клеток MCF-7 составила 7,36 мкг/мл и 8,17 мкг/мл для линии HeLa, что указывает на то, что линия MCF-7 более чувствительна к НЧ ZnO-Ag, чем клетки линии HeLa.

Оптимальное содержание Ag составило ≈20 %, дальнейшее его увеличение приводило к снижению фотокаталитической и противоопухолевой активности НЧ. Высокую противоопухолевую активность НЧ с минимальным содержанием серебра можно объяснить снижением размера фрагментов серебра с 46 до 23 нм и снижением среднего размера частиц с 92 до 54 нм. Снижение размера НЧ и их компонентов способствует увеличению их растворимости и, соответственно, цитотоксичности. Кроме того, снижение размера кристаллитов позволяет увеличить количество и протяженность границы раздела фаз ZnO-Ag.

В свою очередь, синергетический противоопухолевый эффект обусловлен двумя факторами: с одной стороны, в бикомпонентной НЧ увеличивается растворимость серебра и выделение ионов Ag⁺, способных взаимодействовать с поверхностью клетки и изменять проницаемость мембраны. С другой стороны, наличие серебра на границе раздела фаз ZnO-Ag вносит существенный вклад в перенос фотогенерированных в ZnO носителей заряда. Действуя как сток электронов, серебро предотвращает рекомбинацию электронно-дырочных пар, увеличивает время жизни носителей заряда и приводит к образованию большего количества АФК, взаимодействие с которыми вызывает гибель

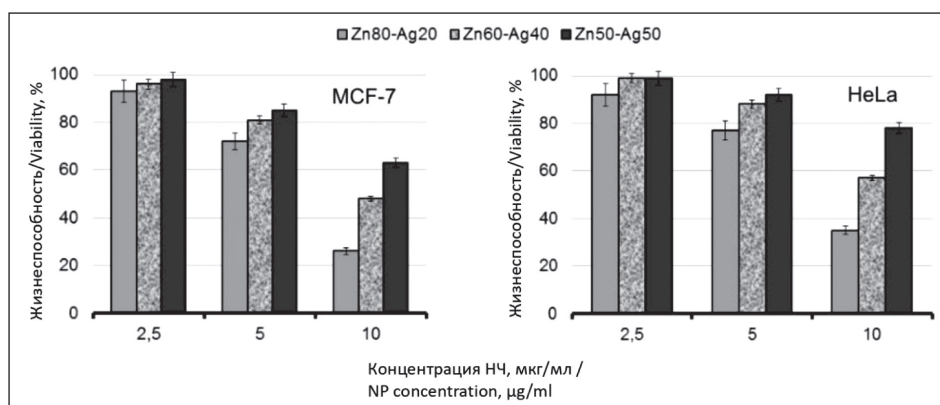


Рис. 2. Жизнеспособность клеточных линий MCF-7 и HeLa в присутствии НЧ ZnO-Ag, рассчитанная в % относительно контроля
 Fig. 2. MCF-7 and HeLa cell viability in the presence of ZnO-Ag NPs, calculated in % relative to control

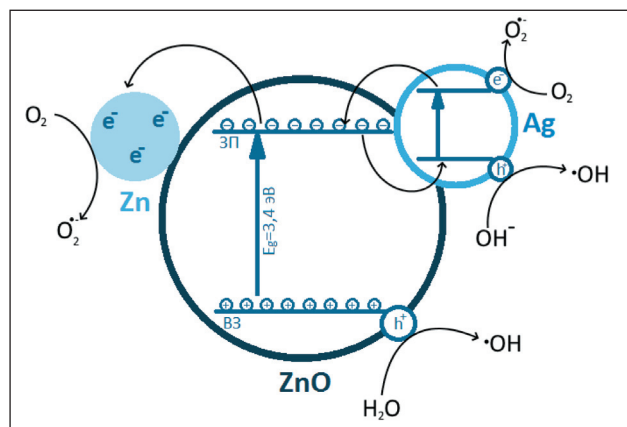


Рис. 3. Схема генерации АФК наночастицами ZnO-Ag
Fig. 3. Scheme of ROS generation by ZnO-Ag nanoparticles

клеток. Схематично процесс генерации АФК в системе ZnO/Ag изображен на рис. 3.

Оксид цинка при экспозиции в клеточной среде также способен выделять ионы Zn^{2+} , которые могут

взаимодействовать с клеткой и генерировать АФК [26]. Эти совокупные данные показывают, что комбинация ZnO-Ag в виде наночастиц эффективна против линий раковых клеток.

Заключение

В настоящей работе бикомпонентные НЧ ZnO-Ag были синтезированы при помощи совместного электрического взрыва цинковой и серебряной проволок в смешанной атмосфере аргона и кислорода. Проведено исследование физико-химических свойств наночастиц и установлено, что все они имеют структуру янус-наночастиц, средний размер от 54 до 92 нм и обладают фотохимической активностью и способностью генерировать АФК. При помощи МТТ-теста подтверждена противоопухолевая активность НЧ с использованием клеточных линий MCF-7 и HeLa. Высокая эффективность НЧ ZnO-Ag, содержащих 20 % серебра, указывает на возможность применения данных НЧ в противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sharma G., Kumar A., Sharma S., Naushad Mu., Dwivedi R.P., Alothman Z.A., Mola G.T. Novel development of nanoparticles to bimetallic nanoparticles and their composites: A review. *Journal of King Saud University-Science*. 2019; 31(2): 257–69. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.06.012>.
2. Helgadottir I.S., Arquilliere P.P., Bréa P., Santini C.C., Haumesser P.H., Richier K., Mudring A.V., Aouine M. Synthesis of bimetallic nanoparticles in ionic liquids: Chemical routes vs physical vapor deposition. *Microelectronic engineering*. 2013; 107: 229–32. <https://doi.org/10.1016/j.mee.2012.09.015>.
3. Devarajan S., Bera P., Sampath S. Bimetallic nanoparticles: a single step synthesis, stabilization, and characterization of Au-Ag, Au-Pd, and Au-Pt in sol-gel derived silicates. *J Colloid Interface Sci*. 2005; 290(1): 117–29. doi: 10.1016/j.jcis.2005.04.034.
4. Elsayed K.A., Alomari M., Drmash Q.A., Alheshibri M., Baroot A.A., Kayed T.S., Manda A.A., Al-Alotaibi A.L. Fabrication of ZnO-Ag bimetallic nanoparticles by laser ablation for anticancer activity. *Alexandria Engineering Journal*. 2022; 61(2): 1449–57. <https://doi.org/10.1016/j.aej.2021.06.051>.
5. Bakina O.Y., Glazkova E.A., Pervikov A.V., Rodkevich N.G., Vornakova E.A., Chzhou V.R., Lerner M.I. Electric explosion of wires as versatile method for antibacterial Janus-like ZnO-Ag nanoparticles preparation. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. 2021; 32(8): 10623–34. <https://doi.org/10.1007/s10854-021-05718-8>.
6. Chakraborty B., Pal R., Ali M., Singh L.M., Shahidur Rahman D., Kumar Ghosh S., Sengupta M. Immunomodulatory properties of silver nanoparticles contribute to anticancer strategy for murine fibrosarcoma. *Cell Mol Immunol*. 2016; 13(2): 191–205. doi: 10.1038/cmi.2015.05.
7. Loutfy S.A., Al-Ansary N.A., Abdel-Ghani N.T., Hamed A.R., Mohamed M.B., Craik J.D., Eldin T.A., Abdellah A.M., Hussein Y., Hasanin M.T., Elbehairi S.E. Anti-proliferative Activities of Metallic Nanoparticles in an in Vitro Breast Cancer Model. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(14): 6039–46. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.6039.
8. Gomathi A.C., Rajarathinam S.R., Sadiq A.M., Rajeshkumar S. Anticancer activity of silver nanoparticles synthesized using aqueous fruit shell extract of Tamarindus indica on MCF-7 human breast cancer cell line. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020; 55: 101376.
9. Shmarakov I., Mukha I., Vityuk N., Borschovetska V., Zhyshchynska N., Grodyuk G., Eremenko A. Antitumor activity of alloy and core-shell-type bimetallic AgAu nanoparticles. *Nanoscale research letters*. 2017; 12(1): 1–10. doi: 10.1186/s11671-017-2112-y.
10. Merugu R., Gopalwal R., Deshpande P.K., Mandal S.D., Padala G., Chitturi K.L. Synthesis of Ag/Cu and Cu/Zn bimetallic nanoparticles using toddy palm: Investigations of their antitumor, antioxidant and antibacterial activities. *Materials Today: Proceedings*. 2021; 44: 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.08.027>.
11. Sharma D., Ledwani L., Kumar N., Mehrotra T., Pervaiz N., Kumar R. An Investigation of Physicochemical and Biological Properties of

- Rheum Emodi-Mediated Bimetallic Ag-Cu Nanoparticles. *Arabian Journal for Science and Engineering*. 2021; 46(1): 275–85.
12. Ali A., Phull A.R., Zia M. Elemental zinc to zinc nanoparticles: is ZnO NPs crucial for life? Synthesis, toxicological, and environmental concerns. *Nanotechnology Reviews*. 2018; 7(5): 413–41. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2018-0067>.
13. Karthikeyan C., Arunachalam P., Ramachandran K., Al-Mayouf A.M., Karuppuchamy S. Recent advances in semiconductor metal oxides with enhanced methods for solar photocatalytic applications. *Journal of Alloys and Compounds*. 2020; 828. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2020.154281>.
14. Kumar S., Pandit V., Bhattacharyya K., Krishnan V. Sunlight driven photocatalytic reduction of 4-nitrophenol on Pt decorated ZnO-RGO nanoheterostructures. *Materials Chemistry and Physics*. 2018; 214: 364–76. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.04.113>.
15. Moniz S.J.A., Shevlin S.A., Martin D.J., Guo Z.X., Tang J. Visible-light driven heterojunction photocatalysts for water splitting—a critical review. *Energy & Environmental Science*. 2015; 8(3): 731–59.
16. Rokesh K., Mohan S.C., Karuppuchamy S., Jothivenkatachalam K. Photo-assisted advanced oxidation processes for Rhodamine B degradation using ZnO-Ag nanocomposite materials. *Journal of environmental chemical engineering*. 2018; 6(3): 3610–20. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2017.01.023>.
17. Seong S., Park I.S., Jung Y.C., Lee T., Kim S.Y., Park J.S., Ko J.H., Ahn J. Synthesis of Ag-ZnO core-shell nanoparticles with enhanced photocatalytic activity through atomic layer deposition. *Materials & Design*. 2019; 177. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.107831>.
18. Zare M., Namratha K., Alghamdi S., Mohammad Y.H.E., Hezam A., Zare M., Drmash Q.A., Byrappa K., Chandrashekar B.N., Ramakrishna S., Zhang X. Novel green biomimetic approach for synthesis of ZnO-Ag nanocomposite; antimicrobial activity against food-borne pathogen, biocompatibility and solar photocatalysis. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 1–15.
19. Elango M., Deepa M., Subramanian R., Musthafa A.M. Synthesis, characterization of polyindole/AgZnO nanocomposites and its antibacterial activity. *Journal of Alloys and Compounds*. 2017; 696: 391–401. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2016.11.258>.
20. Priyadarshini R.I., Prasannaraj G., Geetha N., Venkatachalam P. Microwave-mediated extracellular synthesis of metallic silver and zinc oxide nanoparticles using macro-algae (*Gracilaria edulis*) extracts and its anticancer activity against human PC3 cell lines. *Appl Biochem Biotechnol*. 2014; 174(8): 2777–90. doi: 10.1007/s12010-014-1225-3.
21. Mousavi-Kouhi S.M., Beyk-Khormizi A., Amiri M.S., Mashreghi M., Taghavizadeh Yazdie M.E. Silver-zinc oxide nanocomposite: From synthesis to antimicrobial and anticancer properties. *Ceramics International*. 2021; 47(15): 21490–7. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.04.160>.
22. Rajendran R., Mani A. Photocatalytic, antibacterial and anticancer activity of silver-doped zinc oxide nanoparticles. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2020; 24(12): 1010–24.
23. Dong Y., Yang Y., Wei Y., Gao Y., Jiang W., Wang G., Wang D. Facile synthetic nano-curcumin encapsulated Bio-fabricated nanoparticles

induces ROS-mediated apoptosis and migration blocking of human lung cancer cells. *Process Biochemistry*. 2020; 95: 91–8.

24. *van Meerloo J., Kaspers G.J., Cloos J.* Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Mol Biol*. 2011; 731: 237–45. doi: 10.1007/978-1-61779-080-5_20.

25. *Kumar S.* Structural evolution of iron–copper (Fe–Cu) bimetallic janus nanoparticles during solidification: An atomistic investigation. *The Journal of Physical Chemistry*. 2019; 124(1): 1053–63.

26. *Lozhkomoev A.S., Bakina O.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Lerner M I.* Patterns of the formation of antimicrobial micro/nanocomposites during the oxidation of bimetallic Al/Zn nanoparticles. *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 2018; 92(12): 2530–4.

Поступила/Received 17.10.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 08.12.2022

Принята к публикации/Accepted 15.12.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бакина Ольга Владимировна, доктор технических наук, научный сотрудник, ФГБУН «Институт физики прочности и материаловедения» Сибирского отделения Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru. SPIN-код: 9002-1344. Researcher ID (WOS): A-3184-2014. Author ID (Scopus): 57200860509.

Чжоу Валерия Романовна, аспирант, ФГБУН «Институт физики прочности и материаловедения» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): AAG-7037-2021. Author ID (Scopus): 57217493362. ORCID: 0000-0001-9610-1161.

Лернер Марат Израильевич, заведующий лабораторией, ФГБУН «Институт физики прочности и материаловедения» Сибирского отделения Российской академии наук; главный научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3247-9864. Researcher ID (WOS): ABC-8583-2020. Author ID (Scopus): 13405743600. ORCID: 0000-0001-8565-1344.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бакина Ольга Владимировна: разработка концепции статьи, статистическая обработка, написание статьи.

Чжоу Валерия Романовна: исследование физико-химических свойств и наночастиц, просвечивающая электронная микроскопия образцов.

Лернер Марат Израильевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Настоящее исследование поддержано Министерством науки и высшего образования РФ, Соглашение № 075-11-2021-036 от 25.06.2021.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Bakina, DSc, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru. Researcher ID (WOS): A-3184-2014. Author ID (Scopus): 57200860509.

Valeria R. Zhou, Post-graduate student, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-7037-2021. Author ID (Scopus): 57217493362. ORCID: 0000-0001-9610-1161.

Marat I. Lerner, Head of the laboratory, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABC-8583-2020. Author ID (Scopus): 13405743600. ORCID: 0000-0001-8565-1344.

AUTHOR CONTRIBUTION

Olga V. Bakina: study conception; statistical analysis, drafting of the manuscript.

Valeria R. Zhou: physical and chemical characterization of nanoparticles, characterization of samples by transmission electron microscopy.

Marat I. Lerner: supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Agreement No. 075-11-2021-036 dated 06/25/2021.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.