

УДК 616-092

*Д.Ю. Гребнев<sup>1,2</sup>, И.Ю. Маклакова<sup>1,2</sup>, М.В. Попугайло<sup>1</sup>, Д.А. Султанова<sup>1</sup>*

## ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦЕРИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме:** Биохимические свойства, благодаря которым наночастицы оксида церия способны выполнять функции некоторых ферментов — оксидоредуктаз, фосфатаз и пр., активно исследуются. Низкая токсичность наночастиц диоксида церия обеспечивает сравнительную безопасность его применения в медицинских целях, что позволяет рассматривать данный материал как потенциальный лекарственный препарат для терапии ряда заболеваний, прежде всего, связанных с окислительным стрессом. Количество ежегодно публикуемых экспериментальных работ, посвященных изучению наночастиц диоксида церия, за последние 20 лет увеличилось более чем в 100 раз, что свидетельствует о возрастающем интересе к данному вопросу. Вместе тем многие свойства, присущие наночастицам диоксида церия, до сих пор остаются недостаточно исследованными.

**Целью** исследования явилось обобщение и анализ данных, представленных в базах данных PubMed, E-Library, Google Scholar, о наночастицах оксида церия как о поглотителях активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота, обладающих мультиферментной миметической активностью, включая активность каталазы (Cat), супероксиддисмутазы (MnSOD<sub>2</sub>) и пероксидазы. Эти эффекты наночастиц оксида церия прежде всего направлены на модификацию окислительного стресса, что может существенно улучшить лечение многих заболеваний, в развитии которых имеет место окислительный стресс. Учитывая глобальное бремя заболеваний печени, в настоящем обзоре проанализированы экспериментальные исследования о терапевтическом влиянии наночастиц оксида церия на острые и хронические заболевания печени.

**Ключевые слова:** наночастицы оксида церия, CeO<sub>2</sub>, печень, активные формы кислорода (АФК), гепатопротекторное действие

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Гребнев Дмитрий Юрьевич

dr-grebnev77@mail.ru

Дата поступления 16.03.2022 г.

Образец цитирования:

Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Попугайло М.В., Султанова Д.А. Перспектива применения наночастиц оксида церия при заболеваниях печени. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №2, с. 95–108, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-95-108

### Введение

Физиологические уровни АФК играют роль медиаторов различных внутриклеточных сигнальных путей, однако, чрезмерное их количество вызывает окислительный стресс, который в свою очередь является пусковым моментом для развития заболеваний многих органов и систем организма. В связи с этим в последнее десятилетие наночастицы оксида церия вызывают большой интерес, являясь мощными поглотителями АФК, обладающими каталитическими, миметическими свойствами каталазы (Cat) и супероксиддисмутазы (MnSOD<sub>2</sub>) [1].

Церий — наиболее часто встречающийся редкоземельный металл из ряда лантаноидов, имеющий валентности +3 и +4, соответствующие оксиды церия —  $\text{Ce}_2\text{O}_3$  и  $\text{CeO}_2$ . Наиболее стабильный диоксид церия имеет кубическую кристаллическую решетку, оксид церия (III) имеет шестиугольную кристаллическую решетку. Он термостабилен, механически устойчив и химически инертен. Когда соединение переходит в нанокристаллическое состояние, поверхностный атом кислорода покидает решетку, оставляя два электрона, которые находятся во внутренней оболочке двух ближайших атомов церия, осуществляя переход из  $\text{Ce}^{4+}$  в  $\text{Ce}^{3+}$  [1].

Использование наночастиц оксида церия представляет собой новый подход в терапии различных патологий органов и систем. Большое количество исследований за последние два десятилетия показали, что наночерий обладает антиоксидантными [2], противоопухолевыми [3], иммуномодулирующими, бактериостатическими и противовирусными свойствами [4]. Применяющиеся при разработке антикоррозионных покрытий для металлов и сплавов, в сенсорах, в качестве катализатора при окислении дизельного топлива [5], сейчас наночастицы оксида церия рассматриваются как перспективный объект для различных областей биологии и медицины [6]. Кислородная нестехиометрия, выраженная супероксиддисмутаза- и каталазаподобная активность, а также имитация активности некоторых других ферментов дает возможность для обезвреживания широкого спектра свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, что дает преимущество перед другими группами антиоксидантов, которые имеют ограниченную активность. Важно упомянуть, что данное соединение действует, как катализатор и не метаболизируется в организме, поэтому даже самые малые дозы имеют высокую эффективность [2].

Известно, что важным фактором патогенеза различных заболеваний печени является окислительный стресс. В связи с этим почти все гепатопротекторы содержат в своем составе антиоксиданты. Но тем не менее на данный момент на фармацевтическом рынке нет «идеального гепатопротектора», т.к. представленные препараты обладают ограниченной эффективностью [7]. В 2013 году Hirst S.M. et al. опубликовали первую статью, в которой наночастицы оксида церия рассматривались в качестве терапевтического агента при заболеваниях печени, а именно, при токсическом повреждении  $\text{CCl}_4$  [8]. А с 2015 года количество таких работ заметно возросло, при этом подавляющее большинство из них было направлено на оценку терапевтических свойств наночастиц оксида церия при хронических заболеваниях печени, что послужило стимулом для проведения данного анализа научной литературы.

### **Зависимость эффектов оксида церия от факторов, связанных с получением наночастиц**

Антиоксидантная способность, эффективность и безопасность наночастиц ( $\text{CeO}_2$ ) зависит от условий (рН, температура) и метода их получения, так как они определяют размер и форму наночастиц, агрегацию, физико-химические свойства поверхности и, следовательно, биологическую активность вещества [9]. Помимо перечисленных параметров важную роль играют стабилизаторы, используемые при синтезе и пептизации наночастиц. Поэтому, несмотря на множество методов получения наночастиц оксида церия, не все они соответствуют требованиям, необходимым для применения в медицине [10]. Некоторые исследования продемонстрировали токсическое действие наночастиц на клетки, которые возникают при определенных условиях их синтеза и стабилизации [11]. Одной из причин токсичности является размер наночастиц [11], Eriksson P. et al. показали, что чем меньше их размер, тем сильнее антибактериальная и антиоксидантная активности [12], так как при уменьшении размера увеличивается отношение площади поверхности к объему частиц, и это способствует увеличению емкости данных молекул для кислорода. Уменьшение размеров наночастиц оксида церия ниже 10 нм сопровождалось резким уменьшением их токсичности [12]. Тогда как в культуре бронхиальных эпителиальных клеток человека (BEAS2B) использование частиц размером 15, 30 и 45 нм сопровождалось увеличением уровня клеточных АФК и вызывало значительную индукцию гемоксигеназы-1. Обработка при высоких температурах в диапазоне 600–800°C увеличивала размер частиц, уменьшая при этом площадь поверхности [13]. Не покрытые стабилизаторами наночастицы были способны к агрегации, что увеличивало их размер, что способствовало снижению жизнеспособности клетки [14]. Морфология наночастиц  $\text{CeO}_2$  также имела значение, поскольку гексагональная, кубическая и другие формы с острыми краями могли повреждать мембрану клеток и органеллы. Также скорость диффузии частиц различалась в зави-

симости от морфологических параметров [10]. При снижении pH среды наночастиц их антиоксидантные свойства снижались [15], а при pH, близком к 12, на поверхности преобладали ионы  $\text{Ce}^{4+}$ , с которыми преимущественно связана индукция каталазной активности [16].

Важнейшую роль в эффективности применения оксида церия в биомедицинских целях играли стабилизаторы, применяемые при их получении, так как они предотвращали токсические эффекты при агломерации наночастиц оксида церия. Для этой цели чаще применяли вещества, которые могут адсорбироваться на поверхности наночастиц. Наиболее широко используемыми из них являются низкомолекулярные глюкозаны, такие как декстран, поллулан, крахмал, мальтодекстрин и другие [9]. К примеру, использование декстрана при соблюдении определенных условий синтеза повышало терапевтические свойства наночастиц. Наночастицы, стабилизированные крахмалом, также не токсичны, но при хранении и при контакте с окружающей средой их размер увеличивался, и, соответственно, возрастали цитотоксические эффекты [15].

Существуют различные методы синтеза наночастиц. При получении наночастиц  $\text{CeO}_2$  путем осаждения в исследовании Nyoka M. et. al. [10] использовали гексагидрат нитрата церия, применяя различные стабилизаторы, и получали наночастицы размером 3–27 нм, преимущественно сферической формы. Метод является простым и экономичным, но при этом сложно контролировать размер и морфологию частиц, так как характер осаждения прерывистый. При гидротермальном способе в диапазоне температур 70–100°C López J.M et. al. получали стержневую форму наночастиц оксида церия размером 5–6 нм с положительным дзета-потенциалом [17]. При увеличении температуры до 1000°C размер наночастиц, полученных из гидроксида или ацетата церия, увеличивался до 47,4 и 53,6 нм, соответственно, а также была повышена способность к агломерации [18]. При использовании лимонной кислоты в качестве стабилизатора резко снизилась агломерация и токсичность наночастиц [19]. Данный метод позволяет получить множество вариаций морфологических характеристик [17]. Метод микроэмульгирования при температуре 100–600°C дает возможность контролировать размер и структуру наночастиц  $\text{CeO}_2$ . Однако при повышении температуры выше указанной, размер также увеличивался, но поверхностно-активные вещества помогали получать вещество в пределах 6–16 нм [20]. Thovhogi N. et. al. применили зеленый метод синтеза наночастиц оксида церия из экстракта цветка гибискуса Сабдариффа, получив при этом сферическую форму частиц диаметром 3,9 нм. Данный метод является экологически безопасным, однако в них снижалось соотношение  $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$  [21]. Наночастицы, полученные из гексагидрата нитрата церия золь-гель методом с использованием поли(аллиламин)а в качестве стабилизатора, в исследовании Hosseini M. et. al. имели наноразмерные частицы диаметром 50 нм, которые обладали противоопухолевой активностью на линии клеток MCF7 и HeLa [22]. Ограничением для использования данного метода является высокая стоимость оборудования. Наночастицы, синтезированные методом пиролиза с распылением пламени, также признаются перспективными для применения в противоопухолевой терапии, так как эти синтезируемые наночастицы, покрытые фолиевой кислотой, согласно данным Vassie J.A et. al., вызывали прооксидантные эффекты в клетках рака яичника, что приводило к их гибели [23]. Вероятно, это возникало из-за повышенного поглощения наночастиц  $\text{CeO}_2$  клетками. Наиболее современным методом синтеза наночастиц  $\text{CeO}_2$  является разрядная плазма в растворе нитрата церия, позволяющая получить частицы сферической структуры с меньшей способностью к агломерации. Преимуществом этого способа является быстрота и безопасность получаемых продуктов [24].

### Физико-химические свойства наночастиц оксида церия

Оксид церия способен существовать как в виде  $\text{CeO}_2$ , так и в виде  $\text{Ce}_2\text{O}_3$ , однако наночастицы на своей поверхности содержат в себе смесь  $\text{Ce}^{3+}$  и  $\text{Ce}^{4+}$ , что и обуславливает их ферментативно-миметические свойства и способность поглощать АФК [4]. В условиях водного раствора ионы церия могут менять свои валентные состояния. По мере уменьшения размеров наночастиц происходит потеря атомов кислорода и увеличение количества частиц  $\text{Ce}^{3+}$  на их поверхности. При потере атомов кислорода возникают дефектные участки, которые должны сопровождаться потерей двух поверхностных ионов  $\text{Ce}^{4+}$  для поддержания стабильности заряда [4, 6]. Соотношение  $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$  на поверхности наночастиц заметно влияет на антиоксидантную способность наночастиц: при увеличении его возрастает супероксиддисмутазаподобная активность, при уменьшении – ка-

талазоподобные свойства. Ранее считалось, что антиоксидантная способность также обусловлена дефектными участками [8], возникающими после удаления атомов кислорода. Но Celardo I. et. al. в 2011 году провели эксперимент – лигирование наночастиц с самарием ( $\text{Sm}^{3+}$ ), в результате которого было доказано, что только окислительно-восстановительная пара является источником антиоксидантных свойств. При этом значение дефектных участков до сих пор остается неизвестным [25].

### **Наночастицы оксида церия как модуляторы свободно-радикального окисления**

Было показано, что биологическая активность наночастиц оксида церия обеспечивалась, главным образом, за счет строения кристаллической решетки. При этом, в зависимости от способа синтеза, исходных реагентов, заряда, pH среды продукты могли обладать как антиоксидантным, так и прооксидантным действием [11]. Миметическая активность наночастиц, в первую очередь, зависела от соотношения  $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ . Супероксидный радикал является одним из самых распространенных, так как может образовываться как в результате физиологического аэробного метаболизма, так и при различных патологических состояниях [26]. Избыток этих радикалов устраняется при помощи фермента – супероксиддисмутазы. Доказано, что нанокристаллический  $\text{CeO}_2$  с увеличенным соотношением  $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$  обладал подобными свойствами и эффективно инактивировал супероксидный радикал  $\text{O}_2^-$ . При этом его механизм действия был аналогичен эффектам супероксиддисмутазы. Конечный продукт инактивации супероксидного радикала, пероксид водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), обладает, как известно, выраженными токсическими свойствами. Наночастицы оксида церия со сниженным соотношением  $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$  проявляли каталазную активность, расщепляя  $\text{H}_2\text{O}_2$  до воды и кислорода. Кроме того, было показано, что наночастицы  $\text{CeO}_2$  обладали фосфатазной активностью [27]. В работе Singh S. et. al. было обнаружено, что фосфатные анионы биологических растворов способны связываться с наночастицами оксида церия и индуцировать каталазную активность, ингибируя при этом супероксиддисмутазную [28]. Наночастицы  $\text{CeO}_2$  также были высокоэффективны при очистке от радикалов оксида азота [29] и от продукта его взаимодействия с супероксидными радикалами — пероксинитритом [30]. В ряде зарубежных [31, 32] и отечественных [33] работ доказана пероксидазная активность наночастиц  $\text{CeO}_2$  с использованием буферного раствора, содержащего субстрат пероксидазы — 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМБ) и пероксид водорода. Кроме того, было показано, что ферментативная активность также зависит от pH среды. Так, выявлено, что при pH среды меньше 6 преобладает пероксидазная активность, а при увеличении pH наночастицы начинают проявлять каталазные свойства [33]. Выявленный широкий диапазон ферментативных свойств нанокристаллического оксида церия позволяет считать перспективным использование его в биологии и медицине.

### **Перспектива использования наночастиц оксида церия при окислительном стрессе**

Для поддержания физиологических функций органов необходимо контролировать окислительно-восстановительный гомеостаз. Выработка АФК является естественным процессом, возникающим при аэробном метаболизме, и при физиологических уровнях играет важную роль в защите от микроорганизмов [34]. Однако избыточная выработка и/или недостаточное удаление АФК, снижение активности антиоксидантов ведут к возникновению окислительного стресса, который может привести к гибели клетки. Доказано, что окислительный стресс способствует старению, развитию различных нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и других заболеваний [30]. Печень чувствительна к дисбалансу между выработкой и удалением АФК. Окислительный стресс воздействует на белки, липиды, ДНК гепатоцитов, активирует перисинусоидальные клетки печени (клетки Ито), вызывая перекисное окисление липидов, воспаление, фиброз печени и жировую инфильтрацию, которые могут приводить к различным заболеваниям печени [35]. Несмотря на существенное влияние АФК на развитие заболеваний, пока не найден терапевтический подход, мишенью которого являлись бы АФК. В то же время в последние десятилетия появилось много работ, в которых было показано, что наночастицы оксида церия могут быть применены в качестве терапевтического инструмента при очистке от свободных радикалов, поскольку они могут участвовать в многочисленных метаболических реакциях, имитирующих активность эндогенных ферментов. При этом отмечается, что наночастицы активны только при избытке АФК, при физиологических условиях они остаются инертными, также они играют роль катализатора при обезвреживании свободных

радикалов и способны к самовосстановлению, что обеспечивает эффективность их применения даже в очень низких дозах [36].

### Гепатопротекторные свойства наноксида церия

Гепатопротекторы – основная фармакологическая группа, используемая при заболеваниях печени, однако эффективность их применения многие авторы ставят под сомнение [37]. В последнее десятилетие было обращено внимание на нанопродукты, обладающие антиоксидантной активностью, так как при тех или иных заболеваниях печени пусковым фактором является окислительный стресс. Наночастицы оксида церия вызвали большой интерес как потенциальные гепатопротекторы из-за отсутствия у них ограничений, имеющих у классических антиоксидантов. Так, например, в работе Denise Oró [38] был продемонстрирован терапевтический эффект наночастиц оксида церия при фиброзе печени. В эксперименте фиброз печени был вызван путем проведения ингаляции животным  $CCl_4$  (2 раза в неделю в течение 5 минут), при этом введение оксида церия продолжалось в течение первых двух недель после ингаляции  $CCl_4$ . В ходе исследования было установлено, что наночастицы  $SeO_2$  уменьшали выраженность стеатоза печени, портальной гипертензии, снижали инфильтрацию печени лейкоцитами. В данном исследовании также установлено снижение уровня сывороточных маркеров цитолиза гепатоцитов, значительное уменьшение экспрессии  $\alpha$ -SMA (альфа-гладкомышечный актин) по сравнению с группой без введения  $SeO_2$ . При введении наночастиц оксида церия уменьшилось количество TUNEL-позитивных клеток и активированной каспазы-3 в отличие от группы, не получавшей лечения, что свидетельствовало о снижении активности апоптоза. В другом исследовании [39] были представлены результаты исследований влияния наночастиц оксида церия на характер развития патологии печени на двух экспериментальных моделях: на крысах с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и крысах с фиброзом печени, вызванным введением тетрахлорметана. Лечение при НАЖБП было проведено наночастицами оксида церия в дозе 0,1 мг/кг внутривенно два раза в неделю в течение двух недель, при фиброзе печени продолжительность введения составила четыре недели. Анализ результатов экспериментов выявил, что наночастицы  $SeO_2$  снижают окислительный стресс, облегчают стеатоз печени и проявляют противовоспалительные свойства. Наблюдалось заметное восстановление уровней глутатиона (GSH) и общей антиоксидантной способности (ТАС), снижение уровня малонового диальдегида (MDA) по сравнению с крысами, не получавшими лечение наночастицами оксида церия. Был улучшен липидный профиль крови и восстановлена масса паренхимы печени у крыс, получавших наночастицы  $SeO_2$ . В исследовании Adebayo O.A et. al. наночастицы  $SeO_2$  применяли для снижения токсичности, вызванной диэтилнитрозамином (ДМН) в дозе 200 мкг/кг у самцов мышей BALB/c [40]. При этом мышам предварительно обрабатывали наночастицами оксида церия в дозах 100 и 200 мкг/кг в различных группах в течение 8 дней. Введение ДМН вызвало значительное увеличение АЛТ (51%), АСТ (22%), уровня общего билирубина, миелопероксидазы (38%), оксида азота (18%), повышение уровня МДА (81%) по сравнению с контрольной группой. Предварительная обработка наночастицами оксида церия в дозах 100 и 200 мкг/кг снижала активность АЛТ на 24 и 23%, миелопероксидазы на 30 и 31%, оксида азота на 20 и 36%, МДА на 28 и 35% соответственно. Также было зарегистрировано значительное увеличение активности антиоксидантных ферментов у животных опытных групп по сравнению с мышами без предварительной обработки  $SeO_2$ .

Недавно наши отечественные исследователи Точилкина Л.П с соавт. [41] сравнили терапевтическое действие гепатопротектора-антиоксиданта карсила в дозе 100 мг/кг и наночастиц оксида церия в дозах 2,0, 0,2 и 0,02 мг/кг при модельном токсическом гепатите, вызванном  $CCl_4$ . Было установлено, что терапия карсилом обладала положительным метаболическим действием, но на выраженность морфологических нарушений гепатопротектор никак не повлиял. При введении наночастиц оксида церия в максимальной дозе (2,0 мг/кг) улучшение морфологических параметров печени было менее выражено, чем у животных контрольных групп. А наночастицы в суточных дозах 0,2 и 0,02 мг/кг одинаково способствовали восстановлению гистоархитектоники печени, увеличению массы тела, купированию большинства метаболических сдвигов и снижению продуктов ПОЛ. В исследовании Ibrahim H.G et. al. одновременное введение доксорубина и наночастиц оксида церия в дозе 2,5 мг/кг и 0,5 мг/кг, соответственно, позволило улучшить гистологические и

биохимические показатели, при поражении, вызываемым доксорубицином. Этому способствовали антиоксидантные свойства  $\text{CeO}_2$ , о чем свидетельствует заметное снижение уровня МДА [42]. Также в работе Córdoba-Jover B. et. al. введение наночастиц оксида церия в дозе 0,1 мг/кг 2 раза в неделю в течение двух недель до частичной гепатэктомии у крыс показало увеличение индекса регенерации печени на 11% по сравнению с крысами контрольной группы. В этой же работе проводилось сравнение эффективности лечения наночастицами оксида церия и традиционно применяемым N-ацетилцистеином после моделирования острой токсичности, вызванной ацетаминофеном у крыс. В обеих группах было зарегистрировано снижение степени повреждения печени, однако наночастицы оксида церия значительно в большей мере увеличивали пролиферацию гепатоцитов, вызывали снижение маркеров стресса, стимулировали активацию клеточного цикла гепатоцитов и активацию фактора транскрипции NF-kB *in vitro* и *in vivo* [43]. Полимерный нанокристаллический церий также успешно использовался в качестве транспортного средства при доставке оксида азота в перисинусоидальные клетки печени для лечения фиброза печени и портальной гипертензии [44]. В исследовании Carvajal S. et. al. использование наночастиц  $\text{CeO}_2$  при НАЖБП у крыс вызвало уменьшение размера гепатоцитов и содержания в них липидных капель, концентрации насыщенных и ненасыщенных жирных кислот [45]. Недавно проводилось исследование *in vivo* при циррозе печени у крыс, вызванном вдыханием  $\text{CCl}_4$  и *in vitro* на эндотелиальных клетках воротной вены цирротических крыс (CH-iPVEC) [46]. Применение наночастиц оксида церия *in vitro* на эндотелиальных клетках CH-iPVEC блокировало внутриклеточное образование АФК и сверхэкспрессию генов IL-6 и TIMP-2. Лечение крыс с циррозом печени нанокристаллическим  $\text{CeO}_2$  коррелировало с результатами *in vitro* и также приводило к блокаде как образования АФК, так и сверхэкспрессии гена IL-6 в воротной вене. Недавно были опубликованы результаты работы, в которой индукция гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у крыс вызывалась путем внутривенного введения ДМН в дозе 50 мг/кг в течение 16 недель. После двухнедельного введения наночастиц оксида церия значительно снижалась инфильтрация печени макрофагами и экспрессия IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6, iNOS и COX-2, улучшался липидный профиль. Это позволяет говорить о том, что наночастицы оксида церия способны частично восстанавливать клеточные механизмы, нарушенные при прогрессировании опухоли, и повышать выживаемость крыс с ГЦК [47].

### Заключение

Наночастицы диоксида церия обладают особыми физико-химическими свойствами, благодаря которым их можно успешно применять в наномедицине. Множество научных публикаций позволяет говорить о том, что нанокристаллический  $\text{CeO}_2$  может эффективно бороться с окислительным стрессом и поглощать свободные радикалы при многих формах патологии различной локализации, однако механизм его действия до сих пор недостаточно изучен. Перспектива использования нанокристаллического  $\text{CeO}_2$  обусловлена его низкой токсичностью, физико-химическими свойствами, мультиферментной активностью и способностью к саморегенерации. Безопасность и эффективность его применения зависят от размера и дозы  $\text{CeO}_2$ . Отмечено, что при высоких дозах и увеличенных размерах наночастиц, терапевтические свойства наночастиц оксида церия снижаются. И наоборот, при уменьшении доз и уменьшении размеров наночастиц их лечебные свойства увеличиваются. Активное изучение гепатопротекторных свойств наночастиц оксида церия за последнее десятилетие доказало их благоприятное терапевтическое влияние на течение и исход хронических, таких как фиброз, НАЖБП, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), а также острых патологий печени.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Щербаков А.Б. Наноматериалы на основе диоксида церия: свойства и перспективы использования в биологии и медицине. Щербаков А.Б., Жолобак Н. М., Иванов В. К., и [др] // Биотехнология. 2011. Т. 4, №1. С.9-28
2. Casals G., Perramón M., Casals E., Portolés I., Fernández-Varo G., Morales-Ruiz M., Puentes V., Jiménez W. Cerium Oxide Nanoparticles: A New Therapeutic Tool in Liver Diseases. *Antioxidants* (Basel). 2021. Vol.10. №5. P.660-683. [doi: 10.3390/antiox10050660].
3. Sack-Zschau M., Bader S and Brenneisen P. Cerium Oxide Nanoparticles as Novel Tool in Glioma

Treatment: An In vitro Study. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*. 2017. Vol. 8. №6. P.1-9. [doi:10.4172/2157-7439.1000474].

4. Vazirov R., Sokovnin S., Ilves V., Bazhukova, Pizurova N., Kuznetsov M. Physicochemical characterization and antioxidant properties of cerium oxide nanoparticles. *Journal of Physics: Conference Series* .2018. Vol. 1115. №6. [doi :10.1088/1742-6596/1115/3/032094].

5. Ламберов А.А. Исследование механизма влияния добавок церия на свойства железокалиевой системы – активного компонента катализаторов дегидрирования углеводородов. Сообщение 2. Ламберов, А.А., Гильманов, Х.Х., Дементьева и [др]. //Катализ в промышленности. – 2014. – №. 6. – С. 60-68.

6. Das S, Dowding J.M., Klump K.E., McGinnis J.F., Self W., Seal S. Cerium oxide nanoparticles: applications and prospects in nanomedicine. *Nanomedicine (Lond)*. 2013. Vol.8. №9. P. 1483-1508. [doi: 10.2217/nmm.13.133].

7. Орлов Ю.В. Современное состояние проблемы лечения токсических гепатитов и фиброзов печени. Орлов Ю.В., Синячкин Д.А., Халимов Ю.Ш и [др]// MEDLINE. 2017. Т. 18. С- 488-510.

8. Hirst S.M., Karakoti A., Singh S., Self W., Tyler R., Seal S. Bio-distribution and in vivo antioxidant effects of cerium oxide nanoparticles in mice. *Environmental Toxicology*. 2013.Vol. 28. №2. P.107-18. [doi:10.1002/tox.20704].

9. Маслова С. Физико-химические свойства и антиоксидантная активность наночастиц оксида церия, стабилизированных мальтодекстрином. Маслова С., Бажукова И.Н., Мышкина А. В и [др] // Физика твердого тела. 2021. Т. 63. № 12. С.2020-2027.

10. Nyoka M., Choonara Y.E., Kumar P., Kondiah P.P.D., Pillay V. Synthesis of Cerium Oxide Nanoparticles Using Various Methods: Implications for Biomedical Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2020. Vol. 10. №2. P. 242-263. [doi: 10.3390/nano10020242].

11. Gagnon J., Fromm, K.M. Toxicity and Protective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles (Nanoceria) Depending on Their Preparation Method, Particle Size, Cell Type, and Exposure Route. *European Journal of Inorganic Chemistry* .2015. Vol.2015. P. 4510-4517.

12. Eriksson P, Tal A.A, Skallberg A, Brommesson C, Hu Z, Boyd R.D, Olovsson W, Fairley N, Abrikosov I.A, Zhang X, Uvdal K. Cerium oxide nanoparticles with antioxidant capabilities and gadolinium integration for MRI contrast enhancement. *Scientific Reports* . 2018. Vol.8. №1. P.6999-7011. [doi: 10.1038/s41598-018-25390-z].

13. Park E.J., Choi J., Park Y.K., Park K. Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. *Toxicology*. 2008. Vol.245. №1. P.90-100. [doi: 10.1016/j.tox.2007.12.022].

14. Darroudi M., Sarani M., Oskuee R.K., Zak A.K., Hosseini H.A., Gholami L. Green synthesis and evaluation of metabolic activity of starch mediated nanoceria. *Journal of Ceramics International*.2014. Vol.40. P. 2041-2045. [doi:10.1016/j.ceramint.2013.07.116].

15. Szymanski C.J, Munusamy P, Mihai C, Xie Y, Hu D, Gilles M.K, Tyliczszak T, Thevuthasan S, Baer D.R, Orr G. Shifts in oxidation states of cerium oxide nanoparticles detected inside intact hydrated cells and organelles. *Biomaterials*. 2015. Vol.62 P.147-154. [doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.05.04].

16. Ramachandran M., Subadevi R., Sivakumar M. Role of pH on synthesis and characterization of cerium oxide (CeO<sub>2</sub>) nano particles by modified co-precipitation method. *Vacuum*.2018. Vol. 161. [doi:10.1016/j.vacuum.2018.12.002].

17. López J.M., Gilbank A.L., García T., Solsona B., Agouram S., Torrente-Murciano L. The prevalence of surface oxygen vacancies over the mobility of bulk oxygen in nanostructured ceria for the total toluene oxidation. *Applied Catalysis B-environmental*.2015. Vol.174. P.403-412. [doi: 10.1016/J.APCATB.2015.03.017].

18. Tok, A. I. Y., Boey, F. Y. C., Dong, Z., & Sun, X. L. (2007). Hydrothermal synthesis of CeO<sub>2</sub> nanoparticles. *Journal of materials processing technology*.2007. Vol. 190(1-3). P.217-222.[ doi:10.1016/j.jmatprotec.2007.02.042].

19. Barrios A.C., Rico C.M., Trujillo-Reyes J., Medina-Velo I.A., Peralta-Videa J.R., Gardea-Torresdey J.L. Effects of uncoated and citric acid coated cerium oxide nanoparticles, bulk cerium oxide, cerium acetate, and citric acid on tomato plants. *Science of The Total Environment*. 2016. Vol.563. P.956-964. [doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.143].

20. Kockrick E., Schrage C., Grigas A., Geiger D., & Kaskel S. Synthesis and catalytic properties of

microemulsion-derived cerium oxide nanoparticles. *Journal of Solid State Chemistry*. 2008. Vol. 181. P. 1614-1620. [doi = {10.1016/j.jssc.2008.04.036}].

21. Thovhogi N., Diallo A., Gurib-Fakim A., Maaza M. Nanoparticles green synthesis by Hibiscus Sabdariffa flower extract: Main physical properties. *Journal of Alloys and Compounds*. 2015. Vol.647. P.392–396. [doi: 10.1016/j.jallcom.2015.06.076].

22. Hosseini M., Amjadi I., Mohajeri M., Mozafari M. Sol-Gel Synthesis, Physico-Chemical and Biological Characterization of Cerium Oxide/Polyallylamine Nanoparticles. *Polymers (Basel)*. 2020. Vol.12. №7. P.1444 -1558. [doi: 10.3390/polym12071444].

23. Vassie J.A., Whitelock J.M., Lord M.S. Targeted Delivery and Redox Activity of Folic Acid-Functionalized Nanoceria in Tumor Cells. *Molecular Pharmaceutics*. 2018. Vol.15№3. P.994-1004. [doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00920].

24. Davoodbasha M., Park BR., Rhee WJ., Lee SY., Kim JW. Antioxidant potentials of nanoceria synthesized by solution plasma process and its biocompatibility study. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2018. Vol.645. P. 42-49. [doi: 10.1016/j.abb.2018.02.003].

25. Celardo I., de Nicola M., Mandoli C., Pedersen J.Z., Traversa E., Ghibelli L. Ce<sup>3+</sup> ions determine redox-dependent anti-apoptotic effect of cerium oxide nanoparticles. *Acs Nano*. 2011. Vol.5. [doi: 10.1021/mn200126a.].

26. Ozougwu Jevas. The Role of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Oxidative Stress. *International Journal of Pharmacy and Biosciences*. 2016. Vol.3. P. 1-8.

27. Dhall A., Burns A., Dowding J.M., Das S.P., Seal S., Self W.T. Characterizing the phosphatase mimetic activity of cerium oxide nanoparticles and distinguishing its active site from that for catalase mimetic activity using anionic inhibitors. *Environmental science. Nano*. 2017. Vol. 4. P.1742-1749.[doi:10.1039/C7EN00394C].

28. Singh S., Dosani T., Karakoti AS., Kumar A., Seal S., Self W.T. A phosphate-dependent shift in redox state of cerium oxide nanoparticles and its effects on catalytic properties. *Biomaterials*. 2011 Vol.32. №28. P.6745-53. [doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.05.073].

29. Dowding J.M., Dosani T., Kumar A., Seal S., Self WT. Cerium oxide nanoparticles scavenge nitric oxide radical (<sup>•</sup>NO). *Chemical communications*. 2012. Vol.48 №40. P.4896-8. [doi: 10.1039/c2cc30485f].

30. Mittler R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. *Trends in Plant Science*. 2002.Vol.7 №9. P.405-410. [doi: 10.1016/s1360-1385(02)02312-9].

31. Liu Z, Wang F, Ren J, Qu X. A series of MOF/Ce-based nanozymes with dual enzyme-like activity disrupting biofilms and hindering recolonization of bacteria. *Biomaterials*. 2019. Vol.208. P.21-31. [doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.007].

32. Fei Huang., Jianzhi Wang., Weimin Chen., Yinjia Wan., Xianming Wang., Ning Cai., Jie Liu., Faquan Yu. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2018. Vol.83. P. 40-49. [doi:10.1016/J.JTICE.2017.12.011].

33. Bazhukova I., Zvonareva I., Myshkina A., Bazhukov S., Gavrilov I., Meschaninov V. Catalytic activity of cerium oxide nanoparticles. 2020. P. 348-352. [doi: 10.37904/nanocon.2019.8696.].

34. Sies H, Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020.Vol. 21. №7. P.363-383. [doi: 10.1038/s41580-020-0230-3].

35. Li S., Tan H.Y., Wang N., Zhang Z.J., Lao L., Wong C.W., Feng Y. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *The International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol.16. №11. 26087-124. [doi: 10.3390/ijms161125942].

36. Casals E., Zeng M., Parra-Robert M., Fernández-Varo G., Morales-Ruiz M., Jiménez W., Puentes V., Casals G. Cerium Oxide Nanoparticles: Advances in Biodistribution, Toxicity, and Preclinical Exploration. *Small*. 2020.Vol.16. №20 [ doi: 10.1002/smll.201907322].

37. Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis*. 1970. Vol.59. P.1559-1560.

38. Oró D., Yudina T., Fernández-Varo G., Casals E., Reichenbach V., Casals G., González de la Presa B., Sandalinas S., Carvajal S., Puentes V., Jiménez W. Cerium oxide nanoparticles reduce steatosis, portal hypertension and display anti-inflammatory properties in rats with liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2016. Vol.64. №3. 691-698. [doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.020].

39. Abbasi E., Vafaei S.A., Naseri N., Darini A., Azandaryani M., Ara F., Mirzaei F. Protective effects

of cerium oxide nanoparticles in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and carbon tetrachloride-induced liver damage in rats: Study on intestine and liver. *Metabolism Open*. 2021. Vol.12. P.100151-100160. [doi:10.1016/j.metop.2021.100151].

40. Adebayo O.A., Akinloye O., Adaramoye O.A. Cerium Oxide Nanoparticles Attenuate Oxidative Stress and Inflammation in the Liver of Diethylnitrosamine-Treated Mice. *Biological Trace Element Research*. 2020. Vol.193 №1. P.214-225. [doi: 10.1007/s12011-019-01696-5].

41. Точилкина Л.П. Экспериментальная оценка гепатопротекторных свойств нанодиоксида церия. Точилкина Л.П., Ходыкина Н.В., Новикова О.Н и [др]// Медицина экстремальных ситуаций. 2020.Т.20. №2. С.237-247.

42. Ibrahim H.G., Attia N., Hashem F.E., El Heneidy M.A.. Cerium oxide nanoparticles: In pursuit of liver protection against doxorubicin-induced injury in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. Vol.103. P.773-781. [doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.075].

43. Córdoba-Jover B., Arce-Cerezo A., Ribera J., Pauta M., Oró D., Casals G., Fernández-Varo G., Casals E., Puntos V., Jiménez W., Morales-Ruiz M. Cerium oxide nanoparticles improve liver regeneration after acetaminophen-induced liver injury and partial hepatectomy in rats. *J Nanobiotechnology*. 2019.Vol.17. №1. P.112-124. [doi: 10.1186/s12951-019-0544-5].

44. Duong H.T., Dong Z., Su L., Boyer C., George J., Davis T.P., Wang J. The use of nanoparticles to deliver nitric oxide to hepatic stellate cells for treating liver fibrosis and portal hypertension. *Small*. 2015. Vol.11. №19. P.2291-2304. [doi: 10.1002/sml.201402870].

45. Carvajal S., Perramón M., Oró D., Casals E., Fernández-Varo G., Casals G., Parra M., González de la Presa B., Ribera J., Pastor Ó., Morales-Ruiz M., Puntos V., Jiménez W. Cerium oxide nanoparticles display antilipogenic effect in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*. 2019. Vol.9. №1. P.12848 -12868. [doi: 10.1038/s41598-019-49262-2].

46. Ribera J., Rodríguez-Vita J., Cordoba B., Portolés I., Casals G., Casals E., Jiménez W., Puntos V., Morales-Ruiz M. Functionalized cerium oxide nanoparticles mitigate the oxidative stress and pro-inflammatory activity associated to the portal vein endothelium of cirrhotic rats. *PLoS One*. 2019. Vol.14. №6 [doi: 10.1371/journal.pone.0218716].

47. Fernández-Varo G., Perramón M., Carvajal S., Oró D., Casals E., Boix L., Oller L., Macías-Muñoz L., Marfà S., Casals G., Morales-Ruiz M., Casado P., Cutillas PR., Bruix J., Navasa M., Fuster J., Garcia-Valdecasas JC., Pavel MC., Puntos V., Jiménez W. Bespoke Nanoceria: An Effective Treatment in Experimental Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2020. Vol.72. №4. P.1267-1282. [doi: 10.1002/hep.31139].

#### Авторы

Гребнев Дмитрий Юрьевич

Уральский государственный медицинский университет

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3

ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Старший научный сотрудник

Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса 22а

dr-grebnev77@mail.ru

Маклакова Ирина Юрьевна

Уральский государственный медицинский университет

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3

ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Старший научный сотрудник

Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса 22а

makliu@mail.ru

Попугайло Михаил Владимирович  
Уральский государственный медицинский университет  
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии  
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3  
pathophis@yandex.ru

Султанова Диана Аслямовна  
Уральский государственный медицинский университет  
Студентка 4-го курса педиатрического факультета  
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3  
dina.s01@mail.ru

*D. Yu. Grebnev<sup>1,2</sup>, I. Yu. Maklakova<sup>1,2</sup>, M. V. Popugaylo<sup>1</sup>, D. A. Sultanova<sup>1</sup>*

## THE PERSPECTIVE OF USING CERIUM OXIDE NANOPARTICLES IN LIVER DISEASES

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract:** The biochemical properties due to which cerium oxide nanoparticles are able to perform the functions of certain enzymes — oxidoreductases, phosphatases, etc., are actively being investigated. The low toxicity of cerium dioxide nanoparticles ensures the comparative safety of its use for medical purposes, which makes it possible to consider this material as a potential drug for the treatment of a number of diseases, primarily associated with oxidative stress. The number of experimental papers published annually on the study of cerium dioxide nanoparticles has increased more than 100 times over the past 20 years, which indicates an increasing interest in this issue. However, many properties inherent in cerium dioxide nanoparticles still remain insufficiently investigated.

**The aim** of the study was to generalize and analyze the data presented in the PubMed, E-Library, Google Scholar databases on cerium oxide nanoparticles as scavengers of reactive oxygen species (ROS) and active nitrogen forms with multi-enzyme mimetic activity, including catalase (Cat), superoxide dismutase (MnSOD<sub>2</sub>) and peroxidase activity. These effects of cerium oxide nanoparticles are primarily aimed at modifying oxidative stress, which can significantly improve the treatment of many diseases in the development of which oxidative stress occurs. Taking into account the global burden of liver diseases, this review analyzes experimental studies on the therapeutic effect of cerium oxide nanoparticles on acute and chronic liver diseases.

**Keywords:** cerium oxide nanoparticles, CeO<sub>2</sub>, liver, reactive oxygen species (ROS), hepatoprotective effect

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Dmitry Yu. Grebnev  
dr-grebnev77@mail.ru

Received 16.03.2022

For citation:

Grebnev D. Yu., Maklakova I. Yu., Popugaylo M. V., Sultanova D. A. The perspective of using cerium oxide nanoparticles in liver diseases. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 2, pp. 95–108. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-95-108 (In Russ)

## REFERENCES

1. Shcherbakov A.B. Nanomaterials based on cerium dioxide: properties and prospects of use in biology and medicine. Shcherbakov A.B., Zholobak N. M., Ivanov V. K., et [all] // *Biotechnology*. 2011. Vol. 4, No. 1. P.9-28.(in Russ)
2. Casals G., Perramón M., Casals E., Portolés I., Fernández-Varo G., Morales-Ruiz M., Puentes V., Jiménez W. Cerium Oxide Nanoparticles: A New Therapeutic Tool in Liver Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol.10. №5. P.660-683. [doi: 10.3390/antiox10050660].
3. Sack-Zschau M., Bader S and Brenneisen P. Cerium Oxide Nanoparticles as Novel Tool in Glioma Treatment: An In vitro Study. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*.2017. Vol. 8. №6. P.1-9. [doi:10.4172/2157-7439.1000474].
4. Vazirov R., Sokovnin S., Ilves V., Bazhukova, Pizurova N., Kuznetsov M. Physicochemical characterization and antioxidant properties of cerium oxide nanoparticles. *Journal of Physics: Conference Series* .2018. Vol. 1115. №6. [doi :10.1088/1742-6596/1115/3/032094].
5. Lamberov A. A. Investigation of the mechanism of influence of cerium additives on the properties of the iron-potassium system - the active component of catalysts for hydrocarbon dehydrogenation. *Message 2. Lamberov, A.A., Gilmanov, H.H., Dementieva et [all]. //Catalysis in industry. - 2014.-No. 6. - P. 60-68. (in Russ)*
6. Das S, Dowding J.M., Klump K.E., McGinnis J.F., Self W., Seal S. Cerium oxide nanoparticles: applications and prospects in nanomedicine. *Nanomedicine (Lond)*. 2013. Vol.8. №9. P. 1483-1508. [doi: 10.2217/nmm.13.133].
7. Orlov Yu.V. The current state of the problem of treatment of toxic hepatitis and liver fibrosis. Orlov Yu.V., Sinyachkin D.A., Khalimov Yu.Sh. et [all]// *MEDLINE*. 2017. Vol. 18. P. 488-510.(in Russ)
8. Hirst S.M., Karakoti A., Singh S., Self W., Tyler R., Seal S. Bio-distribution and in vivo antioxidant effects of cerium oxide nanoparticles in mice. *Environmental Toxicology*. 2013.Vol. 28. №2. P.107-18. [doi:10.1002/tox.20704].
9. Maslova S. Physico-chemical properties and antioxidant activity of cerium oxide nanoparticles stabilized with maltodextrin. Maslova, S., Bazhukova, I.N., Myshkina, A.V. et [all] // *Solid State Physics*. 2021. Vol. 63. No. 12. P.2020-2027.(in Russ)
10. Nyoka M., Choonara Y.E., Kumar P., Kondiah P.P.D., Pillay V. Synthesis of Cerium Oxide Nanoparticles Using Various Methods: Implications for Biomedical Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2020. Vol. 10. №2. P. 242-263. [doi: 10.3390/nano10020242].
11. Gagnon J., Fromm, K.M. Toxicity and Protective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles (Nanoceria) Depending on Their Preparation Method, Particle Size, Cell Type, and Exposure Route. *European Journal of Inorganic Chemistry* .2015. Vol.2015. P. 4510-4517.
12. Eriksson P, Tal A.A, Skallberg A, Brommesson C, Hu Z, Boyd R.D, Olovsson W, Fairley N, Abrikosov I.A, Zhang X, Uvdal K. Cerium oxide nanoparticles with antioxidant capabilities and gadolinium integration for MRI contrast enhancement. *Scientific Reports* . 2018. Vol.8. №1. P.6999-7011. [doi: 10.1038/s41598-018-25390-z].
13. Park E.J., Choi J., Park Y.K., Park K. Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. *Toxicology*. 2008. Vol.245. №1. P.90-100. [doi: 10.1016/j.tox.2007.12.022].
14. Darroudi M., Sarani M., Oskuee R.K., Zak A.K., Hosseini H.A., Gholami L. Green synthesis and evaluation of metabolic activity of starch mediated nanoceria. *Journal of Ceramics International*.2014. Vol.40. P. 2041-2045. [doi:10.1016/j.ceramint.2013.07.116].
15. Szymanski C.J, Munusamy P, Mihai C, Xie Y, Hu D, Gilles M.K, Tyliczszak T, Thevuthasan S, Baer D.R, Orr G. Shifts in oxidation states of cerium oxide nanoparticles detected inside intact hydrated cells and organelles. *Biomaterials*. 2015. Vol.62 P.147-154. [doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.05.04].
16. Ramachandran M., Subadevi R., Sivakumar M. Role of pH on synthesis and characterization of cerium oxide (CeO<sub>2</sub>) nano particles by modified co-precipitation method. *Vacuum*.2018. Vol. 161. [doi:10.1016/j.vacuum.2018.12.002].
17. López J.M., Gilbank A.L., García T., Solsona B., Agouram S., Torrente-Murciano L. The prevalence of surface oxygen vacancies over the mobility of bulk oxygen in nanostructured ceria for the total toluene oxidation. *Applied Catalysis B-environmental*.2015. Vol.174. P.403-412. [doi: 10.1016/J.APCATB.2015.03.017].
18. Tok, A. I. Y., Boey, F. Y. C., Dong, Z., & Sun, X. L. (2007). Hydrothermal synthesis of CeO<sub>2</sub> nano-

particles. *Journal of materials processing technology*. 2007. Vol. 190(1-3). P.217-222. [ doi:10.1016/j.jmatprotec.2007.02.042].

19. Barrios A.C., Rico C.M., Trujillo-Reyes J., Medina-Velo I.A., Peralta-Videa J.R., Gardea-Torresdey J.L. Effects of uncoated and citric acid coated cerium oxide nanoparticles, bulk cerium oxide, cerium acetate, and citric acid on tomato plants. *Science of The Total Environment*. 2016. Vol.563. P.956-964. [doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.143].

20. Kockrick E., Schrage C., Grigas A., Geiger D., & Kaskel S. Synthesis and catalytic properties of microemulsion-derived cerium oxide nanoparticles. *Journal of Solid State Chemistry*. 2008. Vol. 181. P. 1614-1620. [doi = {10.1016/j.jssc.2008.04.036}].

21. Thovhogi N., Diallo A., Gurib-Fakim A., Maaza M. Nanoparticles green synthesis by Hibiscus Sabdariffa flower extract: Main physical properties. *Journal of Alloys and Compounds*. 2015. Vol.647. P.392–396. [doi: 10.1016/j.jallcom.2015.06.076.].

22. Hosseini M., Amjadi I., Mohajeri M., Mozafari M. Sol-Gel Synthesis, Physico-Chemical and Biological Characterization of Cerium Oxide/Polyallylamine Nanoparticles. *Polymers (Basel)*. 2020. Vol.12. №7. P.1444 -1558. [doi: 10.3390/polym12071444].

23. Vassie J.A., Whitelock J.M., Lord M.S. Targeted Delivery and Redox Activity of Folic Acid-Functionalized Nanoceria in Tumor Cells. *Molecular Pharmaceutics*. 2018. Vol.15№3. P.994-1004. [doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00920].

24. Davoodbasha M., Park BR., Rhee WJ., Lee SY., Kim JW. Antioxidant potentials of nanoceria synthesized by solution plasma process and its biocompatibility study. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2018. Vol.645. P. 42-49. [doi: 10.1016/j.abb.2018.02.003].

25. Celardo I., de Nicola M., Mandoli C., Pedersen J.Z., Traversa E., Ghibelli L. Ce<sup>3+</sup> ions determine redox-dependent anti-apoptotic effect of cerium oxide nanoparticles. *Acs Nano*. 2011. Vol.5. [doi: 10.1021/nn200126a.].

26. Ozougwu Jevas. The Role of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Oxidative Stress. *International Journal of Pharmacy and Biosciences*. 2016. Vol.3. P. 1-8.

27. Dhall A., Burns A., Dowding J.M., Das S.P., Seal S., Self W.T. Characterizing the phosphatase mimetic activity of cerium oxide nanoparticles and distinguishing its active site from that for catalase mimetic activity using anionic inhibitors. *Environmental science. Nano*. 2017. Vol. 4. P.1742-1749.[doi:10.1039/C7EN00394C].

28. Singh S., Dosani T., Karakoti AS., Kumar A., Seal S., Self W.T. A phosphate-dependent shift in redox state of cerium oxide nanoparticles and its effects on catalytic properties. *Biomaterials*. 2011 Vol.32. №28. P.6745-53. [doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.05.073].

29. Dowding J.M., Dosani T., Kumar A., Seal S., Self WT. Cerium oxide nanoparticles scavenge nitric oxide radical (<sup>•</sup>NO). *Chemical communications*. 2012. Vol.48 №40. P.4896-8. [doi: 10.1039/c2cc30485f].

30. Mittler R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. *Trends in Plant Science*. 2002. Vol.7 №9. P.405-410. [doi: 10.1016/s1360-1385(02)02312-9].

31. Liu Z, Wang F, Ren J, Qu X. A series of MOF/Ce-based nanozymes with dual enzyme-like activity disrupting biofilms and hindering recolonization of bacteria. *Biomaterials*. 2019. Vol.208. P.21-31. [doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.007].

32. Fei Huang., Jianzhi Wang., Weimin Chen., Yinjia Wan., Xianming Wang., Ning Cai., Jie Liu., Faquan Yu. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2018. Vol.83. P. 40-49. [doi:10.1016/J.JTICE.2017.12.011].

33. Bazhukova I., Zvonareva I., Myshkina A., Bazhukov S., Gavrilov I., Meschaninov V. Catalytic activity of cerium oxide nanoparticles. 2020. P. 348-352. [doi: 10.37904/nanocon.2019.8696.].

34. Sies H, Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020. Vol. 21. №7. P.363-383. [doi: 10.1038/s41580-020-0230-3].

35. Li S., Tan H.Y., Wang N., Zhang Z.J., Lao L., Wong C.W., Feng Y. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *The International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol.16. №11. 26087-124. [doi: 10.3390/ijms161125942].

36. Casals E., Zeng M., Parra-Robert M., Fernández-Varo G., Morales-Ruiz M., Jiménez W., Puentes V., Casals G. Cerium Oxide Nanoparticles: Advances in Biodistribution, Toxicity, and Preclinical Exploration.

Small. 2020. Vol.16. №20 [ doi: 10.1002/sml.201907322].

37. Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis. 1970. Vol.59. P.1559-1560.

38. Oró D., Yudina T., Fernández-Varo G., Casals E., Reichenbach V., Casals G., González de la Presa B., Sandalinas S., Carvajal S., Puentes V., Jiménez W. Cerium oxide nanoparticles reduce steatosis, portal hypertension and display anti-inflammatory properties in rats with liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2016. Vol.64. №3. 691-698. [doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.020].

39. Abbasi E., Vafaei S.A., Naseri N., Darini A., Azandaryani M., Ara F., Mirzaei F. Protective effects of cerium oxide nanoparticles in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and carbon tetrachloride-induced liver damage in rats: Study on intestine and liver. *Metabolism Open*. 2021. Vol.12. P.100151-100160. [doi:10.1016/j.metop.2021.100151].

40. Adebayo O.A., Akinloye O., Adaramoye O.A. Cerium Oxide Nanoparticles Attenuate Oxidative Stress and Inflammation in the Liver of Diethylnitrosamine-Treated Mice. *Biological Trace Element Research*. 2020. Vol.193 №1. P.214-225. [doi: 10.1007/s12011-019-01696-5].

41. Tochilkina L.P. Experimental evaluation of hepatoprotective properties of cerium nanodioxide. Tochilkina L.P., Khodykina N.V., Novikova O.N. et [all]// *Medicine of extreme situations*. 2020.T.20. No. 2. P.237-247. (in Russ)

42. Ibrahim H.G., Attia N., Hashem F.E., El Heneidy M.A.. Cerium oxide nanoparticles: In pursuit of liver protection against doxorubicin-induced injury in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. Vol.103. P.773-781. [doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.075].

43. Córdoba-Jover B., Arce-Cerezo A., Ribera J., Pauta M., Oró D., Casals G., Fernández-Varo G., Casals E., Puentes V., Jiménez W., Morales-Ruiz M. Cerium oxide nanoparticles improve liver regeneration after acetaminophen-induced liver injury and partial hepatectomy in rats. *J Nanobiotechnology*. 2019. Vol.17. №1. P.112-124. [doi: 10.1186/s12951-019-0544-5].

44. Duong H.T., Dong Z., Su L., Boyer C., George J., Davis T.P., Wang J. The use of nanoparticles to deliver nitric oxide to hepatic stellate cells for treating liver fibrosis and portal hypertension. *Small*. 2015. Vol.11. №19. P.2291-2304. [doi: 10.1002/sml.201402870].

45. Carvajal S., Perramón M., Oró D., Casals E., Fernández-Varo G., Casals G., Parra M., González de la Presa B., Ribera J., Pastor Ó., Morales-Ruiz M., Puentes V., Jiménez W. Cerium oxide nanoparticles display antilipogenic effect in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*. 2019. Vol.9. №1. P.12848 -12868. [doi: 10.1038/s41598-019-49262-2].

46. Ribera J., Rodríguez-Vita J., Córdoba B., Portolés I., Casals G., Casals E., Jiménez W., Puentes V., Morales-Ruiz M. Functionalized cerium oxide nanoparticles mitigate the oxidative stress and pro-inflammatory activity associated to the portal vein endothelium of cirrhotic rats. *PLoS One*. 2019. Vol.14. №6 [doi: 10.1371/journal.pone.0218716].

47. Fernández-Varo G., Perramón M., Carvajal S., Oró D., Casals E., Boix L., Oller L., Macías-Muñoz L., Marfà S., Casals G., Morales-Ruiz M., Casado P., Cutillas P.R., Bruix J., Navasa M., Fuster J., Garcia-Valdecasas J.C., Pavel M.C., Puentes V., Jiménez W. Bepoken Nanoceria: An Effective Treatment in Experimental Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2020. Vol.72. №4. P.1267-1282. [doi: 10.1002/hep.31139].

#### Authors

Dmitry Yu. Grebnev

Ural State Medical University

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology  
3 st. Repina Yekaterinburg Russian Federation 620028

Institute of Medical Cell Technologies

Senior Researcher

22a st. Karl Marx Yekaterinburg Russian Federation 620026

dr-grebnev77@mail.ru

Irina Yu. Maklakova

Ural State Medical University  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology  
3 st. Repina Yekaterinburg Russian Federation 620028  
Institute of Medical Cell Technologies  
Senior Researcher  
22a st. Karl Marx Yekaterinburg Russian Federation 620026  
Makliu@mail.ru

Mikhail V. Popugaylo  
Ural State Medical University  
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology  
3 st. Repina Yekaterinburg Russian Federation 620028  
pathophis@yandex.ru

Diana A. Sultanova  
Ural State Medical University  
4th year student of the Faculty of Pediatrics  
3 st. Repina Yekaterinburg Russian Federation 620028  
dina.s01@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-2832-2525