

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-113-124

НАНОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦЕРИЯ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ РАН: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.В. Силина¹, Н.Е. Мантурова², А.Г. Ерохина¹, Е.А. Шатохина¹, В.А. Ступин²

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: провести анализ данных по синтезу и свойствам наночастиц оксида церия, а также перспективам его применения в регенеративной медицине для заживления ран. **Методология.** Проведен обзор мировой литературы по базам данных PubMed, SCOPUS, ResearchGate, КиберЛенинка, Elibrary, а также с помощью ручного поиска по авторам и спискам литературы. Ключевые поисковые термины: «cerium oxide» AND nano* AND (healing OR regeneration OR repair) AND wound». Сроки – с даты публикации по август 2023 г. **Результаты.** В итоговый анализ были включены 59 источников, содержащих информацию о синтезе и размере наночастиц (и/или других физико-химических характеристиках), методологии и результатах исследований *in vivo* и *in vitro*, посвященных эффективности и/или безопасности применения наноцерия для регенерации ран. Показано, что несмотря на прогрессирующий в течение последних 15 лет рост исследовательского интереса, до сих пор реальное применение наноцерия в практической медицине не распространено, это связано с большим разнообразием нестандартизированных методов и условий синтеза, что в итоге обуславливает вариабельность физико-химических параметров наночастиц (размер, форма), влияя на безопасность и медико-биологическую эффективность наноцерия. Обсуждаются механизмы регенерации, включая антиоксидантно-прооксидантный, противовоспалительный и антимикробный эффекты наноцерия, способствующие ускорению заживления ран. Выраженность регенеративных эффектов зависит от способа и условий синтеза, следовательно, от результирующих физико-химических характеристик наночастиц. Поэтому после каждой партии вновь синтезированный наноцерий нуждается в физико-химических и биолого-медицинских экспериментальных проверках. **Заключение.** Наноцерий обладает большим потенциалом применения в тканевой инженерии для регенеративной медицины, в частности, для заживления ран различного генеза. Разработка технологии стандартизированного синтеза в производственных масштабах эффективного и безопасного наноцерия (нужной формы, размера) даст возможность внедрить его применение в медицину, улучшив результаты лечения многих заболеваний и патологий. В заключении авторы приводят выводы о результатах исследования наноцерия для ускорения качественной регенерации и требованиях к получаемым в процессе синтеза наночастицам.

Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, оксид церия, регенерация, механизмы регенерации, наноцерий, синтез наноцерия, размер и форма, покрытие, антиоксидантное действие, антибактериальная активность, безопасность, заживление кожных ран.

NANOMATERIALS BASED ON CERIUM OXIDE NANOPARTICLES FOR WOUND REGENERATION: A LITERATURE REVIEW

E.V. Silina¹, N.E. Manturova², A.G. Erokhina¹, E.A. Shatokhina¹, V.A. Stupin²

¹ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Objective: to analyze data on the synthesis and properties of cerium oxide nanoparticles, as well as the prospects of its application in regenerative medicine for wound healing. **Methodology.** World literature was reviewed using PubMed, SCOPUS, ResearchGate, CyberLeninck, and Elibrary databases, as well as manual searches for

Для корреспонденции: Силина Екатерина Владимировна. Адрес: 119311, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел. (968) 955-97-84. E-mail: silinaekaterina@mail.ru

Corresponding author: Ekaterina Silina. Address: 2, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119311, Russian Federation. Phone: (968) 955-97-84. E-mail: silinaekaterina@mail.ru

authors and reference lists. Key search terms were «cerium oxide» AND nano* AND (healing OR regeneration OR repair) AND wound». The timeline was from the date of publication through August 2023. **Results.** The final analysis included 59 sources containing information on the synthesis and size of nanoparticles (and/or other physicochemical characteristics), methodology and results of in vivo and in vitro studies on the efficacy and/or safety of nanocerium for wound regeneration. It is shown that despite the progressive growth of research interest over the last 15 years, the actual use of nanocerium in practical medicine is still not widespread. This is due to a wide variety of non-standardized synthesis methods and conditions, resulting in the variability of physicochemical parameters of nanoparticles (size, form), thereby affecting the safety and biomedical efficacy of nanocerium. Regeneration mechanisms, including the antioxidant-prooxidant, anti-inflammatory and antimicrobial effects of nanocerium, which contribute to accelerated wound healing, are discussed. The severity of the regenerative effects depends on the method and conditions of synthesis, hence the resulting physicochemical characteristics of the nanoparticles. Therefore, after each batch, newly synthesized nanocerium needs physicochemical and biomedical experimental tests. **Conclusion.** Nanocerium has great potential in tissue engineering for regenerative medicine, particularly for healing of various kinds of wounds. Having developed a technology for standardized synthesis for effective and safe nanocerium (of the right form and size) on a production scale, it can be introduced in medicine, possibly improving the outcomes of treatment of many diseases and pathologies. The authors present conclusions on the results of the study of nanocerium for accelerating qualitative regeneration and the requirements for nanoparticles obtained during synthesis.

Keywords: nanomaterials, nanoparticles, cerium oxide, regeneration, regeneration mechanisms, nanocerium, nanocerium synthesis, size and form, coating, antioxidant effect, antibacterial activity, safety, skin wound healing.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении всей истории медицины вопросы заживления ран обсуждались с непрекращающимся интересом. И это неудивительно, ведь раны кожи по-прежнему занимают лидирующее место среди всей патологии, требующей внимания врача. За столь длительный срок было предложено много методов ускорения регенерации поврежденной кожи. Использовались природные вещества растительного и животного происхождения, синтетические вещества, обладающие антимикробными и регенеративными свойствами, применялись ауто- и аллогенные прогениторные клетки. В последнее десятилетие в связи с появлением технологий получения наноразмерных частиц солей металлов и некоторыми биостимулирующими присущими наночастицам эффектами интерес исследователей переключался в эту зону. Одним из соединений, демонстрирующих стимуляцию регенеративных механизмов тканей, антиоксидантную и бактериостатическую активность, является диоксид церия.

Наночастицы оксида церия (НсОЦ, наночерий) уже давно изучаются в биомедицинских работах. По данным международной базы PubMed, работы, посвященные наночерию, публикуются в течение последних 27 лет (число таких работ – 2281), причем в период до 2005 года количество таких работ исчислялось единицами, в период 2005–2009 гг. – десятками, а с 2010 г. – сотнями, и в 2022 году в базе PubMed зарегистрировано 407 публикаций о наночерии. Привлекательность применения наночерия для регенеративной медицины объясняется его биологической безопасностью, а также антимикробным,

ангиогенным, пролиферативным в отношении всех участвующих в регенерации кожи клеточных линий, и антиоксидантными свойствами [1–7].

Одна из важнейших характеристик наночерия – его редокс-активность за счет способности проявлять трех- или четырехвалентность в зависимости от pH окружающей среды, что делает его уникальным и чрезвычайно реакционноспособным. Многими исследователями отмечена эта исключительная способность наночерия «переключаться» между сосуществующими на поверхности наночастиц церия обеими степенями окисления оксидов (+3 и +4) в зависимости от свойств и состояния окружающей среды, что и обуславливает его редокс-активные про- и антиоксидантные свойства [5, 8–12].

Важной особенностью является способность церия возвращать исходное значение валентности путем добавления или удаления атомов кислорода с минимальными структурными реорганизациями, что позволяет использовать наночастицу многократно в окислительно-восстановительных реакциях [13].

Однако несмотря на прогрессирующий рост исследовательского интереса, до сих пор реальное применение наночерия в практической медицине не распространено. Тому есть несколько причин. Во-первых, на данный момент существует большое количество методик синтеза, при этом условия получения напрямую влияют на конечные физико-химические параметры наночастиц, а значит, и на (био)медицинский результат [4]. Во-вторых, продолжаются научные споры относительно активных свойств наночерия. Регенеративный, антибактериальный, антиоксидантный потенциалы – каждая из этих характеристик имеет работы, подтверждающие или опровергающие

эти факты. Наконец, в-третьих, есть разные противоречивые данные по токсичности этого соединения, в одних работах нет гибели нормальных клеток вплоть до высоких концентраций вещества, в других даже на минимальных дозах обнаруживаются признаки апоптоза и геномных нарушений. Вероятно, что вторая и третья проблемы связаны с первой, так как неоднозначные (а иногда и противоположные) выводы разных авторов сопряжены с исходно разными физико-химическими свойствами синтезированного наноцерия. А это означает, что только если удастся определить закономерности влияния физико-химических характеристик наноцерия на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, и наконец, организменном уровне, то, разработав технологию стандартизированного синтеза наиболее эффективного и безопасного наноцерия, с высокой долей вероятности мы сможем внедрить его применение и в биологию, и в медицину, возможно, улучшив результаты лечения многих заболеваний и патологий.

Цель данной работы – систематизировать доступную литературу и провести анализ данных по синтезу и свойствам наночастиц оксида церия, а также перспективам его применения в регенеративной медицине.

МЕТОДОЛОГИЯ

Мы провели обзор мировой литературы по базам данных PubMed, SCOPUS, ResearchGate, КиберЛенинка, Elibrary, а также с помощью ручного поиска

по авторам и спискам литературы. В качестве поискового запроса использовался «cerium oxide» AND nano* AND (healing OR regeneration OR repair) AND wound». Ограничений по срокам публикаций не было (с момента первой публикации до 08.2023). Критериями включения были: материал исследования наночастицы оксида церия; модель раны кожи или другие компоненты регенерации (пролиферация, миграция клеток, скрэтч-тест). Виды работ: оригинальное исследование, обзор, метаанализ, библиографический анализ, систематический обзор. Критерии исключения: исследование микро- или макроцерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После анализа найденных списков, удаления повторов было отобрано для дальнейшего анализа 59 публикаций, 140 источников не подходили по теме биология/медицина, либо не содержали информации о синтезе и/или размере наночастиц, либо не было полнотекстовых статей (в т. ч. по запросу авторы не отправили). Методология подбора литературы представлена на рис. 1.

Из почти 200 работ лишь четвертая часть содержала информацию о физико-химических (хотя бы 1) свойствах, методе синтеза (хотя бы вкратце), методологии исследования и о результатах *in vitro* или *in vivo*. Однако из-за ряда ограничений, которые представлены в данной публикации, клинического применения наноцерия пока нет.



Рис. 1. Сводная информация о количестве статей, найденных поисковиками в различных базах данных с использованием поисковых запросов «cerium oxide» AND nano* AND (healing OR regeneration OR repair) AND wound» с даты первой публикации до августа 2023 г.

Fig. 1. Summary on the number of articles found by search engines in various databases using the search query «cerium oxide» AND nano* AND (healing OR regeneration OR repair) AND wound» from the date of first publication through August 2023

Выбор методики синтеза

Для начала стоит разделить способы синтеза наночастиц диоксида церия на следующие основные (по природе процесса синтеза): физический, химический и полученный зеленым синтезом. Стоит понимать, что данные процессы абсолютно различны, следовательно, и результаты при использовании различных методик будут разные. В последние годы выделяют также гибридные (например, механохимические) методы синтеза, сочетающие первые два варианта, что еще больше сопряжено с проблемой разных результатов.

Физический метод синтеза наночерия, в основе которого лежат физические процессы, такие как механическое измельчение, распыление расплава, физическое осаждение из парового состояния, характеризуется широким диапазоном диаметра наночастиц. И хотя есть работы, где сообщается об успешном синтезе частиц маленького размера в небольшом диапазоне (3–5 нм) и возможном контроле процесса получения наночерия [14], однако не во всех работах удается получить такие результаты по калиброванному размеру частиц [15].

В основе химических методов синтеза наночерия лежат химические реакции. К ним относятся такие виды синтеза нанопорошков, как химическое осаждение из паровой фазы, осаждение из растворов, высокоэнергетический синтез, восстановительные процессы и др. Химический синтез наночерия отличается большим разнообразием техник, но среди них преобладают так называемые промышленные методики, малозатратные по компонентам и количеству реакций [16, 17].

Метод зеленого синтеза, при котором наночастицы металлов получают сразу с органическим покрытием с использованием природных биологических субстратов (растения, бактерии, грибы, дрожжи), позволяет получить дополнительные свойства итоговой наночастицы. Например, был описан способ синтеза с использованием экстракта *Curvularia lunata*, который добавлял антибактериальную активность наночастице, прежде такой активности не проявлявшей; такие свойства появились с использованием пектина в качестве стабилизирующего и восстанавливающего агента [18, 19]. Также образованная частица получала бактериостатическую активность (при концентрации 2 мМ выживаемость *E. coli* 5%, *B. subtilis* 3%). Синтез на основе дубильной кислоты увеличил количество кислородных вакансий [20]. В другой работе использовали в составе композита с наночерием куркумин, дополнительно обладающий противовоспалительным действием, биологическая эффективность при синтезе в комбинации с куркумином была выше, чем непосредственно с одним черием [13]. Кроме того, куркумин является неин-

вазивным индикатором pH среды, что теоретически может контролировать процесс заживления ран [21].

Помимо разнообразия химических и физических методов синтеза наночерия существуют и другие классификации способов получения наноматериалов: по агрегатному состоянию исходных материалов (газофазное, твердофазное – из твердых материалов, жидкофазное – из растворов); по типу формирования наночастиц и методике сборки (конденсация из атомов или молекул) или диспергации (деформации) и другое. Все переменные, включая градус температуры и продолжительность температурного воздействия в процессе синтеза, могут влиять на конечный результат.

При выборе синтеза стоит иметь в виду, что есть данные о том, что обработка наночастиц CeO_2 при высоких температурах ведет не только к потере антиоксидантной активности, но и к приобретению прооксидантных свойств [5, 9, 22, 23].

Также различаются свойства полученных наночастиц одинаковой формы и размера в зависимости от прекурсоров. Например, осаждение из растворов Ce(IV) приводит к образованию более стехиометричных наночастиц по сравнению с образцами, синтезированными из солей Ce(III) [24].

Форма и размер наночастиц

От размера и формы частиц зависит редокс-активность наночерия и проявляемая биологическая активность [22, 23], поэтому эти характеристики наночерия являются принципиальными.

В настоящее время выделяют следующие основные синтезированные формы наночерия: сферическую, кубическую, стержневидную, октаэдрическую, ромбоэдрическую и шиповатую. Последняя, по мнению авторов, эффективнее образовывала наномостики, способствующие скорейшему заживлению раны, по сравнению с контролем [15]. Скорее всего, именно это при шиповатой форме способствовало регенерации, так как остальные эффекты (антиоксидантный, антимикробный) не были значимыми. Наибольшее влияние имеет соотношение площади поверхности частицы к ее размеру. Так, например, более мелкие сферические и октаэдрические, приближенные к сферическим, частицы демонстрируют лучшую проницаемость через клеточную мембрану по сравнению с более крупными частицами из-за проникновения в клетки по энергонезависимому пути поглощения клетками [25]. Наночастицы в форме стержней обеспечивают лучшее зависящее от ориентации взаимодействие с клеточными поверхностями, стержни содержали повышенное количество черия в III валентности. Но при этом именно кубическая форма обладала наибольшим антиоксидантным эффектом, что авторы исследования связывают с открытой гранью формы и соотношением $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$. Более того,

они высказывают предположение, что Ce^{3+} -стержни образуют устойчивое соединение CePO_4 и кристаллические комплексы $\text{CePO}_4/\text{CeO}_2$, понижающие антиоксидантные способности с возможностью развития токсических эффектов [25].

Размер наночастиц как нигде имеет значение в нанохимии. Наиболее высоким процентом потенциально активной поверхности обладают частицы меньшего размера, поэтому агломерация (слипание наночастиц) нежелательна. Более того, по мнению исследователей, при размере частиц менее 10 нм их токсичность резко уменьшается, что связано с резким увеличением кислородной нестехиометрии частиц и их восстановительной активностью [24].

Покрывание наночастицы

Наряду с уникальными подходящими для применения в регенеративной медицине свойствами наночерий имеет и ряд недостатков, ограничивающих его применение. Прежде всего это агрегация (агломерация), приводящая к потере активности, а значит, и полезных биологических свойств, на фоне повышения токсичности. Более высокие показатели реакционной способности $\text{Ce}^{3+/4+}$ связаны с более высокой токсичностью. Кроме того, высокая реакционная природа наночерия сопряжена с неспецифичностью взаимодействия, а также с потерей стабильности нанокомпозигов. Образование так называемой белковой короны (адсорбция белков на поверхности наночерия) может негативно влиять на взаимодействие с клетками и на процессы выведения наночерия [11, 26].

Для преодоления этих ограничений, улучшения стабильности наночерия предпринимаются различные методы покрытия поверхности наночастиц. Помимо этого, покрытие наночастицы позволяет достичь ряда преимуществ: стабилизировать форму и размер, улучшить растворимость, увеличить длительность полувыведения, улучшить проницаемость и дальнейшие этапы фармакодинамики и фармакокинетики [27]. Иногда это позволяет повысить биосовместимость и приобрести дополнительные полезные качества.

В качестве оболочек для покрытия поверхности наночастиц черия могут использоваться различные виды лигандов: разные типы полимеров (полисахариды, в частности декстран, полиэтиленгликоль, полиакриловая кислота), карбоновые кислоты (цитрат), полиоксометаллаты, силаны, пептиды и многое другое.

Выбор оболочки зависит от исходных данных частиц (стабильности частиц, их растворимости) и требуемых в итоге эффектов (потенцирование антиоксидантных эффектов, противовоспалительные или антибактериальные дополнительные свойства).

Так, в работе L.C. Dewberry et al. предлагают помещать вокруг наночастиц оксида черия микроРНК-146а. МикроРНК действует на противовоспалительный путь NFkB, таким образом, захватывается три основных механизма ранозаживления (противовоспалительный, проангиогенный, антиоксидантный), что позволяет качественно и эффективно ускорять регенерацию. Однако авторы отмечают, что эти наночастицы могут переходить в агломераты, понижающие их биологическую эффективность [28, 29].

Наночастицы оксида черия, содержащие полиэтиленмин и глутаральдегид, взаимодействуют с супероксиддисмутазой и каталазой, повышают их антиоксидантный потенциал и защищают ДНК и белки от окислительного стресса [18].

Лекарственная форма

Форма доставки наночастиц играет большую роль в эффективности ранозаживления. Во-первых, от формы зависит проникновение наночастиц в зону действия. Во-вторых, зависит скорость и длительность высвобождения, а значит, эффективность и даже токсичность вещества. В таблице рассмотрены основные формы, описанные в работах на данный момент, их преимущества и недостатки. Как видим, идеальной формы, которая удовлетворяла бы все потребности, пока не предложено.

Большинство исследователей предпочитает форму геля, что связано с удобством применения, большими возможностями выбора гелевой основы (альгинат, коллаген, желатин, поливиниловый спирт и др.) и сравнительно несложной технологией синтеза и объединения с наночастицами диоксида черия. Другие формы используются реже, так как это связано с рядом сложностей: техника введения действующего вещества в носитель, синтез самой матрицы с равномерным высвобождением наночастиц, удобство применения для пациента и многое другое.

Подчеркнем, что потенциалом для применения в регенеративной медицине обладают все формы как лекарственных препаратов, так и изделий медицинского назначения, включая имплантаты, скаффолды, а также изделия для биосенсорики.

Технологии производства скаффолдов с применением наноматериалов с целью ускорения регенерации ран пока еще недостаточно разработаны. При этом в настоящее время лечение обширных ран с большими дефектами мягких тканей на фоне грубых косметических повреждений представляет собой актуальную проблему [6, 42, 43].

Влияние pH на валентное состояние черия

На представленном рис. 2 видна взаимосвязь состояния среды на валентное состояние черия, и

следовательно, проявляемые им способности. Учитывая изменение pH раны при ее регенерации или прогрессирующем микробном обсеменении, были высказаны предположения, что наночерий может потенцировать регенеративный эффект других лекарственных средств на фоне бактериостатических эффектов. Такое действие наночерия дало основание ввести в медицинскую литературу термин «умное лекарство» [44].

В исследованиях иногда используют метод наблюдения за изменением цвета и однородности раствора для определения готовности соединения при синтезе [34, 46]. В другой работе было предложено по pH оценивать прогресс заживления раны, а в качестве неинвазивного индикатора – куркумин, добавленный в лекарственную форму [21].

Механизм регенерации наночастиц оксида церия

Большинство исследователей связывают механизм регенерации именно с антиоксидантным эффектом за счет снижения АФК, которые образуются при разрушении фагоцитов с образованием «кислородного (син.: респираторного) взрыва» [30, 39, 47, 48]. Для восстановления АФК используются запасы антиоксидантов, развивается воспалительная реакция, происходит хронизация раны [49]. При низком контролируемом уровне АФК происходит эффективное заживление раны.

Также есть данные, что в среде с НчОЦ ускорена миграция и пролиферация клеток, но эти эффекты достигаются в нейтральной или щелочной средах за счет антиоксидантных свойств черия [15, 39].

Таблица

Основные формы наноматериалов, синтезированных для ускорения регенерации (заживления) ран

Main forms of nanomaterials synthesized to accelerate wound regeneration (healing)

Форма	Преимущества	Недостатки / сложности	Источник
Гель	<ul style="list-style-type: none"> Удобно для самостоятельного применения Может механически защищать поверхность раны Не требует особых навыков и частой смены При грамотном выборе материалов обеспечивает газообмен Может играть роль матрицы для пролиферации и миграции клеток, участвующих в регенерации кожи и/или прогениторных мезенхимальных клеток 	<ul style="list-style-type: none"> Необходимо, чтобы материал обладал хорошей биосовместимостью и обеспечивал газообмен (напр., ограничение для применения желатина) Равномерное высвобождение наночастиц оксида черия Консистенция мед. изделия не должна давать ощущения дискомфорта, стянутости, липкости 	Статьи [13, 30–35] Патенты [36, 37]
Золи/раствор	Сравнительно простая лекарственная форма в изготовлении	<ul style="list-style-type: none"> НчОЦ малорастворимые и образуют конгломераты, необходимо стабилизировать их и повышать проницаемость с помощью оболочки Жидкая, необходимо часто наносить на рану Нет дополнительной механической защиты 	[38, 39]
Кожные пленки; Пластырь/повязки	<ul style="list-style-type: none"> Удобная форма Механическая защита Не требует частой смены, значит, не травмирует повторно участок регенерации 	<ul style="list-style-type: none"> Безболезненное очищение раны от пластыря Постепенное высвобождение действующего вещества Газообмен Медленная деградация материала, его совместимость 	[19, 25, 26]
Инъекция	Сразу введена (под кожу)	Необходимость дополнительного оборудования, навыков. При необходимости многократного повторения инъекций риск занесения инфекции или повреждение затяннувшейся ткани	[40]
Лиофилизированный спонж/губка	Впитывает экссудат	Механизм закрепления на раневой поверхности	[41]

Кроме того, описан другой механизм регенерации и стимулирования миграции клеток – модуляция экспрессии редокс-чувствительных генов [50]. В среде с НчОЦ был повышен TGF- β , который способствует миграции кератиноцитов [51]. Также низкие уровни АФК стимулируют ангиогенез и повторную эпителизацию через рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и эпидермальный ростовой фактор (EGF) [30]. Повышенный уровень VEGFR2 свидетельствует о стимулировании ангиогенеза – одного из важных элементов регенерации [51].

Регенеративное действие наноцерия связывают также с его антимикробной активностью. Часть работ посвящены антибактериальному эффекту НчОЦ в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [2, 52]. Эту возможность объясняют следующими механизмами. Первый заключается в повреждении липидного бислоя клетки при прямом контакте наночастицы и мембраны. В результате этого происходит нарушение целостности бактериальной клетки, лизис ее содержимого и гибель микроорганизма. По другому механизму повреждающее действие оказывают продукты взаимодействия наночастиц с межклеточным пространством – ионы и активные формы кислорода [24]. Однако стоит отметить, что второй путь антибактериальной активности эффективен только в кислой среде из-за особенностей валентного состояния оксида церия: именно в кислой среде из-за продуктов метаболизма микроорганизмов церий приобретает валентность 4 и проокислительные свойства со способностью увеличения АФК [15].

Антибактериальная активность наноцерия

Вопрос выраженности и даже наличия антимикробной активности до сих пор дискуссионен. Имеются работы, утверждающие, что наночастицы тяжелых металлов или металлов с переменной валентностью имеют выраженный антимикробный эффект [53–57]. В то же время немало работ, в которых авторы не получили такого эффекта [30, 58]. В исследованиях антибактериального действия наночастиц церия самой частой моделью для опытов были штаммы бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [2, 59].

Однако антибактериальный эффект наночастиц был получен не всегда. В нескольких экспериментах антибактериальной активности не отмечалось [30, 60, 61]. При этом в работе P. Bellio (2018), несмотря на отсутствие антибактериального действия непосредственно наночастиц церия, отмечен их синергетический эффект в комбинации с антибиотиками, такими как имипенем и цефотаксим [61].

Вероятно, наличие и выраженность антимикробной активности наноцерия зависят от способа и условий синтеза, следовательно, от результирующих физико-химических характеристик наночастиц. Таким образом, наноцерий нужной формы и размера может оказаться тем спасительным средством, которое если не решит, то ослабит проблему антибиотикоустойчивости вообще и госпитальных инфекций в частности.

Безопасность и токсичность наноцерия

Токсические свойства наночастиц оксида церия также связаны с проокислительными свойствами, а они проявляются в кислой среде [24]. Данные, подтверждающие каспазависимую гибель клеток, представлены в работе S. Mittal & A.K. Pandey, 2014 [62].

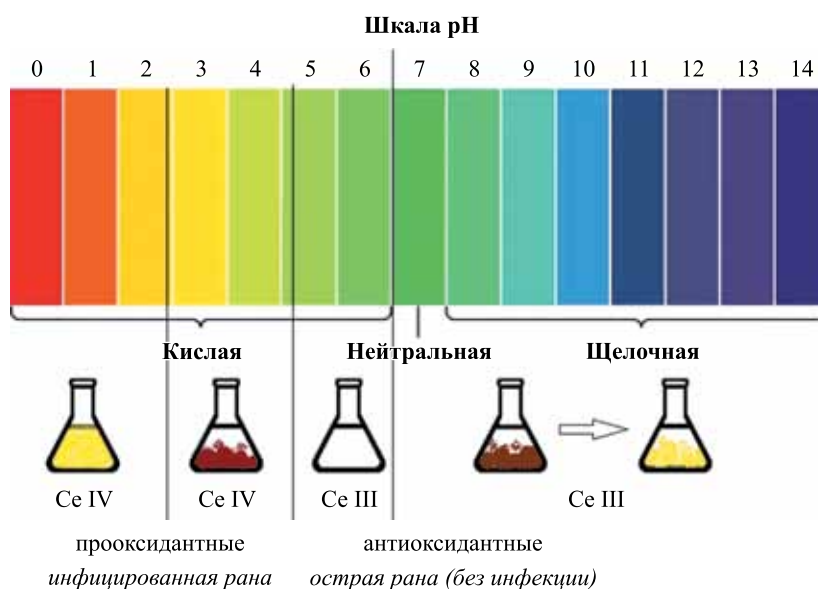


Рис. 2. Зависимость свойств наночастиц оксида церия и pH среды [45]

Fig. 2. Relationship between the properties of cerium oxide nanoparticles and pH of the medium [45]

Также представлены результаты исследования на мышах в обзоре Rajeshkumar, 2017, где активные формы кислорода индуцировали повреждение ДНК и остановку клеточного цикла, что вызвало апоптотическую гибель клеток [20]. Этот же обзор подтверждает зависимость эффекта от условий синтеза и pH среды: в одном исследовании наблюдается нейротоксический эффект при образовании комплекса с серотином: 5-НТ – наноцерий, как в мозге, так и в кишечнике (перорально при длительном воздействии более 3 дней) [63]. При этом в другом исследовании наноцерии размером ~10 нм продлевают срок службы и сохраняют функцию нейронов, защищая от аβ-токсичности и АФК [64]. Учитывая мультиферментные способности церия в зависимости от кислотно-основного состояния среды, можно предположить гибель клеток из-за 4-й валентности церия. Данное поведение наночастиц оксида церия в средах с разной кислотностью является основой для объяснения дифференциальной цитотоксичности материала по отношению к тканям с разным значением pH [65].

В большинстве исследований цитотоксичность повышается с увеличением концентрации используемого наноцерия [62]. В целом до 10 мМ (10^{-2} М), жизнеспособность нормальных клеток сохраняется, в отдельных исследованиях даже повышается по сравнению с контролем. Кроме того, выявляется избирательная токсичность даже на низких концентрациях церия для злокачественных клеток, которые обладают низким значением pH, что открывает новые решения таргетного воздействия на злокачественные опухоли в онкологии [34]. В некоторых работах и более высокие концентрации (до 250 мкг/мл) сохраняли более 80% жизнеспособных клеток [41]. Однако есть данные о том, что биоаккумуляция наночастиц CeO_2 может вызывать генотоксические эффекты, что, впрочем, требует подтверждения в долгосрочных исследованиях [66, 67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод о больших потенциальных перспективах использования изделий медицинского назначения, включающих наночастицы оксида церия, в регенерации ран различного генеза.

По результатам анализа отобранных публикаций можно сделать первые выводы о результатах исследования наноцерия в целях скорейшей регенерации и требованиях к получаемым в процессе синтеза наночастицам.

1. Форма наночастиц чаще используется сферическая (октаэдрическая) за счет высокой трансцеллюлярной проникающей способности или кубическая. Последняя привлекает внимание ученых своей стабильностью за счет граней и повышен-

ной восстанавливающей способности из-за повышения числа вакантных мест.

2. Размер должен быть минимальный из всех возможных (менее 8 нм) с наименьшим диапазоном. Благодаря этому достигается определенная степень стабильности в наблюдаемых эффектах. Кроме того, размер наночастиц в золе не должен сильно отличаться от полученного с помощью ПЭТ-изображения (или других методов «сухого» измерения диаметра). В таком случае наночастицы не собираются в агрегаты, что также стабилизирует их итоговые характеристики действия *in vitro* и *in vivo*.
3. Покрытие наночастицы должно предусматривать развитие дополнительных свойств, зависящих от самой природы оболочки. Это может быть повышение стабильности или растворимости, но кроме того, может потенцировать антиоксидантный или антимикробный эффекты самого оксида церия.
4. Выбор синтеза (химический/физический/«зеленый») должен основываться на доступности сырья, технических возможностях лаборатории, а также простоте и способности к повторению экспериментов большое количество раз с одинаковым результатом, что удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам и/или изделиям медицинского назначения.
5. Лекарственная форма должна быть доступной по технологии получения с учетом массового производства, а также удобной в использовании для пациента и медперсонала без необходимости дополнительного обучения. Такими формами являются гель и трансдермальные системы (например, пластырь). Однако при их синтезе необходимо подбирать материал, который обладает биосовместимостью, стабильностью, способностью поддерживать газообмен, впитывать излишки экссудата, механической защитой и в идеале антимикробной-барьерной, а также структурой с матричными свойствами для облегчения миграции и пролиферации клеток.
6. Необходимо учитывать pH среды (раны) и лекарственной формы для обеспечения максимально эффективной регенерации.
7. Механизмы, на основании которых наночастицы оксида церия участвуют в регенерации, в настоящий момент еще остаются дискуссионными. Но очевидно доказанным является антиоксидантный эффект наноцерия (который начинается с $\text{pH} < 5$). Также не обсуждается антимикробный эффект (его наличие и стабильность): он проявляется не во всех исследованиях в отношении узкого ряда бактерий и носит бактериостатический характер. Есть данные, указывающие на стимулирование генов, отвечающих за регенерацию ран – ангиогенные и ростовые факторы.

8. Токсические эффекты носят проокислительный характер и предположительно проявляются только в кислой среде.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-65-10040, <https://rscf.ru/project/23-65-10040>).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Nosrati H, Heydari M, Khodaei M. Cerium oxide nanoparticles: Synthesis methods and applications in wound healing. *Mater Today Bio*. 2023 Dec 1; 23: 100823. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100823. PMID: 37928254; PMCID: PMC10622885.
- Barker E, Shepherd J, Asencio IO. The Use of Cerium Compounds as Antimicrobials for Biomedical Applications. *Molecules*. 2022 May 1; 27 (9): 2678. doi: 10.3390/molecules27092678. PMID: 35566026; PMCID: PMC9104093.
- Norman G, Christie J, Liu Z, Westby MJ, Jeffries JM, Hudson T et al. Antiseptics for burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 12; 7 (7): CD011821. doi: 10.1002/14651858.CD011821.pub2. PMID: 28700086; PMCID: PMC6483239.
- Silina EV, Stupin VA, Manturova NE, Ivanova OS, Popov AL, Mysina EA et al. Influence of the Synthesis Scheme of Nanocrystalline Cerium Oxide and Its Concentration on the Biological Activity of Cells Providing Wound Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 24; 24 (19): 14501. doi: 10.3390/ijms241914501. PMID: 37833949; PMCID: PMC10572590.
- Chen BH, Stephen Inbaraj B. Various physicochemical and surface properties controlling the bioactivity of cerium oxide nanoparticles. *Crit Rev Biotechnol*. 2018 Oct 3; 38 (7): 1003–1024. doi: 10.1080/07388551.2018.1426555. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29402135.
- Мантурова НЕ, Ступин ВА, Силина ЕВ. Наночастицы оксида церия для хирургии, пластической хирургии и эстетической медицины. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023; 3: 120–129. Manturova NE, Stupin VA, Silina EV. Cerium oxide nanoparticles for surgery, plastic surgery and aesthetic medicine. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2023; (3): 120–129. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17116/plast.hirurgia2023031120.
- Stephen Inbaraj B, Chen BH. An overview on recent in vivo biological application of cerium oxide nanoparticles. *Asian J Pharm Sci*. 2020 Sep 1; 15 (5): 558–575. doi: 10.1016/j.ajps.2019.10.005. Epub 2019 Nov 27. PMID: 33193860; PMCID: PMC7610205.
- Damle MA, Jakhade AP, Chikate RC. Modulating Pro- and Antioxidant Activities of Nanoengineered Cerium Dioxide Nanoparticles against *Escherichia coli*. *ACS Omega*. 2019; 4 (2): 3761–3771. doi: 10.1021/acsomega.8b03109.
- Dhall A, Self W. Cerium oxide nanoparticles: A brief review of their synthesis methods and biomedical applications. *Antioxidants (Basel)*. 2018 Jul 24; 7 (8): 97. doi: 10.3390/antiox7080097. PMID: 30042320; PMCID: PMC6116044.
- Chai WF, Tang KS. Protective potential of cerium oxide nanoparticles in diabetes mellitus. *J Trace Elem Med Biol*. 2021 Jul; 66: 126742. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126742. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33773280.
- Yadav N. Cerium oxide nanostructures: properties, biomedical applications and surface coatings. *3 Biotech*. 2022 May; 12 (5): 121. doi: 10.1007/s13205-022-03186-3. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35547014; PMCID: PMC9035199.
- Younis A, Chu D, Li S, Younis A, Chu D, Li S. Cerium Oxide Nanostructures and their Applications. *Functionalized Nanomaterials*. IntechOpen; 2016 Dec 28. doi: 10.5772/65937.
- Bhattacharya D, Tiwari R, Bhatia T, Purohit MP, Pal A, Jagdale P et al. Accelerated and scarless wound repair by a multicomponent hydrogel through simultaneous activation of multiple pathways. *Drug Deliv Transl Res*. 2019 Dec 1; 9 (6): 1143–1158. doi: 10.1007/s13346-019-00660-z. PMID: 31317345.
- Myshkina AV, Bazhukova IN, Kiryakov AN, Sokovnin SY, Il'Ves VG, Kasyanova VV. Optical and luminescent properties of ceria nanoparticles produced by gas phase method. *Journal of Physics: Conference Series*. 2020; 1 (Iss. 1461): 12112. doi: 10.1088/1742-6596/1461/1/012112.
- Ma X, Cheng Y, Jian H, Feng Y, Chang Y, Zheng R et al. Hollow, Rough, and Nitric Oxide-Releasing Cerium Oxide Nanoparticles for Promoting Multiple Stages of Wound Healing. *Adv Healthc Mater*. 2019 Aug 1; 8 (16): e1900256. doi: 10.1002/adhm.201900256. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31290270.
- Zhou D, Du M, Luo H, Ran F, Zhao X, Dong Y et al. Multifunctional mesoporous silica-cerium oxide nanozymes facilitate miR129 delivery for high-quality healing of radiation-induced skin injury. *J Nanobiotechnology*. 2022 Sep 14; 20 (1): 409. doi: 10.1186/s12951-022-01620-5. PMID: 36104685; PMCID: PMC9476328.
- Yu F, Zheng M, Zhang AY, Han Z. A cerium oxide loaded glycol chitosan nano-system for the treatment of dry eye disease. *J Control Release*. 2019 Dec 10; 315: 40–54. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.10.039. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31669212; PMCID: PMC6925533.
- Humaira, Bukhari SAR, Shakir HA, Khan M, Saeed S, Ahmad I, Irfan M. Biosynthesized Cerium Oxide Nanoparticles CeO₂NPs: Recent Progress and Medical Applications. *Curr Pharm Biotechnol*. 2023; 24 (6): 766–779. doi: 10.2174/1389201023666220821161737. PMID: 36017829.
- Devasvaran K, Lim V. Green synthesis of metallic nanoparticles using pectin as a reducing agent: a systematic review of the biological activities. *Pharm Biol*. 2021; 59 (1): 494–503. doi: 10.1080/13880209.2021.1910716. PMID: 33905665; PMCID: PMC8081311.
- Rajeshkumar S, Naik P. Synthesis and biomedical applications of Cerium oxide nanoparticles – A Review. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2017 Nov 29; 17: 1–5. doi:

- 10.1016/j.btre.2017.11.008. PMID: 29234605; PMCID: PMC5723353.
21. Труфанова ЕА. Простой индикаторный метод определения pH как способ оценки состояния хронической экссудирующей раны. *Молодой ученый*. 2019; (274): 30–33. *Trufanova EA. Prostoj indikatornyj metod opredeleniya pH kak sposob ocenki sostoyaniya hronicheskoy eksudiruyushchej rany. Molodoy uchenyj*. 2019; (274): 30–33.
22. Kurian M, Kunjachan C. Investigation of size dependency on lattice strain of nanoceria particles synthesised by wet chemical methods. *Int Nano Lett*. 2014; 4: 73–80. doi: 10.1007/s40089-014-0122-7.
23. Filippova AD, Sozarukova MM, Baranchikov AE, Kottsov SY, Cherednichenko KA, Ivanov VK. Peroxidase-like Activity of CeO₂ Nanozymes: Particle Size and Chemical Environment Matter. *Molecules*. 2023 Apr 29; 28 (9): 3811. doi: 10.3390/molecules28093811. PMID: 37175221; PMCID: PMC10180353.
24. Wu Y, Ta HT. Different approaches to synthesising cerium oxide nanoparticles and their corresponding physical characteristics, and ROS scavenging and anti-inflammatory capabilities. *J Mater Chem B*. 2021 Sep 28; 9 (36): 7291–7301. doi: 10.1039/d1tb01091c. PMID: 34355717.
25. Офицерова НЮ, Бажукова ИН, Мышкина АВ. Мультифункциональные нанозимы на основе наночастиц оксида церия. *Траектория исследований – человек, природа, технологии*. 2023; (1): 104–119. *Oficerova NYu, Bazhukova IN, Myshkina AV. Mul'tifunkcional'nye nanozimy na osnove nanochastic oksida ceriya. Traektoriya issledovaniy – chelovek, priroda, tekhnologii*. 2023; (1): 104–119. doi: 10.56564/27825264_2023_1_104.
26. Fu Y, Kolanthai E, Neal CJ, Kumar U, Zgheib C, Liechty KW, Seal S. Engineered Faceted Cerium Oxide Nanoparticles for Therapeutic miRNA Delivery. *Nanomaterials (Basel)*. 2022 Dec 9; 12 (24): 4389. doi: 10.3390/nano12244389. PMID: 36558243; PMCID: PMC9784897.
27. Nanda HS. Surface modification of promising cerium oxide nanoparticles for nanomedicine applications. *RSC Adv*. 2016; 6 (113): 111889–111894. Doi: 10.1039/C6RA23046F.
28. Yadav S, Chamoli S, Kumar P, Maurya PK. Structural and functional insights in polysaccharides coated cerium oxide nanoparticles and their potential biomedical applications: A review. *Int J Biol Macromol*. 2023 Aug; 246: 125673. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125673. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37406905.
29. Cao L, Shao G, Ren F, Yang M, Nie Y, Peng Q, Zhang P. Cerium oxide nanoparticle-loaded polyvinyl alcohol nanogels delivery for wound healing care systems on surgery. *Drug Deliv*. 2021; 28 (1): 390–399. PMID: 33594917.
30. Dewberry LC, Niemiec SM, Hilton SA, Louiselle AE, Singh S, Sakthivel TS et al. Cerium oxide nanoparticle conjugation to microRNA-146a mechanism of correction for impaired diabetic wound healing. *Nanomedicine*. 2022 Feb 1; 40: 102483. doi: 10.1016/j.nano.2021.102483. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34748956; PMCID: PMC9153729.
31. Cheng H, Shi Z, Yue K, Huang X, Xu Y, Gao C et al. Sprayable hydrogel dressing accelerates wound healing with combined reactive oxygen species-scavenging and antibacterial abilities. *Acta Biomater*. 2021 Apr 1; 124: 219–232. doi: 10.1016/j.actbio.2021.02.002. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33556605.
32. Andrabi SM, Majumder S, Gupta KC, Kumar A. Dextran based amphiphilic nano-hybrid hydrogel system incorporated with curcumin and cerium oxide nanoparticles for wound healing. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020 Nov 1; 195: 111263. doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111263. PMID: 32717624.
33. Chen YH, Rao ZF, Liu YJ, Liu XS, Liu YF, Xu LJ et al. Multifunctional Injectable Hydrogel Loaded with Cerium-Containing Bioactive Glass Nanoparticles for Diabetic Wound Healing. *Biomolecules*. 2021 May 8; 11 (5): 702. doi: 10.3390/biom11050702. PMID: 34066859; PMCID: PMC8151889.
34. Галиченко КА, Сухов АВ, Тимошкин СП, Алхататнех БАС, Миронов ММ, Елдырева МВ и др. Влияние топического применения наночастиц оксида церия на регенерацию тканей в эксперименте. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2023; 25 (5): 96–100. *Galichenko KA, Suhov AV, Timoshkin SP, Alhatatnekh BAS, Mironov MM, Eldyrevva MV i dr. Vliyanie topicheskogo primeneniya nanochastic oksida ceriya na regeneraciyu tkanej v eksperimente. Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's»*. 2023; 25 (5): 96–100.
35. Melnikova N, Sheferov I, Panteleev D, Emasheva A, Druzhkova I, Ignatova N et al. Design and Study of Nanoceria Modified by 5-Fluorouracil for Gel and Polymer Dermal Film Preparation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jul 29; 16 (8): 1082. doi: 10.3390/ph16081082. PMID: 37630997; PMCID: PMC10458209.
36. Popov AL, Khokhlov NV, Popova NR, Andreeva VV, Kamenskikh KA, Ermakov AM, Ivanov VK. Composite cerium oxide nanoparticles-containing polysaccharide hydrogel as effective agent for burn wound healing. *Key Eng Mater*. 2021; 899 KEM: 493–505. doi: 10.4028/www.scientific.net/KEM.899.493.
37. Гаврилюк ВБ, Хохлов НВ, Попов АЛ, Титаева АА, Куликов АВ, Андрюхина ВВ, изобретатели; ООО «Новаскин», правопреемник. Композиция на основе наночастиц диоксида церия и полисахаридов бурых водорослей для лечения ран. Российская Федерация, патент RU2699362C2. 2018. *Gavrilyuk VB, Khokhlov NV, Popov AL, Titaeva AA, Kulikov AV, Andryukhina VV, izobretateli; ООО «Novaskin», pravopreemnik. Kompozitsiya na osnove nanochastits dioksida tseriya i polisakharidov burykh vodorosley dlya lecheniya ran. Rossiyskaya Federatsiya, patent RU2699362C2*. 2018.
38. Великанов ЕВ, Хохлов НВ, Бровкин АН, изобретатели; ООО «ИНТЭКОС», правопреемник. Композиция для лечения ран и ожогов (варианты). Российская Федерация, патент RU2734819C1. 2019. *Velikanov EV, Khokhlov NV, Brovkin AN, izobretateli; ООО «INTEKOS», pravopreemnik. Kompozitsiya dlya*

- lecheniya ran i ozhogov (varianty). Rossiyskaya Federatsiya, patent RU2734819C1. 2019.
39. Mauro M, Crosera M, Monai M, Montini T, Fornasiero P, Bovenzi M et al. Cerium oxide nanoparticles absorption through intact and damaged human skin. *Molecules*. 2019 Oct 18; 24 (20): 3759. doi: 10.3390/molecules24203759. PMID: 31635398; PMCID: PMC6832931.
 40. Chigurupati S, Mughal MR, Okun E, Das S, Kumar A, McCaffery M et al. Effects of cerium oxide nanoparticles on the growth of keratinocytes, fibroblasts and vascular endothelial cells in cutaneous wound healing. *Biomaterials*. 2013 Mar; 34 (9): 2194–2201. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.061. Epub 2012 Dec 23. PMID: 23266256; PMCID: PMC3552035.
 41. Gong X, Luo M, Wang M, Niu W, Wang Y, Lei B. Injectable self-healing ceria-based nanocomposite hydrogel with ROS-scavenging activity for skin wound repair. *Regen Biomater*. 2021 Dec 24; 9 (1): rbab074. doi: 10.1093/rb/rbab074. PMID: 35449829; PMCID: PMC9017367.
 42. Raja IS, Fathima NN. Gelatin-cerium oxide nanocomposite for enhanced excisional wound healing. *ACS Appl Bio Mater*. 2018 Aug 20; 1 (2): 487–495. doi: 10.1021/acsabm.8b00208. PMID: 35016389.
 43. Kargozar S, Baino F, Hoseini SJ, Hamzehlou S, Darroudi M, Verdi J et al. Biomedical applications of nanocerium: New roles for an old player. *Nanomedicine*. 2018 Dec 1; 13 (23): 3051–3069. doi: 10.2217/nnm-2018-0189. PMID: 30507347.
 44. Sadidi H, Hooshmand S, Ahmadabadi A, Hoseini SJ, Baino F, Vatanpour M, Kargozar S. Cerium oxide nanoparticles (Nanocerium): Hopes in soft tissue engineering. *Molecules*. 2020 Oct 6; 25 (19): 4559. doi: 10.3390/molecules25194559. PMID: 33036163; PMCID: PMC7583868.
 45. Silina EV, Manturova NE, Vasin VI, Artyushkova EB, Khokhlov NV, Ivanov AV, Stupin VA. Efficacy of a novel smart polymeric nanodrug in the treatment of experimental wounds in Rats. *Polymers (Basel)*. 2020 May 14; 12 (5): 1126. doi: 10.3390/polym12051126. PMID: 32423071; PMCID: PMC7285345.
 46. Karakoti AS, Kuchibhatla SVNT, Babu KS, Seal S. Direct synthesis of nanocerium in aqueous polyhydroxyl solutions. *Journal of Physical Chemistry C*. 2007 Nov 22; 111 (46): 17232–17240. doi: 10.1021/jp076164k.
 47. Rather HA, Thakore R, Singh R, Jhala D, Singh S, Vasishta R. Antioxidative study of Cerium Oxide nanoparticle functionalised PCL-Gelatin electrospun fibers for wound healing application. *Bioact Mater*. 2017 Oct 2; 3 (2): 201–211. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.09.006. PMID: 29744458; PMCID: PMC5935766.
 48. He J, Meng X, Meng C, Zhao J, Chen Y, Zhang Z, Zhang Y. Layer-by-Layer Pirfenidone/Cerium Oxide Nanocapsule Dressing Promotes Wound Repair and Prevents Scar Formation. *Molecules*. 2022 Mar; 27 (6): 1830. doi: 10.3390/molecules27061830. PMID: 35335197; PMCID: PMC8955702.
 49. Солодовникова ОН, Молочный ВП. «Кислородный взрыв» нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе воспалительной реакции при гнойных инфекциях у детей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012; (1): 118. Solodovnikova ON, Molochnyy VP. «Kislородnyy vzryv» nejtrofil'nyh lejkcitov v patogeneze vospalitel'noj reakcii pri gnojnyh infekciyah u detej. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2012; (1): 118.
 50. Буйко ЕЕ, Зыкова МВ, Иванов ВВ, Братишко КА, Уфандеев АА, Григорьева ИО и др. Антиоксидантная активность серебросодержащих бионаноконпозиций на основе гуминовых веществ в культуре клеток. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021; 10 (4): 46–53. Буйко ЕЕ, Зыкова МВ, Иванов ВВ, Братишко КА, Уфандеев АА, Григорьева ИО et al. Antioxidant Activity of Silver-containing Bionanocompositions Based on Humic Substances in Cell Culture. *Drug development & registration*. 2021 Nov 23; 10 (4): 46–53. doi: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-46-53.
 51. Popov AL, Popova NR, Selezneva II, Akkizov AY, Ivanov VK. Cerium oxide nanoparticles stimulate proliferation of primary mouse embryonic fibroblasts *in vitro*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Nov 1; 68: 406–413. doi: 10.1016/j.msec.2016.05.103. Epub 2016 May 31. PMID: 27524035.
 52. Shah V, Shah S, Shah H, Rispoli FJ, McDonnell KT, Workeneh S et al. Antibacterial Activity of Polymer Coated Cerium Oxide Nanoparticles. *PLoS One*. 2012 Oct 26; 7 (10): e47827. doi: 10.1371/journal.pone.0047827. PMID: 23110109.
 53. Salas Orozco MF, Niño-Martínez N, Martínez-Castañón GA, Méndez FT, Ruiz F. Molecular Mechanisms of Bacterial Resistance to Metal and Metal Oxide Nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 8; 20 (11): 2808. doi: 10.3390/ijms20112808. PMID: 31181755; PMCID: PMC6600416.
 54. Franco D, Calabrese G, Guglielmino SPP, Conoci S. Metal-Based Nanoparticles: Antibacterial Mechanisms and Biomedical Application. *Microorganisms*. 2022 Sep 3; 10 (9): 1778. doi: 10.3390/microorganisms10091778. PMID: 36144380; PMCID: PMC9503339.
 55. Rodríguez-Barajas N, de Jesús Martín-Camacho U, Pérez-Larios A. Mechanisms of Metallic Nanomaterials to Induce an Antibacterial Effect. *Curr Top Med Chem*. 2022 Sep 19; 22 (30): 2506–2526. doi: 10.2174/1568026622666220919124104. PMID: 36121083.
 56. Nisar P, Ali N, Rahman L, Ali M, Shinwari ZK. Antimicrobial activities of biologically synthesized metal nanoparticles: an insight into the mechanism of action. *J Biol Inorg Chem*. 2019 Oct; 24 (7): 929–941. doi: 10.1007/s00775-019-01717-7. PMID: 31515623.
 57. Shabatina TI, Vernaya OI, Melnikov MY. Hybrid Nanosystems of Antibiotics with Metal Nanoparticles – Novel Antibacterial Agents. *Molecules*. 2023 Feb 1; 28 (4): 1603. doi: 10.3390/molecules28041603. PMID: 36838591; PMCID: PMC9959110.
 58. Sajjad H, Sajjad A, Haya RT, Khan MM, Zia M. Copper oxide nanoparticles: *In vitro* and *in vivo* toxicity, mechanisms of action and factors influencing their toxicology. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2023 Sep; 271: 109682. doi: 10.1016/j.cbpc.2023.109682. PMID: 37328134.
 59. Fifere N, Airinei A, Dobromir M, Sacarescu L, Dunca SI. Revealing the effect of synthesis conditions on the

- structural, optical, and antibacterial properties of cerium oxide nanoparticles. *Nanomaterials (Basel)*. 2021 Oct 1; 11 (10): 2596. doi: 10.3390/nano11102596. PMID: 34685037; PMCID: PMC8539529.
60. Mohamed HEA, Afridi S, Khalil AT, Ali M, Zohra T, Akhtar R et al. Promising antiviral, antimicrobial and therapeutic properties of green nanoceria. *Nanomedicine (Lond)*. 2020 Feb; 15 (5): 467–488. doi: 10.2217/nnm-2019-0368. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32063095.
61. Bellio P, Luzzi C, Mancini A, Cracchiolo S, Passacantando M, Di Pietro L et al. Cerium oxide nanoparticles as potential antibiotic adjuvant. Effects of CeO₂ nanoparticles on bacterial outer membrane permeability. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018 Nov; 1860 (11): 2428–2435. doi: 10.1016/j.bbamem.2018.07.002. PMID: 30026034.
62. Mittal S, Pandey AK. Cerium oxide nanoparticles induced toxicity in human lung cells: role of ROS mediated DNA damage and apoptosis. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 891934. doi: 10.1155/2014/891934. PMID: 24987704.
63. Özel RE, Hayat A, Wallace KN, Andreescu S. Effect of cerium oxide nanoparticles on intestinal serotonin in zebrafish. *RSC Adv*. 2013 Sep 21; 3 (35): 15298–15309. doi: 10.1039/C3RA41739E. PMID: 24015353; PMCID: PMC3763867.
64. Singh N, Amateis E, Mahaney JE, Meehan K, Rzigalinski BA. The Antioxidant Activity of Cerium Oxide Nanoparticles is Size Dependant and Blocks Aβ₁₋₄₂-Induced Free Radical Production and Neurotoxicity. *The FASEB Journal*. 2008 Mar; 22 (S1): 624.2. doi: 10.1096/fasebj.22.1_supplement.624.2.
65. Бажукова ИИ, Мышкина АВ, Соковнин СЮ, Ильвес ВГ, Куряков АН, Бажуков СИ и др. Модификация наночастиц оксида церия при облучении ускоренными электронами. *Физика твердого тела*. 2019; 61 (5): 974. Bazhukova IN, Myshkina AV, Sokovnin SYu, Il'ves VG, Kuryakov AN, Bazhukov SI i dr. Modifikaciya nanochastich oksida ceriya pri obluchenii uskorennyimi elektronami. *Fizika tverdogo tela*. 2019; 61 (5): 974. doi: 10.1134/S1063783419050068.
66. Kumari M, Kumari SI, Kamal SSK, Grover P. Genotoxicity assessment of cerium oxide nanoparticles in female Wistar rats after acute oral exposure. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014 Dec 1; 775–776: 7–19. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.09.009. PMID: 25435351.
67. Nethi SK, Das S, Patra CR, Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomater Sci*. 2019 Jul 1; 7 (7): 2652–2674. doi: 10.1039/c9bm00423h. Epub 2019 May 16. PMID: 31094374.

Статья поступила в редакцию 23.11.2023 г.
The article was submitted to the journal on 23.11.2023