

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-278

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И ГЕНОТОКСИЧНОСТЬ КОНЬЮГИРОВАННОГО С АЛЬБУМИНОМ НАНОРАЗМЕРНОГО ДИОКСИДА ЦЕРИЯ *

CYTOTOXICITY AND GENOTOXICITY OF ALBUMIN-CONJUGATED NANOCERIA

Е. А. Савинова¹, Е. В. Проскурнина^{2,3}, М. М. Созарукова³,
Е. С. Ершова², Л. В. Каменева², Н. Н. Вейко², В. К. Иванов³, С. В. Костюк²

¹*Медицинский институт, Российский университет дружбы народов им. П. Пумумбы, Москва*

²*Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва*

³*Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН, Москва*

Е. А. Savinova¹, E. V. Proskurnina^{2,3}, M. M. Sozarkova³,
E. S. Ershova², L. V. Kameneva², N. N. Veiko², V. K. Ivanov³, S. V. Kostyuk²

¹*Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

²*Research Centre for Medical Genetics, Moscow*

³*Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry RAS, Moscow*

✉ savinova.ekaterina96@yandex.ru

Аннотация

Исследована цито- и генотоксичность конъюгированного с альбумином наноразмерного диоксида церия (CeO_2) на эмбриональных фибробластах легких человека. МТТ-тест показал безопасность комплекса до 1,6 мМ. Генотоксичность (8-оксо-dG, γ H2AX) проявлялась через 3 ч, но снижалась к 24–72 ч благодаря активации репарации (BRCA1). Результаты подтверждают перспективность нано- CeO_2 для медицинского применения.

Abstract

The study evaluated the cytotoxicity and genotoxicity of albumin-conjugated nanoceria (CeO_2) on human fetal lung fibroblasts. MTT assay demonstrated the safety of the complex up to 1.6 mM. Genotoxicity (8-oxo-dG, γ H2AX) peaked at 3 h but decreased by 24–72 h due to activated DNA repair (BRCA1). Results confirm nanoceria's potential for biomedical applications.

Наноразмерный диоксид церия обладает уникальными биохимическими свойствами по отношению к активным формам кислорода и проявляет разнообразные ферментоподобные свойства, что позволяет его рассматривать как перспективный нанофармацевтический препарат [1]. В организме человека диоксид церия образует комплексы с одним из основных белков — альбумином [2]. Для оценки пользы и риска медицинского применения необходимо изучить токсичность комплексов альбумина с наночастицами диоксида церия *in vitro*. Эмбриональные фибробlastы легких человека представляют собой широко используемую, надежную и чувствительную модель для исследования цито- и генотоксичности [3].

Для определения цитотоксичности использовали стандартный 72-часовой МТТ-тест, на основании которого выбрали концентрацию для дальнейших исследований. Для оценки генотоксичности конъюгаты наночастиц диоксида церия с альбумином в соотношении 1 : 1 (1,5 мкМ) культивировали с эмбриональными фибробластами легких человека в течение 1, 3, 24 и 72 ч. Генотоксичность оценивали по уровню 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-оксо-dG) как маркера окисления ДНК и фосфорилированных гистонов γ H2AX как маркера двунитевых разрывов методом проточной цитометрии. Активность систем репарации оценивали по экспрессии белка BRCA1. Для оценки экспрессии белков использовали метод проточной цитометрии.

Результаты 72-часового МТТ-теста представлены на рис. 1, уровни 8-оксо-dG, γ H2AX и белка BRCA1 относительно контроля при различных временах инкубации представлены на рис. 2.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что конъюгат диоксида церия с альбумином является безопасным для клеток в широком диапазоне концентраций вплоть до 1,6 мМ. Умеренная генотоксичность, вызванная окислительным повреждением, проявляется спустя 3 ч инкубации, после чего уровни маркеров снижаются до контрольных значений в течение 24 ч, ниже контрольных значений к 72 ч за счет активации систем репарации.

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-25-00088).

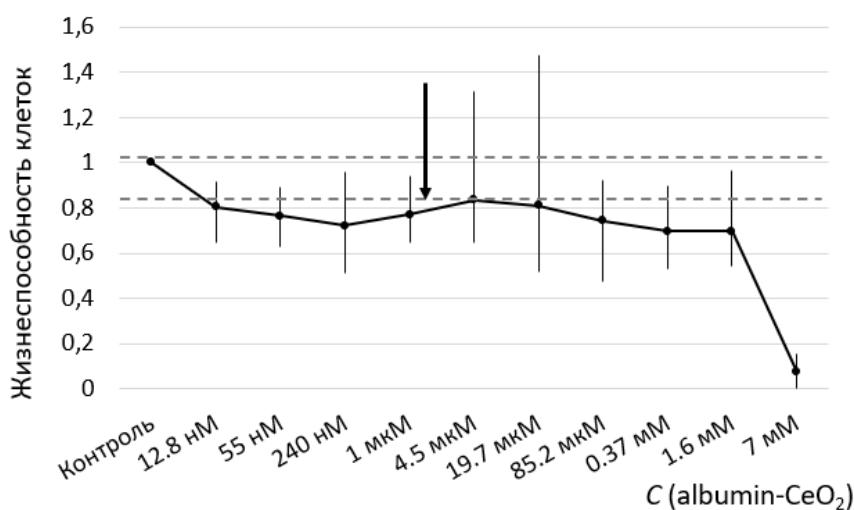


Рис. 1. Результаты МТТ-теста. Пунктирная линия обозначает границу, соответствующую выживаемости клеток 80 % и более. По оси ординат отложены значения МТТ-теста относительно контрольного образца (клетки, культивируемые без наночастиц). Стрелкой показана выбранная концентрация для исследования генотоксичности — 1,5 мкмоль/л

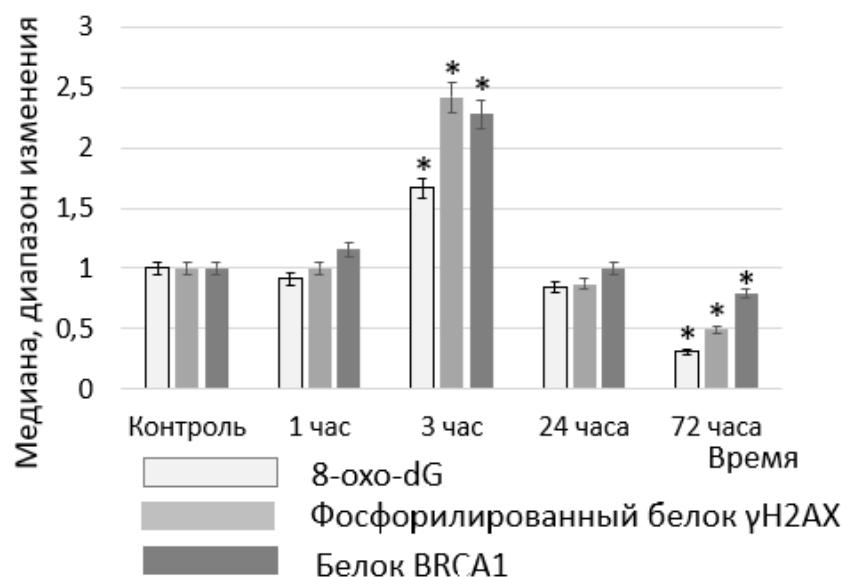


Рис. 2. Уровни 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (маркера окислительного повреждения ДНК), γH2AX (маркера двунитевых разрывов) и BRCA1 (маркера reparации) относительно контрольного образца. Значимые различия по критерию Манна — Уитни ($p < 0,05$) отмечены знаком *

Литература

- Asati A., Santra S., Kaittanis C., Perez J. M. Surface-charge-dependent cell localization and cytotoxicity of cerium oxide nanoparticles // ACS Nano. 2010. Vol. 4, No 9. P. 5321–5331.
- Walkey C. D., Olsen J. B., Song F. et al. Protein corona fingerprinting predicts the cellular interaction of gold and silver nanoparticles // ACS Nano. 2014. Vol. 8, No 3. P. 2439–2455.
- Miu B. A., Voinea I. C., Diamandescu L., Dinischiotu A. MRC-5 Human Lung Fibroblasts Alleviate the Genotoxic Effect of Fe-N Co-Doped Titanium Dioxide Nanoparticles through an OGG1/2-Dependent Reparatory Mechanism // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, No. 7. P. 6401.