

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И НАНОМАТЕРИАЛЫ

УДК 546.655.4-31

АНТИ- И ПРООКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА ЦЕРИЯ, ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТОЙ

© 2023 г. М. М. Созарукова^а, *, Е. В. Проскурнина^б, И. В. Михеев^с,
Л. А. Полевой^а, А. Е. Баранчиков^а, В. К. Иванов^{а, с}

^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

^сМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва, 119991 Россия

*e-mail: S_MadinaM@bk.ru

Поступила в редакцию 18.04.2023 г.

После доработки 10.05.2023 г.

Принята к публикации 11.05.2023 г.

Впервые получены золи CeO_2 , функционализированные галловой кислотой (ГК) в различных мольных соотношениях (CeO_2 @ГК 1 : 1, 1 : 2, 2 : 1). Проанализирована антиоксидантная активность полученных наноматериалов по отношению к алкилпероксильным радикалам методом люминол-активированной хемилюминесценции. Показано, что композиты CeO_2 @ГК обладают разнонаправленной редокс-активностью, обусловленной сочетанием антиоксидантных и прооксидантных свойств. Установлено, что редокс-активность композитов CeO_2 @ГК в большей степени обусловлена лигандом — галловой кислотой. При этом иммобилизация галловой кислоты на поверхности наночастиц диоксида церия приводит к снижению ее антиоксидантной и прооксидантной активности. Данный эффект наиболее выражен в случае золя CeO_2 @ГК состава 2 : 1, снижение антиоксидантной и прооксидантной емкости галловой кислоты составляет 40 ± 3 и $58 \pm 9\%$ соответственно.

Ключевые слова: нанозимы, наночастицы диоксида церия, галловая кислота, хемилюминесценция, редокс-активность

DOI: 10.31857/S0044457X23600834, EDN: MZAJQY

ВВЕДЕНИЕ

Развитие нанотехнологий способствует созданию наноматериалов, перспективных для биомедицинского применения [1]. Основные требования, предъявляемые к таким наноматериалам в отношении их использования в составе лекарственных препаратов, связаны с биосовместимостью, отсутствием токсичности, эффективностью терапевтического воздействия. Одним из основных инструментов модификации физико-химических свойств и биохимической активности наноматериалов является функционализация их поверхности различными лигандами [2, 3]. Относительно новым направлением в этой области является создание гибридных антиоксидантов, инактивирующих разные типы свободных радикалов, путем иммобилизации соединений с антиоксидантной активностью на поверхности наночастиц [4–6].

Одними из наиболее известных природных антиоксидантов являются фенольные соединения [7–9]. Ярким представителем этой группы веществ является галловая кислота (3,4,5-тригидроксibenзойная кислота, **ГК**) — продукт гидролиза танинов [10]. Галловая кислота обращает на себя

внимание благодаря широкому спектру биологических применений, обусловленных ее антиоксидантными, противомикробными, противовоспалительными, противоопухолевыми, антимутагенными и другими свойствами [11, 12]. Успешное применение галловой кислоты для функционализации поверхности наноматериалов было продемонстрировано на примере различных неорганических наночастиц; усиление биологической активности наночастиц, в том числе антиоксидантных свойств наночастиц после иммобилизации на их поверхности галловой кислоты, наблюдали для Fe_3O_4 [13], $\gamma\text{-AlOOH}$ [14], SiO_2 [15], Ag-Se [16], Au [17–19] и др.

Среди перспективных нанобиоматериалов особое место занимает нанодисперсный CeO_2 [20–24]. Возросший научный и практический интерес к диоксиду церия связан с обнаруженной у него способностью имитировать функции различных ферментов (энзимоподобная активность) [25–31]. Сочетание энзимоподобной активности с относительно низкой токсичностью делает наночастицы CeO_2 перспективными компонентами фармацевтических препаратов нового поколения, в

том числе для комбинированной антиоксидантной терапии заболеваний, обусловленных нарушениями редокс-метаболизма [32–36].

Сочетание наночастиц CeO_2 с галловой кислотой описано в единственном исследовании *in vivo*, в котором продемонстрирован защитный эффект галловой кислоты и наночастиц CeO_2 от нефротоксического действия цисплатина [37]. Полученные в этой работе результаты позволяют сделать вывод о потенциальном синергетическом действии галловой кислоты и нанодисперсного диоксида церия и рассматривать их в качестве перспективных нефропротекторов при химиотерапии [37]. Вместе с тем механизм обнаруженных терапевтических эффектов неясен, что требует проведения дальнейших исследований.

В настоящей работе впервые получены золи диоксида церия, стабилизированные галловой кислотой в различных мольных соотношениях (1 : 1, 1 : 2, 2 : 1). Хемилюминесцентным методом выполнен анализ антиоксидантной активности полученных материалов в отношении биохимически важных алкилпероксильных радикалов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электростатически стабилизированный золь CeO_2 получали методом термогидролиза [38]. В качестве прекурсора использовали гексанитратоцерат(IV) аммония (#215473, Sigma). Водный раствор $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (100 г/л) нагревали при 95°C в течение 24 ч. Осадок трехкратно промывали изопропанолом и редиспергировали в деионизованной воде. Оставшийся изопропанол удаляли кипячением коллоидного раствора диоксида церия в течение 1 ч при постоянном перемешивании. Концентрация полученного золя CeO_2 , определенная термогравиметрическим методом, составила 22.3 г/л (0.13 М).

Предварительно был приготовлен водный раствор лиганда — галловой кислоты (30 ммоль/л, ГК, #G7384, Sigma). Поверхность наночастиц CeO_2 функционализировали постепенным добавлением электростатически стабилизированного золя CeO_2 к раствору лиганда с последующим перемешиванием в течение 30 мин. Мольное соотношение CeO_2 : лиганд составляло 1 : 1, 1 : 2 и 2 : 1.

Рентгенофазовый анализ высушенных образцов золей CeO_2 проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance (Германия), $\text{CuK}\alpha$ -излучение, геометрия θ — 2θ .

Для регистрации электронных спектров поглощения золей CeO_2 использовали спектрофотометр СФ-2000. Регистрацию спектров проводили в диапазоне длин волн от 200 до 700 нм.

Исследование коллоидных растворов CeO_2 методом динамического рассеяния света и анализ их электрокинетических свойств проводили при 20°C

с использованием анализатора Photocor Complex (мощность излучения 25 мВт, диодный лазер, $\lambda = 650$ нм).

Анализ образцов методом инфракрасной (ИК) спектроскопии проводили на ИК-Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70, оснащенный модулем однократного нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО, алмазный кристалл). Диапазон волновых чисел 4000–100 см^{-1} , разрешение 1 см^{-1} , число сканирований 64, число сканирований фона 64, температура кристалла 50°C. Обработка результатов измерений включала выравнивание базовой линии всего спектра в диапазоне от 4000 до 100 см^{-1} , сглаживание спектра по 25 точкам, сглаживание (генерация прямолинейной области спектра) области поглощения CO_2 от 2200 до 2400 см^{-1} . Образцы для исследования представляли собой нестабилизированный золь CeO_2 , композит CeO_2 @ГК (1 : 1) и исходный образец лиганда (галловая кислота). Для исследования жидких образцов на термостатируемый алмазный кристалл при 50°C наносили от 6 до 9 мкл пробы, в течение 3–5 мин дожидались полного высыхания образца, затем проводили регистрацию спектров; для исследования твердых образцов порошок наносили на кристалл, затем прижимали винтом и проводили регистрацию спектров.

Антиоксидантную активность золей CeO_2 анализировали по отношению к алкилпероксильным радикалам методом люминол-активированной хемилюминесценции [39] на 12-канальном приборе Lum-1200 (DISoft, Россия). Образование радикалов происходило в результате термоиндуцированной реакции разложения 2,2'-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП). Регистрацию хемилюминесценции проводили в среде фосфатного буферного раствора (PBS, 100 мМ, pH 7.4) при 37°C. В кювету с PBS добавляли смесь АБАП (2.5 μM , #123072, Sigma) с люминолом (2.0 μM , #123072, Sigma) и регистрировали свечение. После выхода интенсивности хемилюминесценции на постоянный уровень к смеси добавляли аликвоту исследуемого образца. Для обработки хемилюминограмм использовали программное обеспечение PowerGraph (версия 3.3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Физико-химическая характеристика композиций CeO_2 @ГК. Рентгенограммы высушенного исходного золя CeO_2 , полученного термогидролизом гексанитратоцерата(IV) аммония, и композиция CeO_2 @ГК (1 : 1) представлены на рис. 1а.

На рентгенограммах образцов CeO_2 присутствуют рефлексы (111), (200), (220), (311), характерные для однофазного кубического диоксида церия (PDF2 34-0394). Функционализация поверхно-

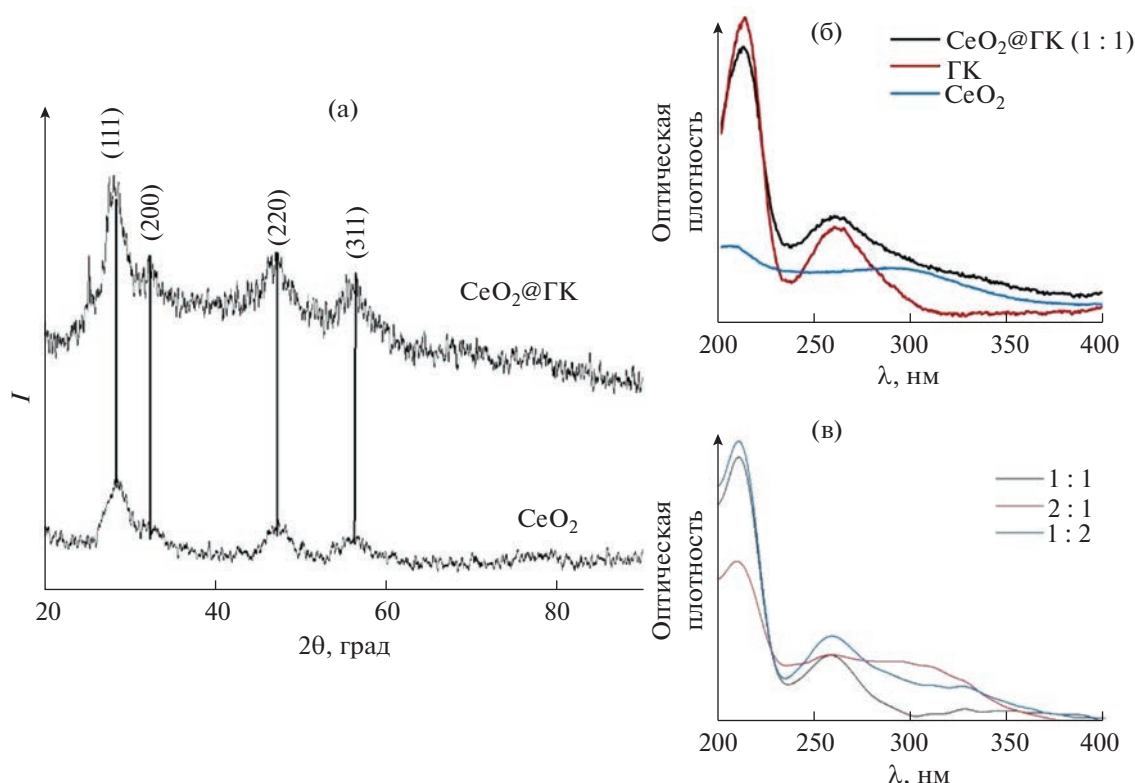


Рис. 1. Рентгенограммы порошков CeO_2 и композита $\text{CeO}_2@\text{GK}$ (1 : 1) (а); УФ-спектры поглощения нестабилизированного золя CeO_2 , композита $\text{CeO}_2@\text{GK}$ (1 : 1) и галловой кислоты (б), композитов $\text{CeO}_2@\text{GK}$ (1 : 1, 1 : 2, 2 : 1) (в).

сти наночастиц CeO_2 органическим лигандом не приводит к существенному изменению вида дифрактограмм (рис. 1а). Рентгенограмма наночастиц CeO_2 , стабилизированных галловой кислотой (1 : 1), по расположению рефлексов соответствует рентгенограмме индивидуального нанокристаллического диоксида церия (рис. 1а). Размеры частиц, определенные по соотношению Шеррера [40] для наночастиц CeO_2 без стабилизатора и диоксида церия в составе композита $\text{CeO}_2@\text{GK}$ (1 : 1), составили 3.3 и 3.6 нм соответственно.

На электронных спектрах поглощения образцов немодифицированного золя CeO_2 и индивидуального раствора галловой кислоты (рис. 1б) присутствуют полосы поглощения, характерные для диоксида церия (область 280–300 нм) и анионной формы галловой кислоты (211 и 260 нм).

В спектрах поглощения композитов $\text{CeO}_2@\text{GK}$ (рис. 1б, 1в) положение полос, характерных для индивидуальных компонентов, остается неизменным. Отметим, что при иммобилизации галловой кислоты на других носителях, например на наночастицах $\gamma\text{-AlOOH}$, наблюдался батохромный сдвиг ее полос поглощения при 215 и 264 нм [14]. Увеличение содержания CeO_2 в составе композита $\text{CeO}_2@\text{GK}$ (2 : 1) (рис. 1в) приводило к увеличению интенсивности полосы поглощения CeO_2 и

уменьшению интенсивности полос поглощения галловой кислоты.

Методом динамического рассеяния света для наночастиц CeO_2 без стабилизатора и композита $\text{CeO}_2@\text{GK}$ (1 : 1) были определены величины средних гидродинамических диаметров частиц, равные 12 и 16 нм соответственно. Анализ электрокинетических свойств золь показал, что модификация поверхности нанодисперсного диоксида церия галловой кислотой (1 : 1) привела к снижению абсолютной величины ζ -потенциала от $+40.1 \pm 0.5$ до $+31.2 \pm 0.7$ мВ. Это связано с тем, что на поверхности частиц в исходном золе CeO_2 находятся протонированные ОН-группы, а галловая кислота присутствует в растворе в анионной форме. Аналогичный характер изменения ζ -потенциала после связывания с галловой кислотой наблюдали ранее для наночастиц $\gamma\text{-AlOOH}$ [14]. Поскольку коллоидные растворы с абсолютным значением ζ -потенциала более 30 мВ считаются стабильными, можно констатировать, что золь CeO_2 , модифицированный галловой кислотой (1 : 1), обладает хорошей агрегативной устойчивостью.

В ИК-спектре нестабилизированного золя CeO_2 в диапазоне от 4000 до 100 см^{-1} были идентифицированы полосы поглощения, характерные для диоксида церия (рис. 2а).

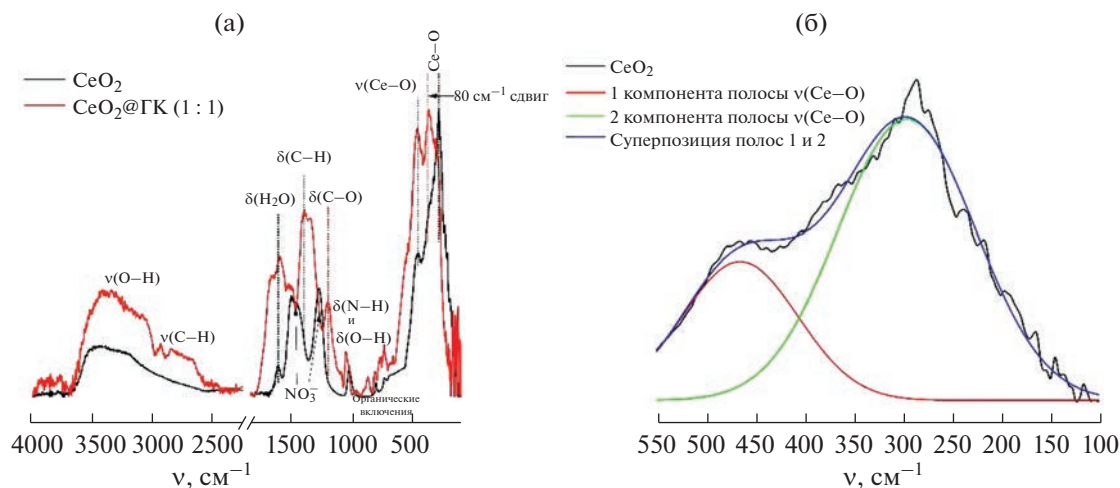


Рис. 2. ИК-Фурье-спектры нестабилизированного золя CeO_2 и композита $\text{CeO}_2@\text{ГК}$ (1 : 1) в диапазоне от 4000 до 100 cm^{-1} (а), деконволюция ИК-Фурье-спектра нестабилизированного золя CeO_2 в диапазоне от 550 до 100 cm^{-1} (б).

Полосы поглощения диоксида церия наблюдали при 720 [41], 457 и 285 cm^{-1} [42]. Сигнал при 285 cm^{-1} является суперпозицией нескольких полос поглощения [42], что подтверждает деконволюцию спектра (рис. 2б). В качестве аналитического критерия оценки взаимодействия наночастиц CeO_2 и лиганда были выбраны величины смещений ($\Delta\nu_{\text{Ce}-\text{O}}$, cm^{-1}) максимумов полос поглощения диоксида церия при 285 и 457 cm^{-1} . На рис. 2а приведен ИК-спектр композита $\text{CeO}_2@\text{ГК}$ (1 : 1), в котором наблюдается сдвиг полос поглощения связи $\text{Ce}-\text{O}$ ($\Delta\nu_{\text{Ce}-\text{O}}$) на 80 и 10 cm^{-1} соответственно. Полосы поглощения в ИК-спектре нестабилизированного золя CeO_2 (рис. 2а) при 1030, 807 и 736 cm^{-1} обусловлены присутствием органических компонентов [43]. Полоса поглощения с максимумом при 1280 cm^{-1} , а также неразрешенный сигнал с максимумами при 1513 и 1460 cm^{-1} (рис. 2а) соответствуют остаточным нитрат-ионам [44]. Полоса поглощения при 1630 cm^{-1} обусловлена колебаниями $\text{H}-\text{O}-\text{H}$, широкая полоса в области 3430 cm^{-1} соответствует валентным колебаниям связи $\text{O}-\text{H}$ [45].

Различие в величинах смещений полос при 285 и 457 cm^{-1} вызвано в первую очередь различиями в энергии нековалентного взаимодействия функциональных групп лиганда с наночастицей CeO_2 . Поскольку в молекулах галловой кислоты имеются OH -группы фенольного типа, вероятнее всего, взаимодействие между диоксидом церия и лигандом происходит за счет образования водородных связей между $\text{Ce}-\text{OH}$ и галлат-ионами или хемосорбции галлат-ионов на поверхности наночастиц CeO_2 . Аналогичный механизм связывания наночастиц с лигандом наблюдали при взаимодействии галловой кислоты с наночастицами

магнетита [13]. Таким образом, на основании анализа ИК-спектров можно сделать заключение о формировании композита $\text{CeO}_2@\text{ГК}$ (1 : 1).

Антиоксидантные свойства композитов $\text{CeO}_2@\text{ГК}$.

Антиоксидантные свойства модифицированных зольей CeO_2 анализировали по отношению к алкилпероксильным радикалам методом люминол-активированной хемилюминесценции. Хемилюминограммы, зарегистрированные после добавления композитов $\text{CeO}_2@\text{ГК}$ (1 : 1, 1 : 2, 2 : 1) к раствору, содержащему АБАП (источник свободных радикалов) и люминол, представлены на рис. 3.

Как видно, добавление композитов $\text{CeO}_2@\text{ГК}$ (1 : 1, 1 : 2, 2 : 1) к раствору с алкилпероксильными радикалами и люминолом приводит к подавлению свечения с последующим выходом интенсивности люминол-зависимой хемилюминесценции на новый стационарный уровень. Хемилюминограммы композитов $\text{CeO}_2@\text{ГК}$ отражают разнонаправленную редокс-активность наночастиц CeO_2 , модифицированных галловой кислотой, по отношению к алкилпероксильным радикалам. Для понимания роли нанодисперсного диоксида церия и вклада лиганда в наблюдаемую редокс-активность были зарегистрированы хемилюминограммы для нестабилизированного золя CeO_2 и индивидуального раствора галловой кислоты (рис. 4).

В исследованном диапазоне концентраций (0.02–1.00 мкМ) исходный нестабилизированный золь CeO_2 не проявлял антиоксидантную активность по отношению к алкилпероксильным радикалам (рис. 4). Поскольку анализ антиоксидантных свойств зольей осуществляли в среде, содержащей ионы PO_4^{3-} , можно предположить, что отсутствие влияния со стороны наночастиц CeO_2 на люминол-зависимую хемилюминесценцию было

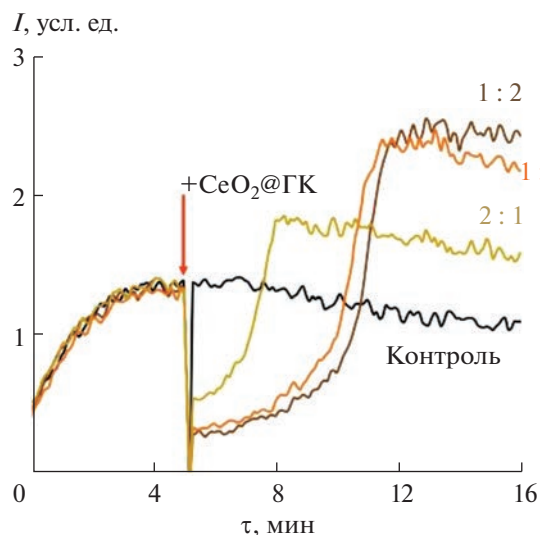


Рис. 3. Хемилюминесцентные кривые для композитов $\text{CeO}_2\text{@ГК}$ (1 : 1, 1 : 2, 2 : 1); концентрация по CeO_2 : 0.50 мкМ (1 : 1), 0.25 мкМ (1 : 2), 0.50 мкМ (2 : 1).

обусловлено фосфатированием поверхности наночастиц CeO_2 , что хорошо коррелирует с литературными данными. Ингибирующее влияние фосфат-ионов на различные виды каталитической активности нанодисперсного диоксида церия было подробно исследовано ранее [46–48]. Анализ хемилюминесцентных кривых композитов $\text{CeO}_2\text{@ГК}$ (1 : 1, 1 : 2, 2 : 1), а также их компонентов (рис. 4), наночастиц CeO_2 и галловой кислоты, позволил сделать вывод о том, что редокс-активность модифицированных золей CeO_2 в основном обусловлена галловой кислотой. Галловой кислоте присуща двойственная роль в свободнорадикальных реакциях [10, 49–51]. Являясь сильным антиоксидантом, галловая кислота одновременно зарекомендовала себя в качестве эффективного агента, индуцирующего апоптоз клеток за счет прооксидантной активности [10, 50]. Радикал-перехватывающие свойства производных галловой кислоты (3,4,5-тригидроксibenзойная кислота) напрямую зависят от присутствия в структуре гидроксильных групп и их стерической доступности [52]. В частности, наиболее эффективными при инактивации свободных радикалов являются *пара*- и *орто*-гидроксильные группы фенольных кислот [50, 53]. На антиоксидантную активность галловой кислоты в значительной степени влияет присутствие переходных металлов, например, ионов Fe(II) или Fe(III) [49, 54, 55]. Важным фактором, регулирующим антиоксидантную и прооксидантную активность галловой кислоты в системах типа Фентона, $\text{Fe(III)/H}_2\text{O}_2$, является ее концентрация [10, 50]. При низких концентрациях галловой кислоты (соотношение в реакционной среде $\text{ГК} : \text{Fe(II)} < 2 : 1$) преобладает прооксидантный эффект: восста-

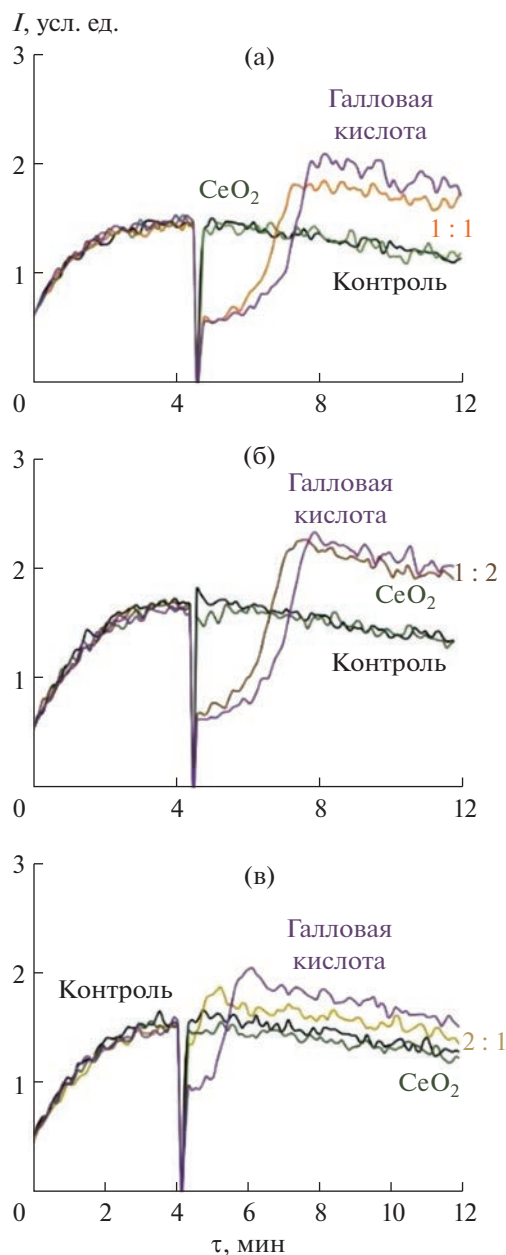


Рис. 4. Хемилюминесцентные кривые для нестабилизированного золя CeO_2 , индивидуального раствора галловой кислоты и композитов $\text{CeO}_2\text{@ГК}$ 1 : 1 (0.50 мкМ) (а), 1 : 2 (0.25 мкМ) (б), 2 : 1 (0.50 мкМ) (в), в скобках указана концентрация по CeO_2 .

новление ионов Fe^{3+} до Fe^{2+} приводит к образованию $\text{HO} \cdot$. При высоких концентрациях галловой кислоты (соотношение в реакционной среде $\text{ГК} : \text{Fe(II)} > 2 : 1$) общий эффект — антиоксидантный благодаря радикал-перехватывающей активности галловой кислоты по отношению к гидроксильным радикалам. Галловая кислота способна стимулировать образование свободных радикалов, проявляя прооксидантную активность, за счет слабого хелатирования ионов металлов [10, 50].

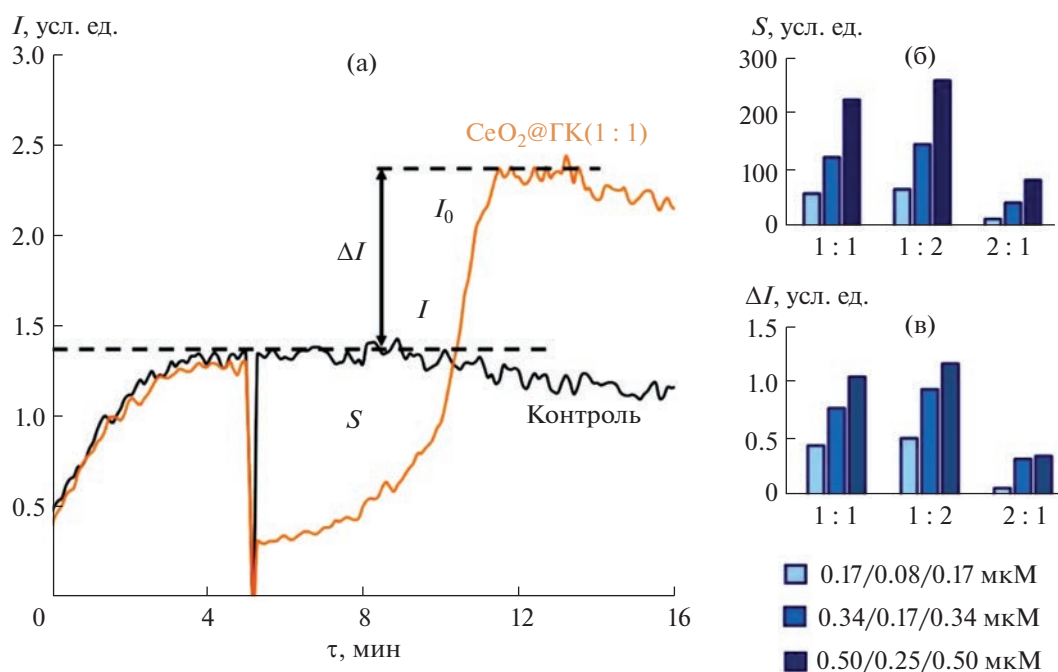


Рис. 5. Хемилиюминесцентная кривая для композита CeO₂@ГК (1 : 1, 0.17 мкМ) с обозначенными параметрами S (антиоксидантная емкость) и ΔI (прооксидантная емкость) (а); гистограммы распределения параметров S (б) и ΔI (в) для разных концентраций композитов CeO₂@ГК (1 : 1, 1 : 2, 2 : 1); указаны концентрации по CeO₂.

В зависимости от мольного соотношения между наночастицами CeO₂ и галловой кислотой (1 : 1, 1 : 2, 2 : 1) виды хемилиюминесцентных кривых композитов CeO₂@ГК различаются (рис. 4). Взаимодействие наночастиц CeO₂ с галловой кислотой приводит к ослаблению ее антиоксидантных и прооксидантных свойств. Данный эффект наиболее выражен в случае золя CeO₂, модифицированного галловой кислотой в мольном соотношении 2 : 1 (рис. 4в). Вероятно, это обусловлено частичным окислением галловой кислоты при связывании с наночастицами CeO₂. В работе, посвященной кинетическим аспектам окисления галловой кислоты гексанитратоцератом(IV) аммония в азотно-кислой среде, показано, что эта реакция идет через стадию образования первичного комплекса между ионами Ce(IV) и галловой кислотой [49]. Первичный комплекс диспропорционирует с образованием Ce(III) и продукта окисления типа *o*-бензохинона. Дальнейшее окисление приводит к образованию ионов Ce(III) и конечных продуктов — муравьиной кислоты и CO₂. С увеличением содержания в реакционной смеси Ce(IV) константа скорости окисления галловой кислоты заметно снижается. Поскольку Ce(IV) существует в азотнокислой среде в виде аквагидроксокомплексов, замедление реакции окисления галловой кислоты связывают с образованием димерных ионов, обладающих малой реакционной способностью [56]. Важное значение для формирования димеров имеет pH реак-

ционной среды. Влияет pH среды и на характер взаимодействия наночастиц и лиганда. Галловая кислота представляет собой двухосновную органическую кислоту со значениями pK_a , равными 4.1 (для карбоксильной группы) и 8.38 (для гидроксильной группы). Ранее было показано, что стабилизация коллоидных растворов золота галловой кислотой при низких значениях pH может идти через формирование комплекса между наночастицами Au и карбоксильной группой лиганда, а при более высоких pH — за счет взаимодействия наночастиц Au с гидроксильной группой [18].

Для количественного описания антиоксидантных и прооксидантных свойств композитов CeO₂@ГК были введены параметры S и ΔI (рис. 5а). Антиоксидантная емкость (S) представляет собой площадь области подавления хемилиюминесценции, прооксидантная емкость (ΔI) — разность между начальным (I_0) и последующим (после добавления образца) стационарным уровнями хемилиюминесценции (I).

Сравнение значений параметров S и ΔI , определенных для одинаковых концентраций модифицированных золь CeO₂, продемонстрировало, что увеличение доли диоксида церия в составе композитов CeO₂@ГК (1 : 1, 1 : 2, 2 : 1) приводит к существенному снижению S и ΔI (рис. 5б, 5в). Таким образом, наиболее ярко выраженная редокс-активность, проявляющаяся как сочетание антиоксидантных и прооксидантных свойств, харак-

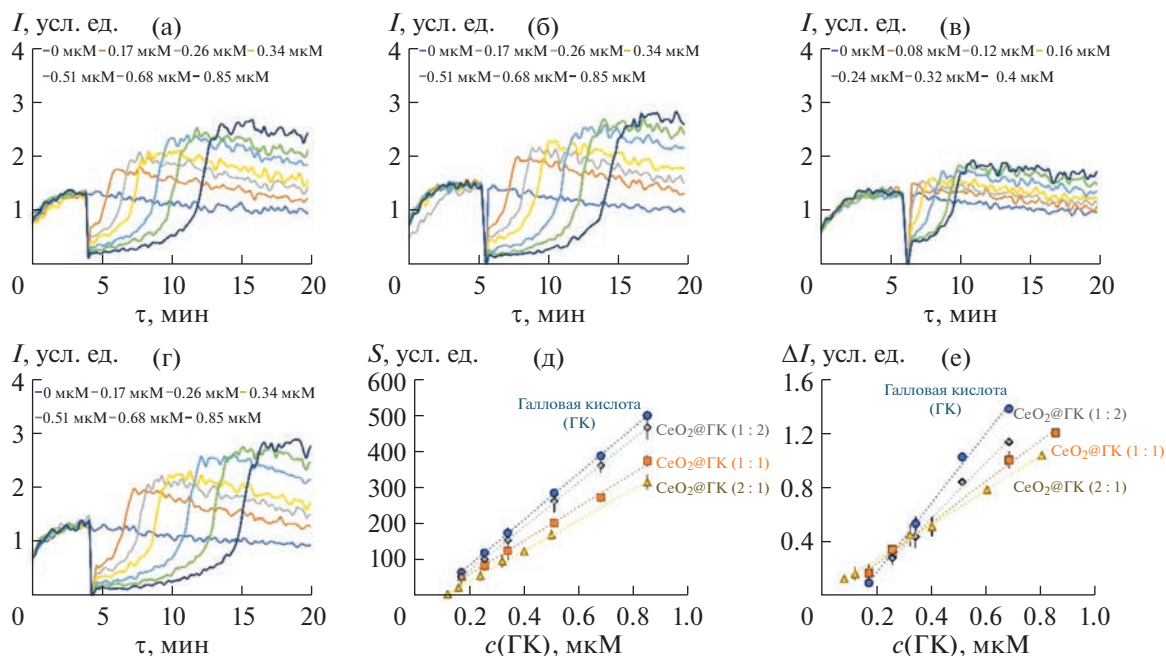


Рис. 6. Хемилуминесцентные кривые для композитов $\text{CeO}_2@\text{GK}$ 1 : 1 (а), 1 : 2 (б), 2 : 1 (в) и индивидуального раствора галловой кислоты (г); зависимости параметров S (д) и ΔI (е) от концентрации галловой кислоты.

терна для композита $\text{CeO}_2@\text{GK}$ (1 : 2), а наименьшей активностью обладает композит $\text{CeO}_2@\text{GK}$ (2 : 1) (рис. 5б, 5в). Эти данные согласуются с немногочисленными исследованиями, в которых показано, что наночастицы CeO_2 , стабилизированные лигандами в различных соотношениях, проявляют различную биологическую активность [57]. Так, среди образцов CeO_2 , модифицированных лимонной кислотой/ЭДТА в соотношениях 100 : 0, 70 : 30, 60 : 40, 50 : 50, 40 : 60, 30 : 70, 20 : 80, 0 : 100, наибольшей антиоксидантной активностью и значимыми нейропротекторными свойствами обладали наночастицы CeO_2 , стабилизированные лигандом в соотношении 50 : 50 [57].

В ряде предшествующих исследований показано, что модификация различных наночастиц галловой кислотой приводит к синергетическому эффекту, выраженному в усилении биологической активности полученных наноматериалов [13–15, 17–19]. Так, например, в случае наночастиц магнетита антиоксидантная активность образцов $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{GK}$ возрастала в 2–4 раза [13]. В настоящей работе для количественной оценки влияния наночастиц CeO_2 на антиоксидантные и прооксидантные свойства галловой кислоты были зарегистрированы хемилуминесцентные кривые для разных концентраций композитов $\text{CeO}_2@\text{GK}$ и индивидуального раствора галловой кислоты (рис. 6) и получены уравнения концентрационных зависимостей параметров S и ΔI (табл. 1).

Для 1 мкмоль/л раствора галловой кислоты установлено, что иммобилизация на поверхности наночастиц CeO_2 в мольном соотношении 2 : 1 приводит к снижению ее антиоксидантной и прооксидантной емкости на $40 \pm 3\%$ и $58 \pm 9\%$ соответственно. Как видно, связывание галловой кислоты с наночастицами диоксида церия в большей степени оказывает влияние на ее прооксидантные свойства. Отметим, что в недавнем исследовании *in vivo* было показано, что совместное использование наночастиц CeO_2 и галловой кислоты обеспечивает защиту от нефротоксичного действия цисплатина [37]. Авторы выдвинули предположение о потенциальном синергетическом эффекте.

Благодаря различным видам биологической активности, включая противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную, антимутагенную и др., галловая кислота является перспективным лигандом для получения на ее основе гибридных наноматериалов с новыми свойствами [50]. В свою очередь, это делает актуальным необходимость всестороннего анализа таких наноматериалов для дальнейшего биомедицинского применения. Результаты настоящего исследования могут способствовать пониманию механизмов взаимного влияния наночастиц и лигандов, а также прогнозированию вероятных биологических последствий при введении наночастиц в организм.

Таблица 1. Антиоксидантная (S) и прооксидантная (ΔI) емкость галловой кислоты в составе композитов CeO_2 @ГК

Образец	Уравнение зависимости антиоксидантной емкости (S , усл. ед.) от c , мкМ ($n = 7$, $P = 0.95$)	Снижение антиоксидантной емкости, %	Уравнение зависимости прооксидантной емкости (ΔI , усл. ед.) от c , мкМ ($n = 7$, $P = 0.95$)	Снижение прооксидантной емкости, %
Галловая кислота (ГК)	$S = (637 \pm 30) \times c - (43 \pm 6)$, $r = 0.999$	—	$\Delta I = (2.6 \pm 0.4) \times c - (0.33 \pm 0.02)$, $r = 0.998$	—
CeO_2 @ГК (1 : 1)	$S = (466 \pm 16) \times c - (33 \pm 8)$, $r = 0.998$	27 ± 3	$\Delta I = (1.5 \pm 0.1) \times c - (0.06 \pm 0.01)$, $r = 0.998$	35 ± 4
CeO_2 @ГК (1 : 2)	$S = (610 \pm 50) \times c - (52 \pm 5)$, $r = 0.999$	9 ± 1	$\Delta I = (2.0 \pm 0.3) \times c - (0.24 \pm 0.04)$, $r = 0.998$	19 ± 5
CeO_2 @ГК (2 : 1)	$S = (410 \pm 25) \times c - (51 \pm 9)$, $r = 0.999$	40 ± 3	$\Delta I = (1.3 \pm 0.1) \times c - (0.033 \pm 0.004)$, $r = 0.999$	58 ± 9

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены новые агрегативно-устойчивые золи диоксида церия, модифицированные галловой кислотой. Успешная функционализация поверхности наночастиц CeO_2 подтверждена методом ИК-спектроскопии. Показано, что композиты CeO_2 @ГК (1 : 1, 1 : 2, 2 : 1) обладают разнонаправленной редокс-активностью по отношению к алкилпероксильным радикалам, проявляя как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства. Установлено, что редокс-активность композитов обусловлена в большей степени галловой кислотой. Найдено, что модифицирование наночастиц CeO_2 галловой кислотой приводит к снижению ее антиоксидантного и прооксидантного потенциала. Полученные данные могут иметь важное значение для разработки препаратов, применяемых при нарушениях редокс-метаболизма. Имобилизация галловой кислоты на поверхности наночастиц CeO_2 может оказаться полезным инструментом для регулирования ее антиоксидантных и прооксидантных свойств.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-00251). Исследования проводили с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fornaguera C., García-Celma M.J. // J. Pers. Med. 2017. V. 7. № 4. P. 12. <https://doi.org/10.3390/jpm7040012>
2. Sur S., Rathore A., Dave V. et al. // Nano-Structures and Nano-Objects. 2019. V. 20. P. 100397. <https://doi.org/10.1016/j.nanos.2019.100397>
3. Chakraborty A., Boer J.C., Selomulya C. et al. // Bioconjug. Chem. 2018. V. 29. № 3. P. 657. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00455>
4. Silvestri B., Vitiello G., Luciani G. et al. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017. V. 9. № 43. P. 37615. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b11839>
5. Vecchione R., Luciani G., Calcagno V. et al. // Nanoscale. 2016. V. 8. № 16. P. 8798. <https://doi.org/10.1039/C6NR01192F>
6. Rocha L.S.R., Simões A.Z., Macchi C. et al. // Sci. Rep. 2022. V. 12. № 1. P. 3341. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07200-9>
7. Olszowy M. // Plant Physiol. Biochem. 2019. V. 144. P. 135. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2019.09.039>
8. Martins N., Barros L., Ferreira I.C.F.R. // Trends Food Sci. Technol. 2016. V. 48. P. 008. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.11.008>
9. Vuolo M.M., Lima V.S., Maróstica Junior M.R. // Bioact. Compd. Elsevier, 2019. P. 33. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814774-0.00002-5>
10. Strlič M., Radović T., Kolar J. et al. // J. Agric. Food Chem. 2002. V. 50. № 22. P. 6313. <https://doi.org/10.1021/jf025636j>
11. Lima V.N., Oliveira-Tintino C.D.M., Santos E.S. et al. // Microb. Pathog. 2016. V. 99. P. 56. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.08.004>
12. Karimova N.V., Luo M., Sit I. et al. // J. Phys. Chem. A. 2022. V. 126. № 2. P. 190. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c07333>
13. Shah S.T., A Yehya W., Saad O. et al. // Nanomaterials. 2017. V. 7. № 10. P. 306. <https://doi.org/10.3390/nano7100306>
14. Martakov I.S., Shevchenko O.G., Torlopov M.A. et al. // J. Inorg. Biochem. 2019. V. 199. P. 110782. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110782>
15. Deligiannakis Y., Sotiriou G.A., Pratsinis S.E. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2012. V. 4. № 12. P. 6609. <https://doi.org/10.1021/am301751s>

16. Mittal A.K., Kumar S., Banerjee U.C. // J. Colloid Interface Sci. 2014. V. 431. P. 194.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.06.030>
17. Daduang J., Palasap A., Daduang S. et al. // Asian Pacific J. Cancer Prev. 2015. V. 16. № 1. P. 169.
<https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.1.169>
18. Moreno-Álvarez S.A., Martínez-Castañón G.A., Niño-Martínez N. et al. // J. Nanoparticle Res. 2010. V. 12. № 8. P. 2741.
<https://doi.org/10.1007/s11051-010-0060-x>
19. Wu Y.-Z., Tsai Y.-Y., Chang L.-S. et al. // Pharmaceuticals. 2021. V. 14. № 11. P. 1071.
<https://doi.org/10.3390/ph1411071>
20. 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>
21. Popov A.L., Popova N., Gould D.J. et al. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2018. V. 10. № 17. P. 14367.
<https://doi.org/10.1021/acsami.7b19658>
22. Singh S. // Biointerphases. 2016. V. 11. № 4. P. 04B202.
<https://doi.org/10.1116/1.4966535>
23. Singh K.R., Nayak V., Sarkar T. et al. // RSC Adv. 2020. V. 10. № 45. P. 27194.
<https://doi.org/10.1039/D0RA04736H>
24. Jiang D., Ni D., Rosenkrans Z.T. et al. // Chem. Soc. Rev. 2019. V. 48. № 14. P. 3683.
<https://doi.org/10.1039/C8CS00718G>
25. Созарукова М.М., Шестакова М.А., Теплоногова М.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2020. Т. 65. № 4. С. 554.
26. Filippova A.D., Sozarukova M.M., Baranchikov A.E. et al. // Molecules. 2023. V. 28. № 9. P. 3811.
<https://doi.org/10.3390/molecules28093811>
27. 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>
28. 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>
29. Sheng J., Wu Y., Ding H. et al. // Adv. Mater. 2023. P. 2211210.
<https://doi.org/10.1002/adma.202211210>
30. Ma Y., Tian Z., Zhai W. et al. // Nano Res. 2022. V. 15. № 12. P. 10328.
<https://doi.org/10.1007/s12274-022-4666-y>
31. Wang G., Zhang J., He X. et al. // Chinese J. Chem. 2017. V. 35. № 6. P. 791.
<https://doi.org/10.1002/cjoc.201600845>
32. Иванов В.К., Усатенко А.В., Щербаков А.Б. // Журн. неорган. химии. 2009. Т. 54. № 10. С. 1596.
33. Popov A.L., Popova N.R., Tarakina N.V. et al. // ACS Biomater. Sci. Eng. 2018. V. 4. № 7. P. 2453.
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b00489>
34. Celardo I., Pedersen J.Z., Traversa E. et al. // Nanoscale. 2011. V. 3. № 4. P. 1411.
<https://doi.org/10.1039/c0nr00875c>
35. Ciccacese F., Raimondi V., Sharova E. et al. // Antioxidants. 2020. V. 9. № 3. P. 211.
<https://doi.org/10.3390/antiox9030211>
36. Yang Y., Sun W. // Nanoscale Adv. 2022. V. 4. № 17. P. 3504.
<https://doi.org/10.1039/D2NA00222A>
37. Saif-Elnasr M., El-Ghlban S., Bayomi A.I. et al. // Arch. Biochem. Biophys. 2023. V. 740. P. 109594.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109594>
38. 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>
39. 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>
40. Vorokh A.S. // Nanosyst. Physics, Chem. Math. 2018. P. 364.
<https://doi.org/10.17586/2220-8054-2018-9-3-364-369>
41. Mokkelbost T., Kaus I., Grande T. et al. // Chem. Mater. 2004. V. 16. № 25. P. 5489.
<https://doi.org/10.1021/cm048583p>
42. Popović Z.V., Grujić-Brožčin M., Paunović N. et al. // J. Nanoparticle Res. 2015. V. 17. № 1. P. 23.
<https://doi.org/10.1007/s11051-015-2859-y>
43. Ramasamy V., Vijayalakshmi G. // Mater. Sci. Semicond. Process. 2016. V. 42. P. 334.
<https://doi.org/10.1016/j.mssp.2015.10.026>
44. Diaconeasa Z., Barbu-Tudoran L., Coman C. et al. // Rom. Biotechnol. Lett. 2015. V. 20. P. 10679.
45. Barth A. // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2000. V. 74. № 3–5. P. 141.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6107\(00\)00021-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6107(00)00021-3)
46. Singh R., Singh S. // Colloids Surf. B: Biointerfaces. 2015. V. 132. P. 78.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.05.005>
47. Zhao Y., Li H., Lopez A. et al. // ChemBioChem. 2020. V. 21. № 15. P. 2178.
<https://doi.org/10.1002/cbic.202000049>
48. Kumar A., Das S., Munusamy P. et al. // Environ. Sci. Nano. 2014. V. 1. № 6. P. 516.
<https://doi.org/10.1039/C4EN00052H>
49. Yen G.-C., Duh P.-D., Tsai H.-L. // Food Chem. 2002. V. 79. № 3. P. 307.
[https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(02\)00145-0](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(02)00145-0)
50. Badhani B., Sharma N., Kakkar R. // RSC Adv. 2015. V. 5. № 35. P. 27540.
<https://doi.org/10.1039/C5RA01911G>
51. Sakagami H., Satoh K. // Anticancer Res. 1997. V. 17. № 1A. P. 221.
52. Lu Z., Nie G., Belton P.S. et al. // Neurochem. Int. 2006. V. 48. № 4. P. 263.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.10.010>
53. Wright J.S., Johnson E.R., DiLabio G.A. // J. Am. Chem. Soc. 2001. V. 123. № 6. P. 1173.
<https://doi.org/10.1021/ja002455u>
54. Yoshiki Y., Okubo K., Akiyama Y. et al. // Luminescence. 2000. V. 15. № 3. P. 183.
[https://doi.org/10.1002/1522-7243\(200005/06\)15:3<183::AID-BIO584>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1522-7243(200005/06)15:3<183::AID-BIO584>3.0.CO;2-V)
55. Kumamoto M., Sonda T., Nagayama K. et al. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2001. V. 65. № 1. P. 126.
<https://doi.org/10.1271/bbb.65.126>
56. Chaudhari U.R., Rao B.M. // Z. Phys. Chem. 1989. V. 270O. № 1. P. 412.
<https://doi.org/10.1515/zpch-1989-27048>
57. Estevez A., Ganesana M., Trentini J. et al. // Biomolecules. 2019. V. 9. № 10. P. 562.
<https://doi.org/10.3390/biom9100562>