

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ
И НАНОМАТЕРИАЛЫ

УДК 546.786-31

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЪЮГАТОВ НАНОЧАСТИЦ
ДИОКСИДА ЦЕРИЯ С СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ ЧЕЛОВЕКА,
ВЫДЕЛЕННЫМ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

© 2023 г. М. М. Созарукова^а, *, Е. В. Проскурнина^б, А. Е. Баранчиков^а, В. К. Иванов^а

^аИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

^бМедико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, ул. Москворечье, 1, Москва, 115522 Россия

*e-mail: S_MadinaM@bk.ru

Поступила в редакцию 19.04.2023 г.

После доработки 11.05.2023 г.

Принята к публикации 12.05.2023 г.

Впервые проведен анализ антиоксидантных свойств конъюгатов наночастиц CeO_2 с сывороточным альбумином человека ($\text{CeO}_2@SAЧ$), в том числе выделенных из плазмы крови и близких по составу к плазме крови биологических жидкостей: перитонеальной (асцитическая) и синовиальной (суставная). Антиоксидантная активность гибридных наноматериалов исследована по отношению к алкилпероксильным радикалам методом люминолзависимой хемилюминесценции. Показано, что при взаимодействии наночастиц CeO_2 с очищенным сывороточным альбумином человека происходит снижение антиоксидантного и прооксидантного потенциала альбумина в ~ 1.5 раза. Предположительно, этот эффект обусловлен взаимодействием нанодисперсного CeO_2 с сульфгидрильными группами белка. Конъюгаты наночастиц CeO_2 с альбумином из биологических жидкостей ($\text{CeO}_2@SAЧ$) проявляют синергетический антиоксидантный эффект. В этом случае реализуется принципиально другой механизм антиоксидантной активности по сравнению с золями CeO_2 , модифицированными очищенным сывороточным альбумином человека. Согласно количественной оценке, антиоксидантная емкость конъюгатов $\text{CeO}_2@SAЧ$ в ~ 20 раз ниже, чем у водорастворимого аналога витамина Е – тролокса.

Ключевые слова: нанозимы, наночастицы диоксида церия, альбумин, хемилюминесценция, биологические жидкости

DOI: 10.31857/S0044457X23600871, EDN: NVRESL

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных направлений при анализе неорганических нанобиоматериалов является исследование их взаимодействия с различными биомолекулами, в первую очередь с белками [1–4]. После введения наночастиц в биологическую жидкость на их поверхности начинает формироваться слой адсорбированных белковых молекул, известных также как белковая корона [5–8]. Состав короны зависит от размера наночастиц и характеристик поверхности, определяющих специфичность и степень сродства при связывании с белком [9, 10]. Кроме того, из-за разнообразия протеомного состава плазмы крови в норме и патологии на одном и том же наноматериале могут образовываться разные типы белковых корон [11–13]. Образование белковой короны и происходящие при этом изменения размера, заряда поверхности и агрегационной стабильности наноматериалов описаны для многих неорганических наноматериалов [14–18]. Тем не менее число исследований, посвященных особенностям взаи-

модействия одного из наиболее перспективных неорганических нанобиоматериалов – нанодисперсного диоксида церия – с биологическими макромолекулами, до сих пор остается крайне незначительным.

Нанодисперсный диоксид церия занимает особое место среди представителей нового класса неорганических наноматериалов с энзимоподобными свойствами – нанозимов [19–23]. Наночастицы CeO_2 способны имитировать функции широкого класса ферментов, среди которых супероксиддисмутаза [24–27], каталаза [28], пероксидаза [29–32], липо- и фосфолипเปอร์оксидаза [33] и др. В литературе описаны особенности взаимодействия наночастиц CeO_2 с сывороточными альбуминами [34–36], иммуноглобулинами [34, 36], фибриногеном [36]. Вместе с тем основное внимание в этих работах уделяется изменениям физико-химических характеристик CeO_2 и белковых молекул, а вопрос влияния взаимодействия наночастиц CeO_2 с белками на их антиоксидантные свойства остается открытым.

Одним из наиболее распространенных белков плазмы крови, выполняющих множество важнейших функций, включая антиоксидантную и транспортную, является сывороточный альбумин человека (САЧ) [37, 38]. Поскольку альбумин — это белок-переносчик различных ионов и молекул, всесторонний анализ его взаимодействия с наночастицами CeO_2 имеет важное значение для понимания особенностей фармакодинамики и фармакокинетики при разработке препаратов на основе наночастиц [39, 40].

В настоящей работе впервые проведен анализ антиоксидантной активности конъюгатов наночастиц CeO_2 как с очищенным сывороточным альбумином человека, так и с белком, выделенным из плазмы крови и близких по составу к плазме крови биологических жидкостей. По данным хемилюминесцентного анализа удалось оценить антиоксидантную емкость наноматериалов по сравнению с тролоксом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методом термогидролиза водного раствора гексанитратоцерата(IV) аммония (#215473, Sigma) был получен электростатически стабилизированный золь диоксида церия [41]. Водный раствор $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (100 г/л) нагревали при 95°C в течение суток. Образовавшийся осадок трехкратно промывали изопропанолом и редицергировали в деионизованной воде. Для полного удаления остатков изопропанола золь CeO_2 кипятили в течение 1 ч при постоянном перемешивании. Концентрация водного коллоидного раствора CeO_2 , определенная термогравиметрическим методом, составила 21 г/л (0.12 М).

Для приготовления раствора очищенного сывороточного альбумина человека (САЧ, #A3782, Sigma, без жирных кислот) навеску вещества растворяли в фосфатном буферном растворе (KH_2PO_4 , 100 мМ, pH 7.4). Из биологических жидкостей в работе использовали плазму крови практически здоровых доноров ($n = 2$), перитонеальную (асцитическую жидкость, $n = 2$) и синовиальную (суставную жидкость, $n = 2$) жидкости. Альбуминовые фракции из биологических жидкостей выделяли с помощью насыщенного раствора сульфата аммония (#A4418, Sigma). Фиксированный объем каждой жидкости (1.000 мл) смешивали с охлажденным насыщенным водным раствором $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ [42]. Осадок (глобулиновую фракцию) удаляли центрифугированием. Использование сульфата аммония в качестве высаливателя не оказывало мешающего влияния на результаты хемилюминесцентных и спектрофлуориметрических измерений. Концентрация альбумина, оцененная унифицированным колориметрическим методом по реакции с бромкрезоловым зеленым (диагностический набор

Альбумин-Витал), составила для белковой фракции из плазмы крови — 48 г/л (проба 1) и 47 г/л (проба 2), из перитонеальной жидкости — 43 г/л (проба 1) и 22 г/л (проба 2), из синовиальной жидкости — 28 г/л (проба 1) и 27 г/л (проба 2).

Конъюгаты наночастиц CeO_2 с альбумином ($\text{CeO}_2@САЧ$) получали постепенным добавлением электростатически стабилизированного золя CeO_2 к раствору белка с последующим перемешиванием в течение 30 мин. Концентрация раствора очищенного альбумина выбрана исходя из среднего содержания белка в плазме крови. Полученные золи CeO_2 инкубировали в течение 40 мин при 37°C . Молярное соотношение CeO_2 : лиганд для конъюгатов с очищенным САЧ составляло 1 : 1 и 10 : 1, для конъюгатов CeO_2 с альбумином из биологических жидкостей — 1 : 1.

Рентгенофазовый анализ высушенного образца золя диоксида церия проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance (Германия) (CuK_α -излучение, геометрия $\theta-2\theta$).

Электронные спектры поглощения коллоидных растворов CeO_2 регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 в диапазоне длин волн от 200 до 700 нм.

Для регистрации спектров флуоресценции ($\lambda_{\text{ex}} = 260$ и 490 нм) использовали спектрофлуориметр FluoroLog 3.

Исследование коллоидных растворов CeO_2 методом динамического рассеяния света и анализ их электрокинетических свойств осуществляли при 20°C на анализаторе Photocor Complex (мощность излучения 25 мВт, диодный лазер, $\lambda = 650$ нм).

Антиоксидантную активность конъюгатов CeO_2 с альбумином ($\text{CeO}_2@САЧ$) анализировали по отношению к алкилпероксильным радикалам методом люминолзависимой хемилюминесценции [43]. Измерения проводили на 12-канальном приборе Lum-1200 (DISoft, Россия). Образование радикалов происходило в результате термолитиза 2,2'-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП). Регистрацию хемилюминесценции проводили в среде фосфатного буферного раствора при 37°C . В кювету с буферным раствором добавляли смесь АБАП (2.5 мкМ, #123072, Sigma) с люминолом (2.0 мкМ, #123072, Sigma) и регистрировали свечение. После выхода интенсивности хемилюминесценции на постоянный уровень к смеси АБАП + люминол добавляли аликвоту исследуемого образца. Для обработки хемилюминограмм использовали программное обеспечение PowerGraph (версия 3.3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Физико-химические характеристики нанодисперсного CeO_2 . По данным рентгенофазового ана-

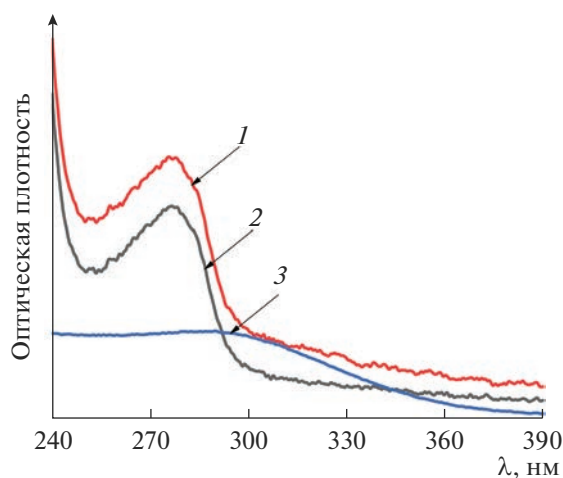


Рис. 1. УФ-спектры поглощения конъюгата CeO_2 @САЧ 1 : 1 (1), раствора очищенного САЧ (2) и коллоидного раствора CeO_2 (3).

лиза, электростатически стабилизированный золь содержал однофазный CeO_2 (PDF2 34-0394). По уравнению Шеррера [44] был определен размер частиц диоксида церия, равный 3.5 нм. Данные о фазовом составе образца были подтверждены результатами, полученными методами просвечивающей электронной микроскопии и электронной дифракции.

По данным динамического рассеяния света, диаметр частиц CeO_2 вместе с сольватной оболочкой составил 12–14 нм. Золь диоксида церия (рН 3.0) характеризовался высокой стабильностью, о чем свидетельствовало значение ζ -потенциала, равное 40.1 ± 1.3 мВ.

Для конъюгата наночастиц CeO_2 с очищенным САЧ (1 : 1), индивидуального белка и нестабилизированного золя CeO_2 были зарегистрированы электронные спектры поглощения (рис. 1).

В электронном спектре индивидуального альбумина присутствует полоса поглощения при ~ 280 нм. Электронный спектр коллоидного раствора CeO_2 содержит широкую полосу поглощения, край которой располагается при ~ 400 нм. Появление полосы поглощения, характерной для альбумина, в УФ-спектре модифицированного золя CeO_2 подтверждает формирование конъюгата CeO_2 @САЧ.

Антиоксидантные свойства конъюгатов CeO_2 @САЧ. Первая серия экспериментов преследовала задачу анализа антиоксидантной активности конъюгатов наночастиц CeO_2 с очищенным сывороточным альбумином человека (CeO_2 @САЧ). На втором этапе работы исследовали конъюгаты наночастиц CeO_2 с альбумином, выделенным из плазмы крови и биологических жидкостей, близких по составу к плазме крови – перитонеальной (асцитической) и синовиальной (суставной) жидкостей.

Хемилюминесцентные кривые, зарегистрированные для конъюгатов наночастиц CeO_2 с очищенным белком (CeO_2 @САЧ 1 : 1; 10 : 1), а также для индивидуального коллоидного раствора CeO_2 и альбумина, представлены на рис. 2.

Добавление альбумина и конъюгатов CeO_2 @САЧ (1 : 1, 10 : 1) к раствору с алкилпероксильными радикалами приводит к усилению люминолзависимой хемилюминесценции относительно начального уровня свечения. Подобный прирост сигнала позволяет говорить о прооксидантной активности

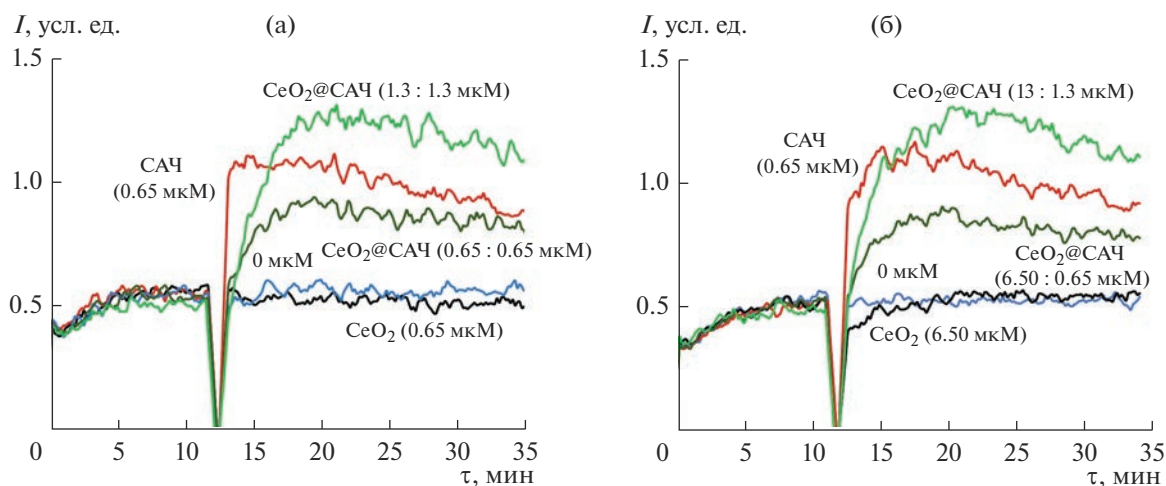


Рис. 2. Хемилюминесцентные кривые для золя CeO_2 , сывороточного альбумина человека (САЧ) и конъюгатов CeO_2 @САЧ 1 : 1 (а), 10 : 1 (б), полученные при добавлении исследуемых образцов к раствору с алкилпероксильными радикалами и люминолом.

образцов. Присутствие золя CeO_2 в концентрациях 0.65 и 6.50 мкМ не оказывает значительного влияния на развитие люминолзависимой хемилюминесценции. Отметим, что обычные антиоксиданты приводят к подавлению сигнала в системе АБАП + люминол за счет того, что перехватывают активные формы кислорода. Однако в случае альбумина наблюдается необычный эффект – повышение стационарного уровня свечения после ожидаемого подавления сигнала. Это свидетельствует об иницировании новых свободнорадикальных реакций. Аналогичный характер изменения хемилюминесценции в системе АБАП + люминол наблюдали ранее при регистрации антиоксидантных профилей плазмы крови [45, 46]. Предположительно, усиление хемилюминесценции альбумином обусловлено участием в редокс-реакциях тиоловых групп белка. Именно остатки цистеина в наибольшей степени определяют антиоксидантные свойства альбумина. В литературе имеются свидетельства свободнорадикального окисления тиолов [47–49], при этом проведенные нами ранее эксперименты с цистеином и глутатионом подтверждают, что подъем интенсивности хемилюминесценции на новый стационарный уровень обусловлен именно сульфгидрильными группами альбумина и пропорционален их концентрации [50]. Таким образом, этот аналитический параметр (прирост хемилюминесценции), с одной стороны, может быть использован для оценки содержания меркаптоальбумина (восстановленный альбумин), а с другой – характеризует не только антиоксидантный, но и прооксидантный потенциал альбумина, поскольку SH-группа реагирует со свободными радикалами, производя новые активные формы кислорода.

При сопоставлении экспериментальных кривых для одинаковых концентраций САЧ и конъюгатов CeO_2 @САЧ (1 : 1, 10 : 1) было установлено, что более выраженный эффект усиления свечения демонстрирует индивидуальный белок, в то время как связывание САЧ с наночастицами CeO_2 вызывает менее значимое повышение интенсивности свечения, обусловленного альбумином. Хемилюминесцентные кривые для конъюгатов CeO_2 @САЧ состава 1 : 1 и 10 : 1 практически не различаются. Это качественно свидетельствует о том, что изменение биохимических свойств альбумина при взаимодействии с наночастицами CeO_2 происходит уже при мольном соотношении 1 : 1, а дальнейшее увеличение содержания нанодисперсного диоксида церия в составе конъюгатов CeO_2 @САЧ в 10 раз не оказывает влияния на редокс-активность альбумина. На основании вышеизложенного можно заключить, что связывание наночастиц CeO_2 с САЧ снижает антиоксидантный и прооксидантный потенциал белка в ~1.5 раза. Вероятно, это происходит за счет взаи-

модействия нанодисперсного диоксида церия с тиоловыми группами альбумина. Для подтверждения этого предположения было оценено содержание свободных SH-групп в альбумине с помощью коммерчески доступной тест-системы для определения тиолов флуоресцентным методом. Согласно этой методике, концентрация тиоловых групп в белке составила 11.25 ± 1.06 нмоль/л. Однако определить содержание SH-групп в конъюгатах CeO_2 @САЧ (1 : 1, 10 : 1) не удалось. В серии контрольных измерений было обнаружено, что индивидуальные наночастицы CeO_2 при взаимодействии с реагентом для определения тиоловых групп характеризуются собственной флуоресценцией (рис. 3).

В литературе встречаются исследования окислительной модификации протеинов и аминокислот при взаимодействии с ионами Ce(IV) [51, 52]. На основе окислительной способности ионов Ce(IV) был предложен простой, экспрессный и чувствительный метод определения общего количества свободных SH-групп в биологических образцах [52]. При изучении механизмов взаимодействия между металлотионеинами (семейство низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина), индивидуальным цистеином и наночастицами CeO_2 было установлено образование стабильных комплексов дисульфидный мостик– Ce(III) , характеризующихся флуоресценцией при 352 нм [52].

Для приготовления конъюгатов наночастиц CeO_2 с САЧ, выделенным из биологических жидкостей (плазма крови практически здоровых доноров, перитонеальная и синовиальная жидкость), было выбрано мольное соотношение диоксида церия и альбумина, равное 1 : 1. Одной из важнейших функций альбумина в организме является транспортная [38, 53]. Являясь уникальным белком-носителем, альбумин в биологических жидкостях, в отличие от раствора очищенного белка, связан с различными лигандами, среди которых жирные кислоты, фармацевтические субстанции и другие вещества [39, 54, 55]. Можно ожидать, что хемилюминесцентные кривые такого белка и конъюгатов наночастиц CeO_2 с ним будут выглядеть иначе, чем для очищенного альбумина. На рис. 4 приведены хемилюминограммы золя CeO_2 , альбумина, выделенного из биологических жидкостей, и конъюгатов на его основе с наночастицами CeO_2 (CeO_2 @САЧ = 1 : 1).

В отличие от раствора очищенного альбумина, который в диапазоне исследованных концентраций усиливает люминолзависимую хемилюминесценцию (рис. 2), добавление белка, выделенного из биологических жидкостей, к смеси АБАП + люминол приводило либо к появлению области подавления свечения (рис. 4а, 4б), либо несколько снижало уровень хемилюминесценции (рис. 4в). В

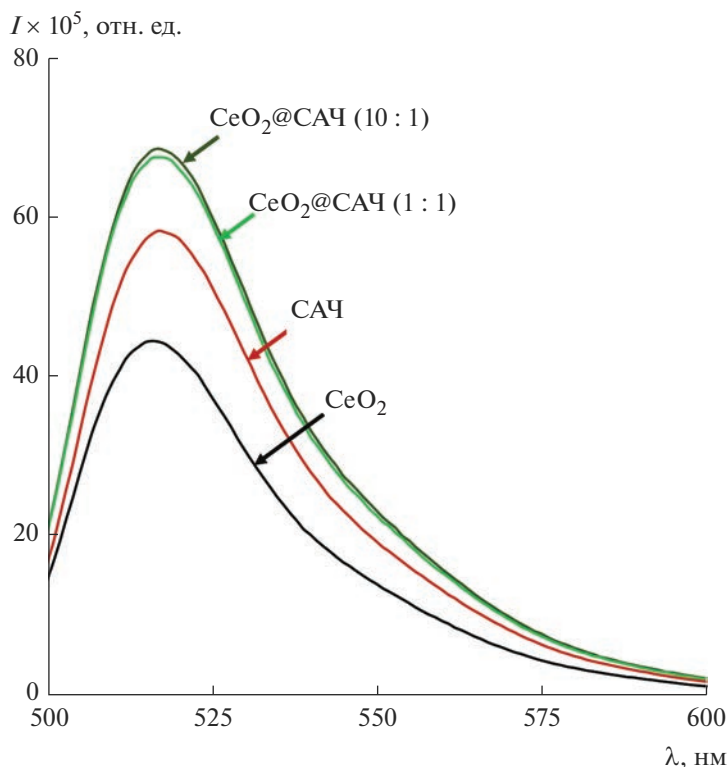


Рис. 3. Спектры флуоресценции конъюгатов $\text{CeO}_2@SACh$ (1 : 1, 10 : 1), золя CeO_2 и альбумина (САЧ) после взаимодействия с реагентом для определения тиоловых групп.

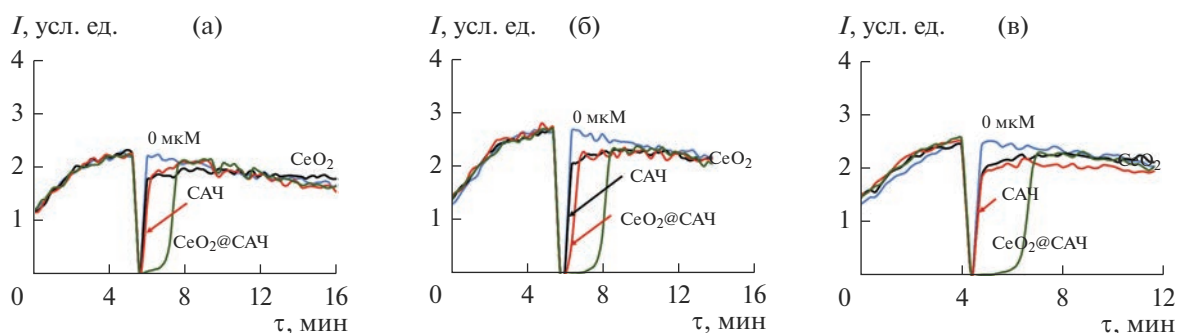


Рис. 4. Хемилуминесцентные кривые для золя CeO_2 (3.50 мкМ), альбумина из плазмы крови (3.50 мкМ, проба 1) и конъюгата $\text{CeO}_2@SACh$ (1 : 1) (а); золя CeO_2 (3.25 мкМ), альбумина из перитонеальной жидкости (3.25 мкМ, проба 1) и конъюгата $\text{CeO}_2@SACh$ (1 : 1) (б); золя CeO_2 (2.00 мкМ), альбумина из синовиальной жидкости (2.00 мкМ, проба 1) и конъюгата $\text{CeO}_2@SACh$ (1 : 1) (в).

исследованном диапазоне концентраций исходный золь CeO_2 оказывал аналогичный эффект на свечение АБАП + люминол. Для конъюгатов наночастиц CeO_2 с альбумином из биологических жидкостей (1 : 1) наблюдали другой вид хемилуминесцентных кривых. Добавление конъюгатов $\text{CeO}_2@SACh$ (1 : 1) вызывало значительное подавление свечения, после которого хемилуминесцентная кривая выходила на прежний уровень. Подобный вид кривых характерен для сильных

антиоксидантов типа тролокса [56]. Поскольку в биологических жидкостях альбумин может быть связан с различными веществами, можно заключить, что антиоксидантные свойства конъюгатов $\text{CeO}_2@SACh$ (1 : 1) обусловлены в том числе сочетанным действием CeO_2 и альбумина. По причине того, что альбумин в реальных образцах связан с различными лигандами, объяснить природу наблюдаемого синергетического эффекта наночастиц диоксида церия и выделенной альбумино-

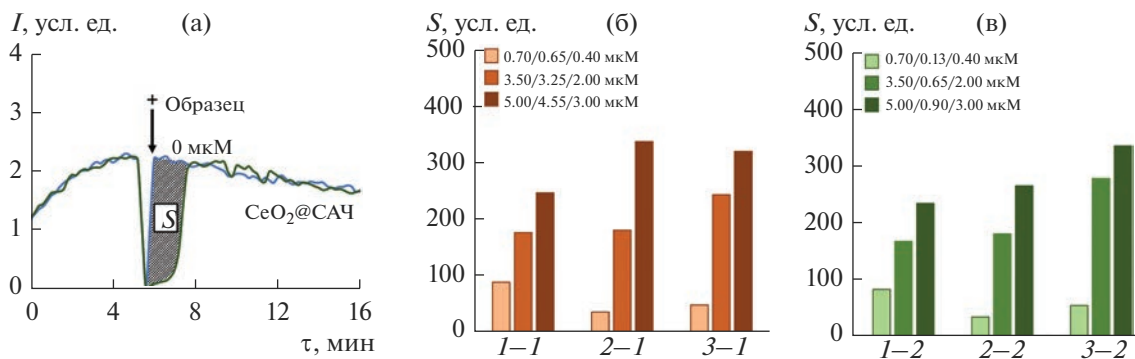


Рис. 5. Хемилюминесцентная кривая для конъюгата наночастиц CeO_2 с альбумином плазмы крови (проба 1) (а), гистограммы распределения параметра S для разных концентраций конъюгатов наночастиц CeO_2 с альбумином из: 1 – плазмы крови, 2 – перитонеальной жидкости, 3 – синовиальной жидкости; проба 1 (б), проба 2 (в).

вой фракции затруднительно. В качестве гипотетического механизма можно предположить, что усиление антиоксидантных свойств конъюгатов CeO_2 @САЧ обусловлено взаимодействием наночастиц CeO_2 с полиненасыщенными жирными кислотами – одними из связываемых и транспортируемых альбумином соединений, проявляющих антиоксидантную активность [57]. Вероятно, жирные кислоты могут выступать в качестве хороших стабилизаторов для наночастиц CeO_2 , что дополнительно препятствует фосфатированию поверхности наодисперсного диоксида церия и, соответственно, ингибированию его радикал-перехватывающих свойств [58].

Для количественного описания антиоксидантных свойств конъюгатов CeO_2 @САЧ был использован параметр S (антиоксидантная емкость), представляющий собой площадь области подавления люминолзависимой хемилюминесценции и пропорциональный количеству перехваченных радикалов (рис. 5а).

На основании значений параметра S (рис. 5б, 5в) антиоксидантная емкость 1 мкмоль/л раствора

конъюгатов CeO_2 @САЧ была оценена в единицах концентрации тролокса, мкмоль/л (табл. 1).

Таким образом, способность конъюгатов CeO_2 @САЧ выступать в качестве перехватчика свободных радикалов в среднем в ~20 раз ниже тролокса.

При взаимодействии альбумина с разнообразными лигандами и ионами, в том числе с неорганическими наночастицами, молекула белка претерпевает изменения, которые могут в первую очередь затронуть конформацию макромолекулы или изменить ее заряд [7, 10, 59]. Определяющую роль здесь играют химические свойства лигандов и ионов и природа образующихся связей. При этом происходят изменения физико-химических свойств не только белка, но и самих лигандов. Известно, что параметры собственной флуоресценции белков – это информативный инструмент для анализа изменений структуры белковых макромолекул [60]. Помимо тиоловой группы (остаток Cys34), придающей альбумину уникальные антиоксидантные свойства, в структуре белка присутствуют природные флуорофоры, ароматические аминокислоты – тирозин и триптофан.

Таблица 1. Антиоксидантная емкость конъюгатов наночастиц CeO_2 с альбумином из биологических жидкостей, выраженная в единицах концентрации тролокса

Конъюгат	Антиоксидантная емкость, мкмоль/л
Альбумин из плазмы крови	
CeO_2 @САЧ (проба 1)	0.042 ± 0.001
CeO_2 @САЧ (проба 2)	0.041 ± 0.002
Альбумин из перитонеальной жидкости	
CeO_2 @САЧ (проба 1)	0.021 ± 0.004
CeO_2 @САЧ (проба 2)	0.130 ± 0.010
Альбумин из синовиальной жидкости	
CeO_2 @САЧ (проба 1)	0.052 ± 0.004
CeO_2 @САЧ (проба 2)	0.038 ± 0.002

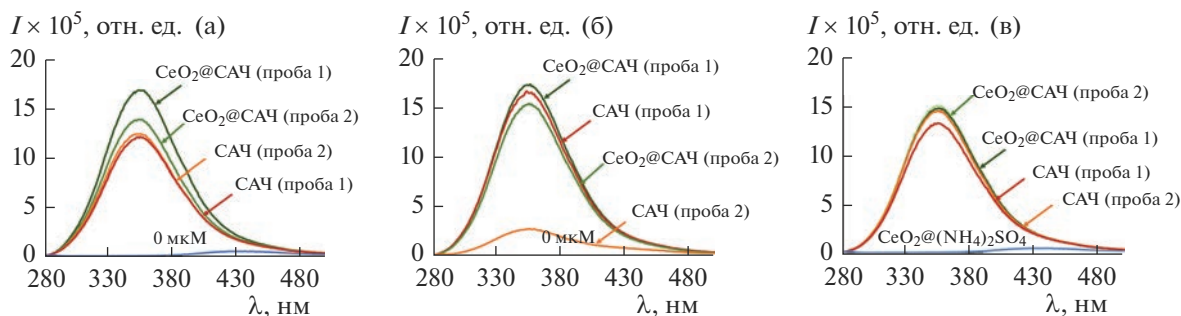


Рис. 6. Спектры флуоресценции САЧ и конъюгатов наночастиц CeO_2 с альбумином из плазмы крови (а), перитонеальной жидкости (б) и синовиальной жидкости (в).

Для понимания влияния формирования конъюгатов CeO_2 @САЧ (1 : 1) на структуру САЧ были зарегистрированы спектры флуоресценции (рис. 6).

Из рис. 6 видно, что для ряда образцов конъюгатов при связывании альбумина с нанодисперсным CeO_2 интенсивность триптофановой флуоресценции САЧ увеличивается. Это свидетельствует о том, что результатом взаимодействия наночастиц CeO_2 с альбумином может быть как окисление сульфгидрильных групп (которые вносят существенный вклад в поддержание нативной конформации альбумина), так и конформационные изменения белковой макромолекулы. Предположительно, усиление интенсивности флуоресценции альбумина можно объяснить уменьшением тушающего действия полярных групп аминокислотных остатков, локализованных вокруг триптофана [61, 62]. Иными словами, конформационные изменения в структуре альбумина, обусловленные взаимодействием белка с наночастицами CeO_2 , влияют на полярность окружения триптофановых остатков в САЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнен анализ антиоксидантной активности конъюгатов наночастиц CeO_2 с сывороточным альбумином человека, в том числе выделенным из биологических жидкостей. Показано, что связывание наночастиц CeO_2 с очищенным альбумином может снижать его антиоксидантный и прооксидантный потенциал. Выдвинуто предположение о том, что этот эффект возникает за счет взаимодействия нанодисперсного диоксида церия с сульфгидрильными группами белка. Конъюгаты CeO_2 с альбумином, выделенным из плазмы крови, перитонеальной и синовиальной жидкостей, по отношению к алкилпероксильным радикалам проявляют антиоксидантный эффект. Поскольку альбумин, являясь транспортным белком, может быть связан с разными лигандами, объяснить природу этого эффекта затруднительно. Вид хемилюминесцентных кривых конъюга-

тов схож с хемилюминограммами тролокса, что может указывать на схожесть механизмов их антиоксидантной активности. При этом антиоксидантная емкость конъюгатов CeO_2 с альбумином значительно ниже, чем у тролокса. Результаты данного исследования позволяют оценить возможные биологические последствия попадания наночастиц CeO_2 в организм.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-00251).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hong S., Choi D.W., Kim H.N. et al. // *Pharmaceutics*. 2020. V. 12. № 7. P. 604. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070604>
- Ritz S., Schöttler S., Kotman N. et al. // *Biomacromolecules*. 2015. V. 16. № 4. P. 1311. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b00108>
- Saptarshi S.R., Duschl A., Lopata A.L. // *J. Nanobiotechnology*. 2013. V. 11. № 1. P. 26. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-11-26>
- Ostroushko A.A., Gagarin I.D., Danilova I.G. et al. // *Nanosyst. Physics. Chem. Math.* 2019. P. 318. <https://doi.org/10.17586/2220-8054-2019-10-3-318-349>
- Ke P.C., Lin S., Parak W.J. et al. // *ACS Nano*. 2017. V. 11. № 12. P. 11773. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b08008>
- Kopac T. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. V. 169. P. 290. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.108>
- Lundqvist M., Stigler J., Cedervall T. et al. // *ACS Nano*. 2011. V. 5. № 9. P. 7503. <https://doi.org/10.1021/nn202458g>
- Zanganeh S., Spittler R., Erfanzadeh M. et al. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016. V. 75. P. 143. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.01.005>

9. Wu Y.-Z., Tsai Y.-Y., Chang L.-S. et al. // *Pharmaceuticals*. 2021. V. 14. № 11. P. 1071. <https://doi.org/10.3390/ph14111071>
10. Lynch I., Dawson K.A. // *Nano Today*. 2008. V. 3. № 1–2. P. 40. [https://doi.org/10.1016/S1748-0132\(08\)70014-8](https://doi.org/10.1016/S1748-0132(08)70014-8)
11. Corbo C., Molinaro R., Tabatabaei M. et al. // *Biomater. Sci.* 2017. V. 5. № 3. P. 378. <https://doi.org/10.1039/c6bm00921b>
12. Hajipour M.J., Laurent S., Aghaie A. et al. // *Biomater. Sci.* 2014. V. 2. № 9. P. 1210. <https://doi.org/10.1039/C4BM00131A>
13. Colapicchioni V., Tilio M., Digiacomo L. et al. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016. V. 75. P. 180. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.09.002>
14. Mahmoudi M., Lynch I., Ejtehadi M.R. et al. // *Chem. Rev.* 2011. V. 111. № 9. P. 5610. <https://doi.org/10.1021/cr100440g>
15. Monopoli M.P., Walczyk D., Campbell A. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. V. 133. № 8. P. 2525. <https://doi.org/10.1021/ja107583h>
16. Park S.J. // *Int. J. Nanomedicine*. 2020. V. 15. P. 5783. <https://doi.org/10.2147/IJN.S254808>
17. Shang W., Nuffer J.H., Dordick J.S. et al. // *Nano Lett.* 2007. V. 7. № 7. P. 1991. <https://doi.org/10.1021/nl070777r>
18. Tenzer S., Docter D., Kuharev J. et al. // *Nat. Nanotechnol.* 2013. V. 8. № 10. P. 772. <https://doi.org/10.1038/nnano.2013.181>
19. Ivanov V.K., Polezhaeva O.S., Tretyakov Y.D. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2010. V. 80. № 3. P. 604. <https://doi.org/10.1134/S1070363210030412>
20. Singh S. // *Biointerphases*. 2016. V. 11. № 4. P. 04B202. <https://doi.org/10.1116/1.4966535>
21. Shcherbakov A.B., Reukov V.V., Yakimansky A.V. et al. // *Polymers (Basel)*. 2021. V. 13. № 6. P. 924. <https://doi.org/10.3390/polym13060924>
22. Popov A.L., Shcherbakov A.B., Zholobak N.M. et al. // *Nanosyst. Physics. Chem. Math.* 2017. P. 760. <https://doi.org/10.17586/2220-8054-2017-8-6-760-781>
23. Ivanov V.K., Usatenko A.V., Shcherbakov A.B. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2009. V. 54. № 10. P. 1522. <https://doi.org/10.1134/S0036023609100039>
24. Heckert E.G., Karakoti A.S., Seal S. et al. // *Biomaterials*. 2008. V. 29. № 18. P. 2705. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.03.014>
25. Korsvik C., Patil S., Seal S. et al. // *Chem. Commun.* 2007. № 10. P. 1056. <https://doi.org/10.1039/b615134e>
26. Sozarukova M.M., Shestakova M.A., Teplonogova M.A. et al. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. V. 65. № 4. P. 597. <https://doi.org/10.1134/S0036023620040208>
27. Sozarukova M.M., Proskurnina E.V., Baranchikov A.E. et al. // *Nanosyst. Physics. Chem. Math.* 2020. V. 11. № 3. P. 324. <https://doi.org/10.17586/2220-8054-2020-11-3-324-332>
28. Pirmohamed T., Dowding J.M., Singh S. et al. // *Chem. Commun.* 2010. V. 46. № 16. P. 2736. <https://doi.org/10.1039/b922024k>
29. Wei X., Li X., Feng Y. et al. // *RSC Adv.* 2018. V. 8. № 21. P. 11764. <https://doi.org/10.1039/C8RA00622A>
30. Sozarukova M.M., Proskurnina E.V., Ivanov V.K. // *Nanosyst. Physics. Chem. Math.* 2021. V. 12. № 3. P. 283. <https://doi.org/10.17586/2220-8054-2021-12-3-283-290>
31. Filippova A.D., Sozarukova M.M., Baranchikov A.E. et al. // *Molecules*. 2023. V. 28. № 9. P. 3811. <https://doi.org/10.3390/molecules28093811>
32. Filippova A.D., Sozarukova M.M., Baranchikov A.E. et al. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2022. V. 67. № 12. P. 1948. <https://doi.org/10.1134/S0036023622601581>
33. Sozarukova M.M., Proskurnina E.V., Popov A.L. et al. // *RSC Adv.* 2021. V. 11. № 56. P. 35351. <https://doi.org/10.1039/D1RA06730C>
34. Liu W., Rose J., Plantevin S. et al. // *Nanoscale*. 2013. V. 5. № 4. P. 1658. <https://doi.org/10.1039/c2nr33611a>
35. Khoshgozaran Roudbaneh S.Z., Kahbasi S., Sohrabi M.J. et al. // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 296. P. 111839. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111839>
36. Simón-Vázquez R., Lozano-Fernández T., Peleteiro-Olmedo M. et al. // *Colloids Surf., B: Biointerfaces*. 2014. V. 113. P. 198. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.08.047>
37. Roche M., Rondeau P., Singh N.R. et al. // *FEBS Lett.* 2008. V. 582. № 13. P. 1783. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.057>
38. Quinlan G.J., Martin G.S., Evans T.W. // *Hepatology*. 2005. V. 41. № 6. P. 1211. <https://doi.org/10.1002/hep.20720>
39. Pilati D., Howard K.A. // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020. V. 16. № 9. P. 783. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1801633>
40. Larsen M.T., Kuhlmann M., Hvam M.L. et al. // *Mol. Cell. Ther.* 2016. V. 4. P. 3. <https://doi.org/10.1186/s40591-016-0048-8>
41. Shcherbakov A.B., Teplonogova M.A., Ivanova O.S. et al. // *Mater. Res. Express*. 2017. V. 4. № 5. P. 055008. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/aa6e9a>
42. Colantonio D.A., Dunkinson C., Bovenkamp D.E. et al. // *Proteomics*. 2005. V. 5. № 15. P. 3831. <https://doi.org/10.1002/pmic.200401235>
43. Alekseev A.V., Proskurnina E.V., Vladimirov Y.A. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2012. V. 67. № 3. P. 127. <https://doi.org/10.3103/S0027131412030029>
44. Vorokh A.S. // *Nanosyst. Physics. Chem. Math.* 2018. P. 364. <https://doi.org/10.17586/2220-8054-2018-9-3-364-369>
45. Proskurnina E.V., Polimova A.M., Sozarukova M.M. et al. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. V. 161. № 1. P. 131. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3362-x>
46. Sozarukova M.M., Polimova A.M., Proskurnina E.V. et al. // *Biofizika*. 2016. V. 61. № 2. P. 337.
47. Baba S.P., Bhatnagar A. // *Curr. Opin. Toxicol.* 2018. V. 7. P. 133. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2018.03.005>
48. Ulrich K., Jakob U. // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. V. 140. P. 14. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.035>

49. *Winther J.R., Thorpe C.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1840. № 2. P. 838.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.031>
50. *Пойменова Ю.А., Созарукова М.М., Проскурнина Е.В.* // Современные проблемы медицинской биохимии. Сб. статей участников Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию проф. В.К. Кухты, Минск, 2022. С. 224.
51. *Han G.-C., Peng Y., Hao Y.-Q. et al.* // *Anal. Chim. Acta.* 2010. V. 659. № 1–2. P. 238.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.11.057>
52. *Rollin-Genetet F., Seidel C., Artells E. et al.* // *Chem. Res. Toxicol.* 2015. V. 28. № 12. P. 2304.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00319>
53. *Rosenoer M.* // *Albumin: Structure, Function and Uses*, Elsevier, 2014. <https://www.elsevier.com/books/albumin-structure-function-and-uses/rosenoer/978-0-08-019603-9> (accessed May 11, 2023).
54. *Kragh-Hansen U., Chuang V.T.G., Otagiri M.* // *Biol. Pharm. Bull.* 2002. V. 25. № 6. P. 695.
<https://doi.org/10.1248/bpb.25.695>
55. *Rabbani G., Ahn S.N.* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 123. P. 979.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053>
56. *Arts M.J.T., Haenen G.R.M., Voss H.-P. et al.* // *Food Chem. Toxicol.* 2004. V. 42. № 1. P. 45.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.08.004>
57. *Richard D., Kefi K., Barbe U. et al.* // *Pharmacol. Res.* 2008. V. 57. № 6. P. 451.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.05.002>
58. *Singh S., Dosani T., Karakoti A.S., Kumar A. et al.* // *Biomater.* 2011. V. 32. № 28. P. 6745.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.073>
59. *Teichroeb J.H., Forrest J.A., Jones L.W.* // *Eur. Phys. J. E.* 2008. V. 26. № 4. P. 411.
<https://doi.org/10.1140/epje/i2007-10342-9>
60. *Engelborghs Y.* // *J. Fluor.* 2003. V. 13. № 1. P. 9.
<https://doi.org/10.1023/A:1022398329107>
61. *Ghisaidoobe A.B.T., Chung S.J.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15. № 12. P. 22518.
<https://doi.org/10.3390/ijms151222518>
62. *Vivian J.T., Callis P.R.* // *Biophys. J.* 2001. V. 80. № 5. P. 2093.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(01\)76183-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)76183-8)