

Научная статья
УДК 541.35
doi:10.37614/2949-1215.2023.14.1.004

НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ДИОКСИД ЦЕРИЯ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ БИМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Владимир Константинович Иванов

Институт общей и неорганической химии имени Н. С. Курнакова Российской академии наук, Москва, Россия, van@igic.ras.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2343-2140>

Аннотация

Обобщены результаты исследований, проведенных в течение последних лет, в области создания функциональных неорганических материалов биомедицинского назначения на основе нанокристаллического диоксида церия, обладающих выраженной антиоксидантной активностью, УФ-протекторным действием, обеспечивающих защиту клеток и живых организмов от действия ионизирующего излучения.

Ключевые слова:

диоксид церия, нанобиоматериалы, живые системы

Благодарности:

работа выполняется в рамках проекта Российского научного фонда № 19-13-00416.

Для цитирования:

Иванов В. К. Нанокристаллический диоксид церия как основа для создания функциональных материалов биомедицинского назначения // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Технические науки. 2023. Т. 14, № 1. С. 23–26. doi:10.37614/2949-1215.2023.14.1.004

Original article

NANOCRYSTALLINE CERIA-BASED FUNCTIONAL BIOMEDICAL MATERIALS

Vladimir K. Ivanov

Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, van@igic.ras.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2343-2140>

Abstract

The paper summarises the recent advances in the functional inorganic biomaterials based on nanocrystalline cerium dioxide which possess pronounced antioxidant activity, UV-protective action, protect cells and living organisms from the negative effects of ionizing radiation.

Keywords:

cerium oxide, nanobiomaterials, living systems

Acknowledgments:

the work is carried out within the framework of the project of the Russian Science Foundation No 19-13-00416.

For citation:

Ivanov V. K. Nanocrystalline ceria-based functional biomedical materials // Transactions of the Kola Science Centre of RAS. Series: Engineering Sciences. 2023. Vol. 14, No. 1. P. 23–26. doi:10.37614/2949-1215.2023.14.1.004

Введение

XXI в. стал периодом, ознаменовавшимся целым рядом выдающихся открытий в химии и материаловедении. В частности, были получены такие уникальные материалы, как металлоорганические каркасы, максены, перовскитные материалы для солнечной энергетики, и многие другие. К числу наиболее важных открытий последних лет следует отнести и обнаружение биологической активности неорганических наноматериалов.

Наиболее ярким представителем неорганических наноматериалов, проявляющих биологическую активность (биомиметиков), является диоксид церия, способный имитировать функции ряда природных ферментов, в том числе оксидоредуктаз, фосфатаз и др. Ярко выраженные антиоксидантные свойства нанокристаллического диоксида церия обеспечивают эффективную защиту живых систем (как микро-, так и макроорганизмов) от окислительного стресса, индуцированного эндогенными и экзогенными активными формами кислорода, что делает данный материал перспективным компонентом препаратов для терапии ряда социально значимых заболеваний.

Основные результаты исследований в области создания и изучения физико-химических свойств и биологической активности нанокристаллического диоксида церия

Впервые предложен метод получения стабильных золей нанокристаллического диоксида церия в водных средах и апротонных полярных органических растворителях [1]. Такие материалы перспективны для трансдермальной доставки наночастиц CeO_2 , характеризующихся выраженными антиоксидантными свойствами, для ожоговой и раневой терапии [2–5]. Установлено фотопротекторное действие неводных золей диоксида церия по отношению к биологически активным молекулам. Предложен ряд методов получения коллоидных растворов нанокристаллических CeF_3 и $\text{CeO}_2\cdot\text{F}$, в том числе модифицированных цитрат-ионами. Получены новые данные о механизмах проявления размерного эффекта для нанокристаллического диоксида церия [6].

Впервые получены количественные данные о солнцезащитных характеристиках нанокристаллического диоксида церия (SPF и UVAPF) [7]. Впервые экспериментально показано ярко выраженное протекторное действие нанокристаллического диоксида церия по отношению к авобензону — одному из основных компонентов солнцезащитных средств, обеспечивающих эффективную защиту кожи человека от облучения UVA-диапазона. Установлено, что фторид церия(III) является перспективным УФ-протекторным материалом. Полученные результаты перспективны с точки зрения разработки новых материалов — компонентов солнцезащитных косметических средств, в которых диоксид церия играет роль УФ-протекторного материала по отношению к органическим компонентам композиции, а также обеспечивает дополнительную защиту кожи от излучения UVA- и UVB-диапазонов.

Получены новые сведения о механизмах взаимодействия нанокристаллического диоксида церия с активными формами кислорода [8–10]. Впервые количественно сопоставлены энзимоподобные свойства нанокристаллического диоксида церия со свойствами природных ферментов — оксидоредуктаз, что позволяет целенаправленно использовать диоксид церия на практике в качестве аналога ферментов. Проведен сравнительный анализ взаимодействия нанокристаллического диоксида церия и трифторида церия с биологически важными активными формами кислорода — пероксидом водорода и супероксидным анион-радикалом.

Комплексный анализ токсического действия нанокристаллического CeO_2 по отношению к клеткам млекопитающих показал высокую степень биосовместимости CeO_2 и отсутствие гено- и цитотоксического действия в широком диапазоне концентраций (10^{-8} – 10^{-4} М). Получена новая информация о молекулярных механизмах защитного действия нанокристаллического CeO_2 по отношению к клеточным культурам. Эти результаты подтверждают перспективы биомедицинского применения наноматериалов на основе CeO_2 в качестве основы для редокс-чувствительных нано- и биоматериалов, включая материалы для терапии социально значимых заболеваний [11].

Установлено, что нанокристаллический диоксид церия не вызывает активации нейтрофильного звена иммунной системы, что указывает на отсутствие влияния CeO_2 на системные процессы в крови. Установлено супрессорное действие наночастиц диоксида церия на радикал-продуцирующую активность нейтрофилов крови при воспалительных процессах. Показано, что нанокристаллический диоксид церия обладает приемлемо низкой гемолитической активностью, что показывает возможность разработки препаратов на основе CeO_2 для внутривенного введения.

Показано цитопротекторное действие наноматериалов на основе диоксида церия и фторида церия по отношению к мезенхимальным стволовым клеткам человека в модели окислительного стресса. Показано, что данные наноматериалы проявляют выраженные антиоксидантные свойства и модулируют уровень экспрессии ключевых редокс-чувствительных генов [12].

Показано селективное цитотоксическое действие диоксида церия в отношении культуры трансформированных клеток остеосаркомы человека линии MNNG/Hos после воздействия рентгеновского излучения. В экспериментах *in vivo* показано радиопротекторное действие нанокристаллического диоксида церия, полученные данные являются основой для создания радиопротекторных / радиосенсибилизирующих препаратов селективного действия [13].

Выводы

Созданы новые редокс-активные нанобиоматериалы (в том числе гибридные органо-неорганические материалы) с широкими возможностями практического применения. Наноматериалы на основе диоксида церия и трифторида церия являются перспективными компонентами биологически активных препаратов,

обладающих выраженной антиоксидантной активностью, УФ-протекторным действием, обеспечивающих защиту клеток и живых организмов в целом от действия ионизирующего излучения.

Список источников

1. Baranchikov A. E., Razumov M. I., Kameneva S. V., Sozarukova M. M., Beshkareva T. S., Filippova A. D., Kozlov D. A., Ivanova O. S., Shcherbakov A. B., Ivanov V. K. Facile Synthesis of Stable Cerium Dioxide Sols in Nonpolar Solvents // *Molecules*. 2022. V. 27, 5028.
2. Mehta A., Scammon B., Shrake K., Bredikhin M., Gil D., Shekunova T., Baranchikov A., Ivanov V., Reukov V. Nanoceria: Metabolic interactions and delivery through PLGA-encapsulation // *Mater. Sci. Eng. C*. 2020. V. 114. 111003.
3. Popova N. R., Andreeva V. V., Khohlov N. V., Popov A. L., Ivanov V. K. Fabrication of CeO₂ nanoparticles embedded in polysaccharide hydrogel and their application in skin wound healing // *Nanosyst. Physics, Chem. Math.* 2020. V. 11. P. 99–109.
4. Ermakov A. M., Kamenskikh K. A., Popov A. L., Ermakova O. N., Afanasyeva V. A., Ivanov V. K. Additive effects of green LED light and cerium oxide nanoparticles on the planarian's regeneration // *Nanosyst. Physics, Chem. Math.* 2021. V. 12. P. 175–181.
5. Shcherbakov A. B., Reukov V. V., Yakimansky A. V., Krasnopeeve E. L., Ivanova O. S., Popov A. L., Ivanov V. K. CeO₂ Nanoparticle-Containing Polymers for Biomedical Applications: A Review // *Polymers*. 2021. V. 13. 924.
6. Plakhova T. V., Romanchuk A. Y., Butorin S. M., Konyukhova A. D., Egorov A. V., Shiryayev A. A., Baranchikov A. E., Dorovatovskii P. V., Huthwelker T., Gerber E., Bauters S., Sozarukova M. M., Scheinost A. C., Ivanov V. K., Kalmykov S. N., Kvashnina K. O. Towards the surface hydroxyl species in CeO₂ nanoparticles // *Nanoscale*. 2019. V. 11. P. 18142–18149.
7. Kolesnik I. V., Shcherbakov A. B., Kozlova T. O., Kozlov D. A., Ivanov V. K. Comparative Analysis of Sun Protection Characteristics of Nanocrystalline Cerium Dioxide // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. V. 65. P. 960–966.
8. Filippova A. D., Sozarukova M. M., Baranchikov A. E., Egorova A. A., Cherednichenko K. A., Ivanov V. K. Low-Temperature Inactivation of Enzyme-like Activity of Nanocrystalline CeO₂ Sols // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2022. V. 67. P. 1948–1955.
9. Sozarukova M. M., Shestakova M. A., Teplonogova M. A., Izmailov D. Y., Proskurnina E. V., Ivanov V. K. Quantification of Free Radical Scavenging Properties and SOD-Like Activity of Cerium Dioxide Nanoparticles in Biochemical Models // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. V. 65. P. 597–605.
10. Sozarukova M. M., Proskurnina E. V., Baranchikov A. E., Ivanov V. K. CeO₂ nanoparticles as free radical regulators in biological systems // *Nanosyst. Physics, Chem. Math.* 2020. V. 11. P. 324–332.
11. Zholobak N. M., Shcherbakov A. B., Ivanova O. S., Reukov V., Baranchikov A. E., Ivanov V. K. Nanoceria-curcumin conjugate: Synthesis and selective cytotoxicity against cancer cells under oxidative stress conditions // *J. Photochem. Photobiol. B*. 2020. V. 209. 111921.
12. Popov A. L., Zholobak N. M., Shcherbakov A. B., Kozlova T. O., Kolmanovich D. D., Ermakov A. M., Popova N. R., Chukavin N. N., Bazikyan E. A., Ivanov V. K. The Strong Protective Action of Ce³⁺/F[–] Combined Treatment on Tooth Enamel and Epithelial Cells // *Nanomaterials*. 2022. V. 12. 3034.
13. Popova N. R., Shekunova T. O., Popov A. L., Selezneva I. I., Ivanov V. K. Cerium oxide nanoparticles provide radioprotective effects upon X-ray irradiation by modulation of gene expression // *Nanosyst. Physics, Chem. Math.* 2019. V. 10. P. 564–572.

References

1. Baranchikov A. E., Razumov M. I., Kameneva S. V., Sozarukova M. M., Beshkareva T. S., Filippova A. D., Kozlov D. A., Ivanova O. S., Shcherbakov A. B., Ivanov V. K. Facile Synthesis of Stable Cerium Dioxide Sols in Nonpolar Solvents. *Molecules*, 2022, V. 27, 5028.
2. Mehta A., Scammon B., Shrake K., Bredikhin M., Gil D., Shekunova T., Baranchikov A., Ivanov V., Reukov V. Nanoceria: Metabolic interactions and delivery through PLGA-encapsulation. *Mater. Sci. Eng. C*, 2020, V. 114, 111003.
3. Popova N. R., Andreeva V. V., Khohlov N. V., Popov A. L., Ivanov V. K. Fabrication of CeO₂ nanoparticles embedded in polysaccharide hydrogel and their application in skin wound healing. *Nanosyst. Physics, Chem. Math.*, 2020, V. 11, pp. 99–109.
4. Ermakov A. M., Kamenskikh K. A., Popov A. L., Ermakova O. N., Afanasyeva V. A., Ivanov V. K. Additive effects of green LED light and cerium oxide nanoparticles on the planarian's regeneration. *Nanosyst. Physics, Chem. Math.*, 2021, V. 12, pp. 175–181.
5. Shcherbakov A. B., Reukov V. V., Yakimansky A. V., Krasnopeeve E. L., Ivanova O. S., Popov A. L., Ivanov V. K. CeO₂ Nanoparticle-Containing Polymers for Biomedical Applications: A Review. *Polymers*, 2021, V. 13, 924.

6. Plakhova T. V., Romanchuk A. Y., Butorin S. M., Konyukhova A. D., Egorov A. V., Shiryayev A. A., Baranchikov A. E., Dorovatovskii P. V., Huthwelker T., Gerber E., Bauters S., Sozarukova M. M., Scheinost A. C., Ivanov V. K., Kalmykov S. N., Kvashnina K. O. Towards the surface hydroxyl species in CeO₂ nanoparticles. *Nanoscale*, 2019, V. 11, pp. 18142–18149.
7. Kolesnik I. V., Shcherbakov A. B., Kozlova T. O., Kozlov D. A., Ivanov V. K. Comparative Analysis of Sun Protection Characteristics of Nanocrystalline Cerium Dioxide. *Russ. J. Inorg. Chem.*, 2020, V. 65, P. 960–966.
8. Filippova A. D., Sozarukova M. M., Baranchikov A. E., Egorova A. A., Cherednichenko K. A., Ivanov V. K. Low-Temperature Inactivation of Enzyme-like Activity of Nanocrystalline CeO₂ Sols. *Russ. J. Inorg. Chem.*, 2022, V. 67, pp. 1948–1955.
9. Sozarukova M. M., Shestakova M. A., Teplonogova M. A., Izmailov D. Y., Proskurnina E. V., Ivanov V. K. Quantification of Free Radical Scavenging Properties and SOD-Like Activity of Cerium Dioxide Nanoparticles in Biochemical Models. *Russ. J. Inorg. Chem.*, 2020, V. 65, pp. 597–605.
10. Sozarukova M. M., Proskurnina E. V., Baranchikov A. E., Ivanov V. K. CeO₂ nanoparticles as free radical regulators in biological systems. *Nanosyst. Physics, Chem. Math.*, 2020, V. 11, pp. 324–332.
11. Zholobak N. M., Shcherbakov A. B., Ivanova O. S., Reukov V., Baranchikov A. E., Ivanov V. K. Nanoceria-curcumin conjugate: Synthesis and selective cytotoxicity against cancer cells under oxidative stress conditions. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 2020, V. 209, 111921.
12. Popov A. L., Zholobak N. M., Shcherbakov A. B., Kozlova T. O., Kolmanovich D. D., Ermakov A. M., Popova N. R., Chukavin N. N., Bazikyan E. A., Ivanov V. K. The Strong Protective Action of Ce³⁺/F[–] Combined Treatment on Tooth Enamel and Epithelial Cells. *Nanomaterials*, 2022, V. 12, 3034.
13. Popova N. R., Shekunova T. O., Popov A. L., Selezneva I. I., Ivanov V. K. Cerium oxide nanoparticles provide radioprotective effects upon X-ray irradiation by modulation of gene expression. *Nanosyst. Physics, Chem. Math.*, 2019, V. 10, pp. 564–572.

Информация об авторе

В. К. Иванов — доктор химических наук, член-корреспондент РАН, директор.

Information about the author

V. K. Ivanov — Dr. Sc. (Chemistry), Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director.

Статья поступила в редакцию 18.01.2023; одобрена после рецензирования 31.01.2023; принята к публикации 01.02.2023.
The article was submitted 18.01.2023; approved after reviewing 31.01.2023; accepted for publication 01.02.2023.