

практиці лікаря. Нові теорії ушкодження СМ та розладів уродинаміки вражають своєю складністю та різноманітністю. Розуміння причин і шляхів розвитку патологічних процесів у СМ є важливим для коректної та своєчасної діагностики, результати якої вплинуть на лікувальну тактику, що в подальшому відобразиться на покращенні якості життя пацієнта. Зокрема, в роботі проаналізовано та описано деякі знахідки, зроблені науковцями, які формують розуміння розвитку запальної, непласическої та дисфункціональної патології сечового міхура. У статті приділена увага диференційній діагностиці запальної псевдопухлини, патогенезу синдрому гіперактивного сечового міхура, клінічній та морфологічній картині рідкісних злоякісних новоутворень. Особливо підкреслюється роль сучасних морфологічних досліджень в діагностиці хвороб СМ.

Ключові слова: сечовий міхур, урологічна патологія, гіперактивний міхур, обструкція, запалення, пухлини, забруднення довкілля.

Стаття надійшла 12.11.2017 р.

DOI 10.267254 / 2079-8334-2018-1-63-196-201

УДК 577.1:620.3:546.655.3/4

О.С. Цехмістренко, С.І. Цехмістренко, В.С. Бітюцький, О.М. Мельниченко, О.А. Олешко
Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква

БІОМІМЕТИЧНА ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ НАНОКРИСТАЛІЧНОГО ДІОКСИДУ ЦЕРІЮ

e-mail: svetlana.tshmistrenko@gmail.com

Проведений аналіз наукової літератури свідчить про широке застосування в біології та медицині нанополук діоксиду церію, які проявляють біоміметичну та антиоксидантну активність. Високий ступінь біосумісності, низька токсичність і каталітична активність нанодисперсного діоксиду церію дозволяє розглядати його як перспективний нанобіоматеріал для біомедичного застосування. Характеризується роль нанокристалічного діоксиду церію у захисті клітин від оксидативного стресу. Киснева нестехіометрія і пов'язана з нею можливість участі в окисно-відновних процесах у живій клітині, а також здатність до ауторегенерації забезпечує високу ефективність застосування нанодисперсного діоксиду церію. Показано, що наночерій може діяти як міметик супероксиддисмутази, каталази, деяких оксидаз, оксидоредуктаз та фосфатаз, а також здатний брати участь у знешкодженні активних форм нітрогену.

Ключові слова: наночастинки, діоксид церію, міметики, оксидативний стрес, супероксиддисмутаза.

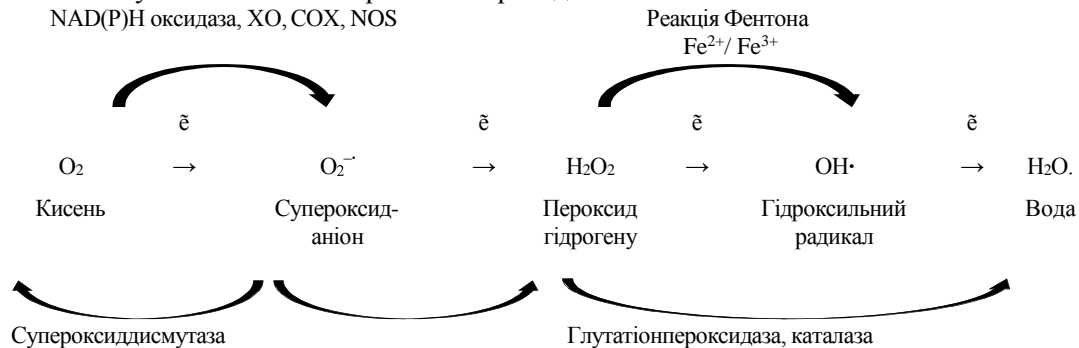
Робота є фрагментом НДР "Розробка біотехнологій створення нових препаратів пробіотиків, біологічно активних речовин та наноматеріалів, "№ державної реєстрації 0116U005824.

Церій (Ce) – рідкоземельний елемент (порядковий номер 58), який належить до лантанодів. Унікальність церію (електронна конфігурація $4f^15d^16s^2$) обумовлена тим, що він може існувати у різних станах окиснення (Ce^{3+} та Ce^{4+}), на відміну від більшості інших рідкоземельних металів, які переважно існують у тривалентному стані [14, 25]. Сам церій не має біологічного значення в фізіології ссавців, але розчинні солі Ce^{3+} традиційно використовуються в біомедичних цілях через їхню бактеріостатичну, бактерицидну, імуномодулюючу та протипухлинну активність [1, 7]. Нанодисперсний діоксид церію (НДЦ) широко застосовується в процесах механічного полірування, у розробці антикорозійних покриттів для металів і сплавів та каталізаторів окиснення дизельного палива [1]. Останнім часом спостерігається вибух фундаментального та практичного інтересу до розробки та застосування наночастинок як потенційних каталітичних антиоксидантів у біології та медицині [6, 8, 9, 11, 19, 37]. Біологічна активність наночастинок діоксиду церію визначається його кисневою нестехіометрією, яка залежить від розміру наночастинок і поверхневого ліганду [25]. Високий ступінь біосумісності, низька токсичність і каталітична активність нанодисперсного діоксиду церію дозволяє розглядати його як перспективний наноматеріал для біомедичного застосування [4, 15, 24, 29, 30, 32, 37]. Проте нині всі можливі механізми його біологічної активності є маловивченими.

Міметики (грец. *mimetes* – наслідувачі, імітатори, подібні) – речовини, схожі на природні синтезовані в організмі сполуки (медіатори, ферменти, гормони), які імітують дію інших субстанцій.

Міметики за фізико-хімічною природою дуже схожі на природні сигнальні молекули, тому клітинні рецептори не “розпізнають” їх за чужинців і реагують на міметики як на субстанцію, з якою вони взаємодіють. Проте для міметиків характерна низка важливих якостей [1, 3, 29, 33]. Вони підміняють собою природні регулюючі речовини, зв'язуються з молекулярними рецепторами, призначеними не для них. Міметики можуть давати інакший ефект, аніж сполуки, які вони підміняють (діяти сильніше чи слабше). Час життя міметиків в організмі у незмінному стані та тривалість зв'язування із рецептором відрізняється від природних речовин. Вони здатні конкурувати з природними регуляторами за зв'язок з молекулярними рецепторами (за афінізацією та концентрацією). Наявність міметиків змінює утворення організмом власних регулюючих речовин за рахунок зворотного зв'язку між концентрацією регуляторів та їхнім виробництвом. Різні міметики з подібним ефектом можуть мати окремі перераховані вище якості, що дозволяє створювати різноманітні біологічно активні речовини з таким ефектом, але зі специфічними особливостями і можливостями застосування [1]. Їх дія на рецептори призводить до активації чи пригнічення функції клітин [22].

Існують численні повідомлення про роль нанокристалічного діоксиду церію щодо захисту від оксидативного стресу [1, 31]. Переважна більшість живих організмів на Землі в своїй життєдіяльності не обходяться без споживання кисню. Як результат ланцюжка реакцій одноелектронного відновлення кисню в тваринних і рослинних клітинах утворюються активні форми кисню (АФО), утворення і руйнування яких у клітинах живих організмів проходить за схемою:



NAD(P)H оксидаза, циклооксигеназа (COX), ксантинооксидаза (XO) і синтетаза оксиду азоту (NOS) відповідальні за утворення супероксид-аніонів, частина з яких вивільнюється з електронно-транспортного ланцюга [1], пошкоджує білки та сприяє утворенню ще більш реакційно здатних пероксидних радикалів [1]. Супероксид-аніони під дією ферменту супероксиддисмутази (СОД) перетворюються в пероксид гідрогену. У присутності іонів перехідних металів (наприклад, Феруму) пероксид гідрогену здатний вступати в реакції Фентона і Габера-Вейса з утворенням високореактивного гідроксильного радикала. Останній окиснює практично всі органічні молекули – білки, нуклеїнові кислоти та інші біополімери, відриває іони гідрогену від молекул ненасичених жирних кислот й ініціює ПОЛ. У свою чергу, пероксид гідрогену за дії ферментів глутатіонпероксидази і каталази розпадається до води і кисню, минаючи стадію утворення гідроксильного радикала [21].

Необхідний рівень активних форм кисню в організмі регулюють антиоксидантні ферменти; в разі дисбалансу між продукцією АФО і концентрацією ферментів розвивається оксидативний стрес (ОС). Неферментативні компоненти антиоксидантної системи (вітаміни А і Е, деякі білки, глутатіон) [1] забезпечують ще одну ланку захисту організму від АФО; дисфункція будь-якої з яких теж призводить до оксидативного стресу. ОС виникає під впливом психологічних стресів, екзо- та ендогенних інтоксикацій, техногенних забруднень навколишнього середовища та іонізуючого випромінювання (останнє призводить до утворення гідроксильних радикалів внаслідок радіолізу води в клітинах). ОС приймає участь у патогенезі понад 100 різних захворювань [21, 27, 28].

У разі старінні здорового організму виникає віковий оксидативний стрес за рахунок зниження активності природної антиоксидантної (ферментативної) системи, а також у зв'язку зі збільшенням концентрації продуктів пероксидного окиснення ліпідів та вільних радикалів, утворених за рахунок модифікуючого впливу ліпопероксидів [1, 2]. У разі порушення захисної (антиоксидантної) системи організму або за значного підвищення рівня екзогенних АФО необхідний сторонній регулятор, здатний виконувати функцію ферменту або антиоксиданту [21].

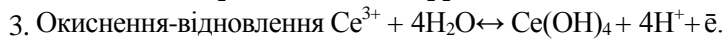
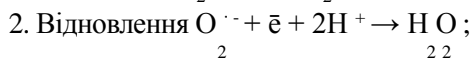
Доведено, що нанокристалічний діоксид церію може виступати в якості оксидоредуктаз – ензимів, що регулюють окисно-відновні процеси в біологічних системах [10, 20, 24]. Ймовірно, НДЦ повинен оберігати клітини від руйнування за впливу несприятливих факторів, що викликають оксидативний стрес. Киснева нестехіометрія і пов'язана з нею можливість участі НДЦ в окисно-відновних процесах у живих клітинах, а також здатність до ауторегенерації забезпечує високу ефективність його застосування [16, 25]. Для НДЦ показана УФ-захисна дія, різна за ефективністю для окремих тканин, перспективність застосування за терапії пухлинних процесів. НДЦ має пробіотичну, антибактеріальну та антивірусну дію [1].

Розробка високоефективних небілкових аналогів ензимів є актуальним завданням для сучасної медицини, біології та сільського господарства. В теперішній час вже створено кілька типів штучних ферментів, що замінюють природні аналоги [17, 24, 33]. Природні ензими і штучні каталізатори мають багато спільного: вони прискорюють протікання реакції та здатні до регенерації [1]. Як правило, основна відмінність природних ензимів від штучних каталізаторів полягає в швидкості перебігу реакцій, при цьому природні ензими, на відміну від штучних, потребують особливих умов навколишнього середовища, зокрема певної температури та реакції середовища [15, 16]. Застосування ферментів-міметиків на основі наноматеріалів створює можливість зниження витрат на їх синтез, підвищення каталітичної активності та стабільності в жорстких умовах [33]. Окрім того, поверхня наноматеріалів може мати більше каталітичних об'єктів (сайтів), тоді як природні ферменти містять лише одну активну ділянку на одну молекулу. Каталітичні властивості проявляє низка металів, однак лише незначна їх частина може бути використана з біомедициною метою. Це обумовлено можливою токсичністю матеріалів, що визначається здатністю викликати оксидативний стрес шляхом генерації активних форм кисню [34] та природою іонів у їх складі.

В останні роки виявлена ензимоподібна активність нанокристалічного діоксиду церію, що обумовлено його кисневою нестехіометрією [25, 31]. Низька енергія утворення кисневих дефектів у кристалічній решітці оксиду церію зумовлює можливість легко вступати в окисно-відновні реакції та інактивувати активні форми кисню та нітрогену [1]. Основною відмінністю НДЦ від класичних антиоксидантів (аскорбінова кислота, токоферол) є його здатність до ауторегенерації, тобто багаторазової участі в редокс-реакціях [25, 26, 29]. Згідно з квантово-механічними розрахунками, енергія утворення кисневих дефектів у кристалічній решітці НДЦ знижується за зменшення розмірів частинок [17]. Зміну каталітичної активності наночастинок діоксиду церію можна досягти шляхом варіювання їх розмірів, дисперсності та лігандної оболонки [17, 36]. Це пов'язано з тим, що наночастинок, на відміну від частинок великого розміру, мають значно більшу кількість поверхневих дефектів, які переважно є поверхневими кисневими вакансіями, що спричиняють зміну у локальному електронному та валентному оточенні та стабілізують ступінь окиснення Ce^{3+} . Ця властивість надає діоксиду церію здатність накопичувати та вивільняти кисень зі своєї кристалічної решітки залежно від умов оточення. У нанорозмірного діоксиду церію внаслідок збільшення площі поверхні і, відповідно, кількості дефектів у ній зростає інтенсивність $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$ окиснювально-відновного циклу та обмін кисню [25]. Наноцерій діє як міметик супероксиддисмутази (СОД) та каталази, а його ефективність у знешкодженні радикалів пропорційно зв'язана з концентрацією іонів Ce^{3+} на поверхні частинки [24, 26]. Така активність наночастинок діоксиду церію була виявлена однією з перших [29]. Супероксидний радикал, який утворюється переважно в мітохондріях та, у разі приєднання протонів, здатний перетворюватися у гідропероксидний, є однією з найбільш руйнівних активних форм кисню [21, 33]. Відомо, що СОД інактивує супероксид-аніон в дві стадії з утворенням пероксиду гідрогену і кисню [15]. При цьому загальна реакція дисмутації супероксид-аніону для діоксиду церію також включає дві стадії.

Обробка НДЦ перексидом гідрогену призводить до повної втрати їх СОД-подібної активності, однак через деякий час активність відновлюється, що підтверджує процес ауторегенерації поверхні наночастинок (щодо кисневої нестехіометрії) і відновлення до тривалентного церію [22]. СОД-подібна активність наночастинок залежить від розміру. Наночастки розміром 3–5 нм інтенсивніше інактивують супероксид-аніон, аніж наночастинок 5–8 нм. Внесення до НДЦ іонів титану не змінює їх оксидазну активність, проте одночасно знижується СОД-подібна активність [38]. СОД-активність наночастинок діоксиду церію залежить від іонного складу розчину [22]. Фосфат-іони викликають фосфорилування поверхні частинок і призводять до зниження їх здатності виконувати функцію СОД і каталази. Використання стабілізаторів обумовлює різну ступінь адсорбції фосфатних груп поверхнею наночастинок, тобто чутливості до фосфатування.

СОД-подібна активність НДЦ співставна з рівнем природного ензиму [1]. У разі дисмутації супероксид-аніону відбувається утворення пероксиду гідрогену та перехідної сполуки – $\text{Ce}(\text{OOH})(\text{OH})_3$ на поверхні нанодисперсного діоксиду церію, тобто фактично відбувається три реакції:



НДЦ, на поверхні яких переважає Ce^{3+} , найяскравіше проявляють СОД-подібну активність [22]. Редокс-потенціал «ідеального» каталізатора для дисмутації супероксид-аніону перебуває в діапазоні 0,2–0,4 В, якому відповідають наночастинки діоксиду церію саме з високим вмістом іонів тривалентного церію.

Іншою активною формою кисню, яка здатна окиснювати практично всі органічні молекули, є гідроксильний радикал [1, 21, 29]. НДЦ здатний інактивувати високоактивний гідроксильний радикал [15, 26, 35]. Оскільки час життя $\text{OH}\cdot$ незначний (кілька наносекунд), то він переважно знешкоджується низькомолекулярними неферментативними антиоксидантами. Присутність наночастинок діоксиду церію зменшує концентрацію $\text{OH}\cdot$. Не існує природного аналога ензиму для інактивації гідроксильного радикала, тому достовірно визначити механізм дії НДЦ складно. Передбачуваний механізм інактивації $\text{OH}\cdot$ в присутності наночастинок діоксиду церію описано в низці робіт [19, 24, 35]. Ще однією з найважливіших АФО є пероксид гідрогену, який перетворюється на воду і кисень за участі каталази. Численні дослідження показали, що НДЦ ефективно захищає клітини від впливу пероксиду гідрогену [1, 33] та інших пероксидів [30]. Молекула H_2O_2 взаємодіє з кисневою вакансією, після виділення двох протонів і переходу двох електронів до двох іонів церію виділяється кисень, а киснева вакансія повністю відновлюється. Після цього відбувається приєднання пероксиду до відновленої вакансії, поглинання двох протонів і розкладання зв'язку $\text{O}-\text{O}$ з переходом двох електронів до іонів Ce^{3+} , виділення води повертає НДЦ у початковий стан [8].

Сполуки нанодисперсного діоксиду церію проявляють властивості оксидаз [10]. При цьому встановлена рН-залежна пероксидазоподібна активність [18, 30]. Процес розкладання каталазою H_2O_2 подібний до механізму каталітичної дії НДЦ, при цьому відбувається декілька переходів з утворенням проміжних сполук [15, 26]. Інтенсивність каталазоподібної дії пов'язують з кількістю іонів Ce^{3+} на поверхні наночастинок [11, 24, 26]. Зміну забарвлення НДЦ після реакції з пероксидом гідрогену використовують для створення різних колориметричних тестів і тест-смужок. Встановлено, що розмір і поверхневі ліганди впливають на реакційну активність нанодисперсного діоксиду церію з пероксидом гідрогену [20]. Наночастинки CeO_2 меншого розміру, які містять більшу кількість церію, є більш реакційно-здатними по відношенню до H_2O_2 . Окрім того, поверхневий ліганд не перешкоджає перебігу реакції розкладу. Виявлена можливість багаторазового використання наночастинок CeO_2 в якості антиоксиданту. Каталазоподібну активність наночастинок можна змінити шляхом модифікації наночастинок діоксиду церію іонами різних металів [31]. Введення цирконію в кристалічну решітку призводило до збільшення швидкості розкладання пероксиду гідрогену, яка зростала зі збільшенням мольної співвідношення цирконію. В іншій роботі продемонстровано протилежна картина [8]. Введення Самарію в кристалічну решітку діоксиду церію призводило до монотонного зменшення швидкості розкладання пероксиду гідрогену залежно від мольного співвідношення Самарію.

НДЦ здатний інактивувати активні форми нітрогену та нітрогеновмісні вільні радикали [13, 24, 27, 29]. Він є активним проти короткоживучих та стабільних нітрокислих радикалів [1], при цьому швидкість інактивації значно збільшувалася зі зменшенням розмірів наночастинок. Показана здатність наночастинок діоксиду церію інактивувати пероксинітрил ($\text{ONOO}\cdot$), що викликає пошкодження низки біомолекул [12, 13] шляхом адсорбції поверхнею карбонат-іонів.

Нові дані щодо каталітичної активності нанодисперсного діоксиду церію доводять його подібність до фосфатаз [29, 33]. CeO_2 здатний каталізувати гідроліз органічних естерів фосфатної кислоти, при цьому швидкість реакції залежить від рН середовища. Зниження концентрації іонів Ce^{3+} на поверхні прямо корелює з його фосфатазною активністю [13]. Можливий механізм фосфатазної активності пов'язаний з відщепленням фосфатної групи та її адсорбцією на поверхні. Наночастинки діоксиду церію не можна назвати повноцінним аналогом фосфатази, оскільки фосфатна група зв'язується з поверхнею наночастинок незворотно. Фосфат церію десорбується і поверхня здатна повторно брати участь у каталітичних реакціях.

Виявлена здатність наночастинок діоксиду церію розкласти бойові отруйні речовини. Модифікація НДЦ рідкоземельними елементами підвищує швидкість розкладання отруйних речовин масового ураження. Фосфатазоподібна активність наночастинок CeO_2 може бути використана для створення антидотів у разі отруєнні фосфорорганічними сполуками та як засіб корекції активності різних транскрипційних факторів шляхом пригнічення каталізованих ними каскадів реакцій [1].

Підсумок

Змінюючи стехіометрію нанодисперсного діоксиду церію можна регулювати його антиоксидантні й прооксидантні властивості та ензимоподібну активність. Існує необхідність подальшого дослідження функцій, властивостей та ролі НДЦ з метою поліпшення інтеграції біоміметичних наноматеріалів в організм людини та тварин, що є підставою для нових наукових розробок у галузі біології, хімії, медицини для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань.

Список літератури

1. Kozik VV, Shcherbakov AB, Ivanova OS, Spivak NIa, Ivanov VK. Sintez i biomeditsinskie primeneniia nanodispersnogo dioksida tseriia. Tomsk: Izdatelskii Dom Tomskogo gos. universiteta; 2016. 476 s.
2. Tsekhmistrenko OS, Tsekhmistrenko SI. Ontogeneticheskie osobennosti funkcionirovaniia antioksidantnoi sistemy perepelov. Aktualnye problemy intensivnogo razvitiia zhivotnovodstva. Gorki. 2016; 19(2):335-9.
3. Chekman IS, Horchakova NO, Simonov PV. Biologichno aktyvni rechovyny yak nanostruktury: biokhimichniy aspekt. Klinichna farmatsiia. 2017; 21(2):15-22.
4. Shadura YuM, Bitiutskyi VS, Spivak NIa, Melnychenko OM, Shcherbakov OB, Demchenko OA, et al. Doklinichni doslidzhennia hostroї toksychnosti nanokrystalichnoho dioksydu tseriia. Visnyk ZhNAEU. Ser.: Veterynariia. 2015; 2(50):358-63.
5. Batinić-Haberle I, Rebouças JS, Spasojević I. Superoxide Dismutase Mimics: Chemistry, Pharmacology, and Therapeutic Potential. Antioxid Redox Signal. 2010; 13(6):877-918.
6. Bitiutskyy VS, Tsekhmistrenko OS, Tsekhmistrenko SI, Spivack MY, Shadura UM. Perspectives of cerium nanoparticles use in agriculture. The Animal Biology. 2017; 19(3):9-17.
7. Casals E, Gusta MF, Piella J, Casals G, Jiménez W, Puentes V. Intrinsic and Extrinsic Properties Affecting Innate Immune Responses to Nanoparticles: The Case of Cerium Oxide. Frontiers in Immunology. 2017; 8(970).
8. Celardo I, De Nicola M, Mandoli C, Pedersen J Z, Traversa E, Ghibelli L. Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles. Nanoscale. 2011; 3:1411-20.
9. Charbgoof F, Ramezani M, Darroudi M. Bio-sensing applications of cerium oxide nanoparticles: Advantages and disadvantages. Biosensors and Bioelectronics. 2017; (15):33-43.
10. Dalapati R, Sakthivel B, Ghosal MK, Dhakshinamoorthy A, Biswas S. A cerium-based metal-organic framework having inherent oxidase-like activity applicable for colorimetric sensing of biothiols and aerobic oxidation of thiols. CrystEngComm. 2017; 19(39):5915-25.
11. Das S, Dowding JM, Klump KE, McGinnis JF, Self W, Seal S. Cerium oxide nanoparticles: applications and prospects in nanomedicine. Nanomedicine (Lond). – 2013; 8(9):1483-508.
12. Dowding J.M, Seal S, Self WT. Cerium oxide nanoparticles accelerate the decay of peroxynitrite (ONOO⁻). Drug Delivery and Translational Research. 2013; 3(4):375-9.
13. Dowding J.M, Dosani T, Kumar A, Seal S, Self WT. Cerium oxide nanoparticles scavenge nitric oxide radical (NO). Chem. Commun. 2012; (48):4896-8.
14. Ferraro D, Tredici IG, Ghigna P, Castillio-Michel H, Falqui A, Di Benedetto C, et al. Dependence of the Ce(III)/Ce(IV) ratio on intracellular localization in ceria nanoparticles internalized by human cells. Nanoscale. 2017; 9(4):1527-38.
15. Gil D, Rodriguez J, Ward B, Vertegel A, Ivanov V, Reukov V. Antioxidant Activity of SOD and Catalase Conjugated with Nanocrystalline Ceria. Bioengineering. 2017; 4(1):18.
16. Grulke E, Reed K, Beck M, Huang X, Cormack A, Seal S. Nanoceria: factors affecting its pro- and antioxidant properties. Environmental Science: Nano. 2014; 1(5):429-44.
17. Jian He, Zhou L, Liu J, Yang L, Zou L, Xiang J, et al. Modulation of surface structure and catalytic properties of cerium oxide nanoparticles by thermal and microwave synthesis techniques. Applied Surface Science. 2017; 402:469-77.
18. Jiao X, Song H, Zhao H, Bai W, Zhang L, Lv Y. Well-redispersed ceria nanoparticles: Promising peroxidase mimetics for H₂O₂ and glucose detection. Anal. Methods. 2012; 4:3261-7.
19. Kwon H.J, Cha MY, Kim D, Kim DK, Soh M, Shin K, et al. Mitochondria-targeting ceria nanoparticles as antioxidants for Alzheimer's disease. ACS Nano. 2016; 10:2860-70.
20. Lee SS, Song W, Cho M, Puppala HL, Nguyen P, Zhu H, et al. Antioxidant Properties of Cerium Oxide Nanocrystals as a Function of Nanocrystal Diameter and Surface Coating. ACS Nano. 2013; 7(11):9693-703.
21. Lushchak V.I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. The Ukrainian Biochemical Journal. 2015; 87(6):11-8.
22. McCormack RN, Mendez P, Barkam S, Neal CJ, Das S, Seal S. Inhibition of nanoceria's catalytic activity due to Ce³⁺ site-specific interaction with phosphate ions. The Journal of Physical Chemistry C. 2014; 118(33):18992-9006.
23. Naganuma T. Shape design of cerium oxide nanoparticles for enhancement of enzyme mimetic activity in therapeutic applications. Nano Research. 2017; 10(1):199-217.
24. Nelson BC, Johnson ME, Walker ML, Riley KR, Sims CM. Antioxidant cerium oxide nanoparticles in biology and medicine. Antioxidants. 2016; (5):15.
25. Pezzini I, Marino A, Del Turco S, Nesti C, Doccini S, Cappello V, et al. Cerium oxide nanoparticles: the regenerative redox machine in bioenergetic imbalance. Nanomedicine (Lond). 2017; 12(4):403-16.
26. Pirmohamed T, Dowding JM, Singh S, Wasserman B, Heckert E, Karakoti AS, et al. Nanoceria exhibit redox state-dependent catalase mimetic activity. Chemical Communications (Cambridge, England). 2010; 46(16):2736-8.

27. Pruchniak M.P, Arazna M, Demkow U. Biochemistry of Oxidative Stress. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 878:9-19.
28. Roll N, Tsehmistrenko S. Processes of peroxidation of lipids and proteins in organs of rabbits considering the age-old aspect. *Вісник Львівського університету. Сер. Біологічна.* 2016; 73:191-6.
29. Singh S. Cerium oxide based nanozymes: Redox phenomenon at biointerfaces *Biointerphases.* 2016; 11(4):04B202(12).
30. Sun L, Ding Y, Jiang Y, Liu Q. Montmorillonite-loaded ceria nanocomposites with superior peroxidase-like activity for rapid colorimetric detection of H₂O₂. *Sensors and Actuators B: Chemical.* 2017; 239:848-56.
31. Tsai YY, Oca-Cossio J, Agering K, Simpson NE, Atkinson MA, Wasserfall CH, et al. Novel synthesis of cerium oxide nanoparticles for free radical scavenging. *Nanomedicine (Lond).* 2007; 2(3):325-32.
32. Walkey C, Das S, Seal S, Erlichman J, Heckman K, Ghibelli L, et al. Catalytic Properties and Biomedical Applications of Cerium Oxide Nanoparticles. *Environmental science Nano.* 2015; 2(1):33-53.
33. Wang G, Zhang J, He X, Zhang Z, Zhao Y. Ceria Nanoparticles as Enzyme Mimetics. *Chinese Journal of Chemistry.* 2017; 35(6):791-800(10).
34. Wei H, Wang E. Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): next-generation artificial enzymes. *Chem Soc Rev.* 2013; 42(14):6060-93.
35. Xue Y, Luan Q, Yang D, Yao X, Zhou K. Direct Evidence for Hydroxyl Radical Scavenging Activity of Cerium Oxide Nanoparticles. *J. Phys. Chem.* 2011; 115(11):4433-8.
36. Zhang J, Naka T, Ohara S, Kaneko K, Trevethan T, Shluger A, et al. Surface ligand assisted valence change in ceria nanocrystals. *Phys. Rev. B.* 2011; 84:045411.
37. Zhang Z, Zhang X, Liu B, Liu J. Molecular Imprinting on Inorganic Nanozymes for Hundred-fold Enzyme Specificity. *Journal of the American Chemical Society.* 2017; 139(15):5412-9.
38. Zhu A, Sun K, Petty H. Titanium doping reduces superoxide dismutase activity, but not oxidase activity, of catalytic CeO₂ nanoparticles. *Inorg Chem. Commun.* 2012; 15:235-7.

Реферати

БИОМИМЕТИЧЕСКАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ДИОКСИДА ЦЕРИЯ

Цехмистренко О.С., Цехмистренко С.И., Битюцкий В.С., Мельниченко А.Н., Олешко А.А.

Проведенный анализ научной литературы свидетельствует о широком применении в биологии и медицине наносоединений диоксида церия, которые проявляют биомиметическую и антиоксидантную активность. Высокая степень биосовместимости, низкая токсичность и каталитическая активность нанодисперсного диоксида церия позволяет рассматривать его как перспективный нанобиоматериал для биомедицинского применения. Характеризуется роль нанокристаллического диоксида церия в защите клеток от оксидативного стресса. Кислородная нестехиометрия и связанная с ней возможность участия в окислительно-восстановительных процессах в живой клетке, а также способность к ауторегенерации обеспечивает высокую эффективность применения нанодисперсного диоксида церия. Показано, что наночерий может действовать как миметик супероксиддисмутазы, каталазы, некоторых оксидаз, оксидоредуктаз и фосфатазы, а также способен участвовать в инактивации активных форм азота.

Ключевые слова: наночастицы, диоксид церия, миметики, оксидативный стресс, супероксиддисмутаза.

Стаття надійшла 3.11.2017 р.

BIOMIMETIC AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF NANO-CRYSTALLINE CERUM DIOXIDE

Tsekhmistrenko O.S, Tsekhmistrenko S.I, Bityutskyy V.S, Melnichenko O.M, Oleshko O.A.

The performed analysis of scientific literature sources shows the widespread application of cerium dioxide nano-compounds revealing biomimetic and antioxidant activity in biology and medicine. High biocompatibility degree, low toxicity and catalytic activity of nano-dispersed cerium dioxide permit to consider it a promising nano-biomaterial for biomedical applications. The role of nano-crystalline cerium dioxide in protecting cells against oxidative stress is characterized. Oxygen non-stoichiometry and associated with it ability to participate in oxidation-reduction processes in a living cell, as well as the ability to auto-regeneration ensure high efficiency of nano-dispersed cerium dioxide application. It has been proved that nano-cerium can act as a mimetic of superoxide dismutase, catalase, some oxidases, oxidoreductases and phosphatase, and it is also able to participate in inactivating active forms of nitrogen.

Key words: nano-particles, cerium dioxide, mimetics, oxidative stress, superoxide dismutase.