

УДК 616:[546.92+546.98]-022.532

Патофизиология биоэффектов наночастиц платины и палладия

Филиппов А.Г.¹, Каплун А.П.², Кубатиев А.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

119454, Москва, пр. Вернадского, д. 78

Проведен анализ биоэффектов наночастиц платины и палладия (НЧPt и НЧPd) на основе литературных данных с целью оценки как возможного патологического действия наночастиц, так и перспектив использования препаратов НЧPt и НЧPd в медицине. В обзоре акцент сделан на ключевой роли в патофизиологии НЧPt и НЧPd – их каталитических свойств.

НЧPt проявляют каталазо- и супероксиддисмутазаподобные свойства, что позволяет их рассматривать, как модуляторы редокс-баланса организма, и использовать в терапии патологий, сопровождающихся окислительным стрессом. Рассматривается возможность активации пролекарств на НЧPd. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показывают малую токсичность НЧPt и НЧPd. Однако pH-зависимость каталитических свойств наночастиц, наличие прооксидантной активности и нефротоксичности наночастиц платины малого размера (до 1 нм) придает неоднозначность выводам о возможности медицинского применения наночастиц платины.

Ключевые слова: наномедицина; наночастицы; платина; палладий.

Для цитирования: Филиппов А.Г., Каплун А.П., Кубатиев А.А. Патофизиология биоэффектов наночастиц платины и палладия. Патогенез. 2025; 23(2): 22–28

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.02.22-28

Для корреспонденции: Филиппов Александр Геннадиевич, e-mail: ALGF@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.05.2025.

Pathophysiology of platinum and palladium nanoparticles bioeffects

Filippov A.G.¹, Kaplun A.P.², Kubatiev A.A.¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² MIREA – Russian Technological University
Prospekt Vernadskogo 78, Moscow 119454, Russian Federation

This review article describes literature sources devoted to the investigation of bioeffects of platinum and palladium nanoparticles (NPt and NPPd). The review focuses on the key role of their catalytic properties.

NPPt exhibit catalase- and superoxide dismutase-like properties, which allows them to be considered as modulators of the body's redox balance and used in the therapy of pathologies accompanied by oxidative stress. The possibility of activating prodrugs on NPPd is being considered. *In vitro* and *in vivo* experiments show low toxicity of NPPt and NPPd. However, the pH dependence of the catalytic properties of nanoparticles, the presence of prooxidant activity and nephrotoxicity of platinum nanoparticles of small size (up to 1 nm) gives ambiguity to the conclusions about the possibility of medical use of platinum nanoparticles.

Key words: nanomedicine; nanoparticles; platinum; palladium.

For citation: Filippov A.G., Kaplun A.P., Kubatiev A.A. [Pathophysiology of platinum and palladium nanoparticles bioeffects]. *Patogeneis [Pathogenesis]*. 2025; 23(2): 22–28 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.02.22-28

For correspondence: Filippov Alexander Gennadievich, e-mail: algf@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 22.05.2025.

Введение

Среди металлических наночастиц (НЧ), биологическое действие которых интенсивно изучается в последние годы, особый интерес вызывают НЧ платины (НЧPt) и палладия (НЧPd). Этот интерес обусловлен высокой каталитической активностью Pt и Pd [1], которая может проявиться в биоэффектах НЧ, при этом каталитическая активность этих

металлов значительно возрастает с ростом дисперсности и наиболее выражена именно у НЧ.

Синтез наночастиц

Получают агрегативно стабильные водные дисперсии НЧPt и НЧPd множеством методов, заключающихся в восстановлении водных растворов солей этих металлов восста-

новителями в присутствии стабилизаторов. Наиболее распространённый способ получения НЧРt – восстановление водного раствора $H_2[PtCl_6]$ цитратом натрия при кипячении, или боргидридом натрия с дополнительной стабилизацией поливинилпирролидоном (ПВП) или пектином. Для получения НЧРd в качестве восстановителя для $[PdCl_4]^{2-}$ -ионов используют борогидрид натрия, этанол при кипячении, лимонную и аскорбиновую кислоты, монооксид углерода, при этом применяют различные стабилизаторы НЧ (ПВП, поливиниловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза).

Однако не все препараты НЧРt и НЧРd пригодны для работ по изучению биоэффектов НЧ металлов из-за наличия в растворе невосстановленных ионов металла, молекул стабилизатора, продуктов окисления восстановителя, его избытка, кроме того НЧ стабилизированные ионогенными молекулами могут проявлять агрегативную неустойчивость в солевых средах. Для получения НЧ пригодных для изучения биоэффектов нанометаллов используют отмывку НЧ от маточного раствора ультрацентрифугированием, и применяют неионогенные стабилизаторы НЧ, дающие агрегативную устойчивость НЧ в солевых средах.

Каталитическая активность наночастиц и её применение в биомедицине

Среди спектра реакций, катализируемых НЧРt, наибольший интерес с точки зрения возможных биоэффектов вызывают окислительно-восстановительные процессы, особенно с участием кислорода. НЧРt могут проявлять в этих процессах как антиоксидантное действие за счёт хорошо известной каталазоподобной активности металлической Pt, т.е. способности катализировать разложение пероксида водорода, так и прооксидантный эффект – за счёт способности металлической Pt ускорять реакции окисления кислородом. Учитывая, что в патогенезе воспалительных, нейродегенеративных заболеваний, реперфузионных поражений тканей существенную роль играет дисрегуляция редокс-баланса, сопровождающаяся избыточной продукцией активных форм кислорода (АФК), вызывает интерес разработка каталитических антиоксидантов, обладающих действием подобным супероксиддисмутазе, каталазе, пероксидазе.

НЧРt относятся к каталитическим антиоксидантам, так в физико-химических исследованиях методом электронного парамагнитного резонанса была показана способность НЧРt быть ловушками супероксид-анион радикала, генерируемого в системе гипоксантин/ксантиноксидаза [2]. НЧРt размером 1-2 нм, синтезированные в полости апоферритина, обладали в физико-химических тестах супероксиддисмутазной и каталазной активностью [3], но в биологических тестах *in vitro* не снижали уровень окислительного стресса клеток линии колоректальной аденокарциномы Caco-2 определяемого с 2,7-дихлорфлуоресцеин диацетатом (DCFDA) после воздействия 2 mM H_2O_2 , и лишь на 5-10% повышали выживаемость клеток в этой же культуре после воздействия 5 mM H_2O_2 по сравнению с апоферритином без НЧРt [4]. НЧРt, стабилизированные Tween 80, оказывали значительный защитный эффект от токсического дей-

ствия 0,1 mM H_2O_2 на клетки аденокарциномы шейки матки человека HeLa, повысив выживаемость с 26% до 96%, но эксперимент был проведен в среде, не содержащей белков (Hanks balanced salt solution (HBSS)), которые могли бы ингибировать каталитическую активность НЧРt, к тому же в безбелковой среде скорость накопления НЧРt в клетке возрастала в 48 раз [2].

В то же время ряд экспериментов показывает наличие биоантиоксидантной активности НЧРt в экспериментах как *in vitro* на клеточных культурах, так и *in vivo*, несмотря на возможное ингибирование белками каталазной активности НЧРt (табл. 1).

НЧРt после суточной преинкубации с клетками линии U937 снижали фрагментацию ДНК и долю клеток в апоптозе после теплового стресса на 20% [5]. НЧРt при стимуляции макрофагов липополисахаридом уменьшали на 5-10% долю клеток, находящихся в состоянии окислительного стресса, при этом в концентрации 0,1 M в полтора раза снижали уровень ПГЕ₂, снижали уровень индуцибельной NO-синтазы, ЦОГ-2, фосфорилирования Akt, ERK-1/2, IL-1 β , TNF- α , IL-6, I κ B- α , проявляя явное противовоспалительное действие [6]. НЧРt значительно снижали фрагментацию ДНК и на 20% снижали уровень апоптоза, вызванный рентгеновским облучением в дозе 10 Гр, в клетках макрофагальной линии U937 [7]. В модели *in vivo* на мышах показано, что НЧРt, вводимые внутривенно, оказывают нейропротекторное действие, уменьшая зону инфаркта и улучшая моторную функцию, уменьшая уровень АФК после пережатия среднемозговой артерии в течение 60 мин [8]. Внутривенное введение НЧРt снижало уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, а также пероксидов липидов в печени после окклюзии портальной вены в течение 15 мин с последующей реперфузией в течение 6 ч в эксперименте на мышах [9]. НЧРt, вводимые интраназально мышам, препятствовали снижению антиоксидантной емкости, активации NF- κ B и инфильтрации легочной ткани нейтрофилами при воздействии в течение 3 дней табачного дыма. Кроме того, в экспериментах *in vitro* на клетках линии аденокарциномы легких человека A549 НЧРt ингибировали гибель клеток, вызываемую экстрактом табачного дыма [10]. НЧРt увеличивали продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans* на 22% при воздействии в концентрации 0,5 mM, не влияя при ином содержании, кроме того НЧРt снижали автофлуоресценцию маркера старения липофусцина на 41% и повышали выживаемость при действии индуктора окислительного стресса – параквата [11]. НЧРt особенно значительно увеличивали продолжительность жизни мутанта *Caenorhabditis elegans* nuo-1 с дефицитом митохондриального комплекса I по сравнению с диким типом, при этом у nuo-1 снижался уровень АФК и возрастало соотношение $[NAD(+)]/[NADH]$ [12].

Учитывая, что процесс дифференцировки, в общем, сопровождается ростом уровня АФК, а НЧРt проявляют антиоксидантную активность, можно ожидать тормозящее действие НЧРt на процессы дифференцировки. Действительно, НЧРt размером 2 нм в концентрации 1 и 10 мкМ подавляют

Таблица 1.

Биоэффект НЧРt (с учетом метода синтеза, размера, концентрации) на индуцированный окислительный стресс *in vitro* и *in vivo*

№ источника	Восстановитель / Стабилизатор	Размер, нм	Концентрация	Биообъект / Воздействие / Эффект
<i>in vitro</i>				
[4]	Na[BH ₄] / апоферритин	1–2	н. д.	Сасо-2 / H ₂ O ₂ / нет
[2]	Этанол / Tween 80	1,8	≤ 0,26 мМ	HeLa в HBSS / H ₂ O ₂ / ↑ выживаемости
[5]	Цитрат / пектин	4,7 ± 1,5	0,1 мМ	U937 / 0,5 ч, 44 °C / антиапоптот.
[6]	Цитрат / пектин	2,4 ± 0,7	0,1 мМ	RAW264.7 / LPS / ↓ флогенов
[7]	Цитрат / полиакриловая кислота	~ 5 (?)	0,5 мМ	U937 / γ-радиация / генозащитное
[10]	Цитрат / полиакрилат	2,0 ± 0,4	0,05; 0,1 мМ	A549 / табачный дым / ↓ токсичности
<i>in vivo</i>				
[8]	Этанол / ПВП	2,4 ± 0,7	4 мкмоль/кг	Мышь / ишемия-реперфузия / протекция
[9]	Аскорбат / Цитрат	30; 106	0,256 мкмоль/кг	Мышь / ишемия-реперфузия / протекция
[10]	Цитрат / полиакрилат	2,0 ± 0,4	0,1 мкмоль/ животное	Мышь / табачный дым / антиоксид., противовоспалит.
[11] [12]	Этанол / ПВП	2,4 ± 0,7	0,5 мМ	C. elegans / паракват / ↑ продолжит. жизни

дифференцировки пре-остеокластов, индуцированной лигандом рецептора активатора NF-κB (RANKL) [13], а также потерю костной массы индуцированной овариэктомией посредством подавления остеокластогенеза [14].

Помимо антиоксидантной каталазной и супероксиддисмутазной активности НЧРt проявляют также прооксидантную оксидазную активность к НАДН [15] и аскорбиновой кислоте [16], ускоряя их окисление кислородом воздуха, феррооксидазную активность [17], ускоряя окисление кислородом железа (II), что может вносить вклад в редокс-регуляцию процессов в клетке, учитывая участие ионов железа в реакции Фентона ведущей к генерации АФК.

Интересна возможность использования каталитических свойств НЧРt и НЧРd для активации пролекарств [18, 19]. Известен успешный опыт конструирования *in vitro* систем с противоопухолевой активностью, состоящих из нетоксичного пролекарства и каталитического активатора – НЧРd. В качестве пролекарства был выбран цитостатик гемцитабин с аллил- или пропаргиллоксикарбонильным заместителем при 4-аминогруппе, превращающим гемцитабин в малотоксичное соединение. НЧРd катализировали отщепление защитной группы, высвобождая активный компонент [20]. Так же способность НЧРd расщеплять C–N связь между N1 атомом противоопухолевого препарата 5-фторурацила и аллильным или пропаргильным заместителем, наличие которого превращает 5-фторурацил в малотоксичное соединение, что позволило создать *in vitro* систему с активностью против клеток линий рака прямой кишки человека HCT116 и аденокарциномы поджелудочной железы человека ВхРС-3 [21]. Способность НЧРd катализировать реакции пропаргилкарбаматного расщепления и кросс-сшивки Сузуки-Мияуры была использована для внутриклеточной

активации не флуоресцирующих соединений во флуоресцирующие красители [18] и внутриклеточной активации белков [22].

Каталитическая активность НЧРt в реакции разложения H₂O₂ рН-зависима: в щелочной среде преобладает каталазоподобная активность, а в кислой – пероксидазоподобная [23]. Этим можно объяснить отсутствие протекторного действия НЧРt при воздействии H₂O₂ на культуры клеток, особенно опухолевых, при культивировании которых создается слабокислая среда.

Токсичность наночастиц *in vitro* и *in vivo*

НЧРd в концентрации до 90 мкМ при инкубации в течение до 3 суток *in vitro* не снижали выживаемость моноцитов крови человека согласно данным МТТ-теста, но увеличивали долю клеток в G₀/G₁ фазе клеточного цикла, при этом [PdCl₄]²⁻ ионы оказывали резко токсическое действие уже при концентрации 9 мкМ [24]. Воздействие НЧРd нетоксично для клеток линии А549 при суточной инкубации, но оказывало токсическое действие на клетки линии HeLa [25]. В большинстве работ *in vitro* НЧРt и НЧРd в концентрации ≤ 0,1 мМ не вызывали рост доли апоптотических клеток при окрашивании клеток FITC-меченым аннексином V. Однако в работе [26] наблюдали проапоптотическое действие НЧРd на культуру клеток первичных бронхиальных эпителиальных клеток человека РВЕС при отсутствии такого действия на клетки линии А549.

Окислительный стресс у клеток линий фибробластов лёгких человека IMR-90 и нейробластомы человека U251 в тесте с DCFDA наблюдали только при действии высоких концентраций НЧРt 0,4–0,8 мМ, сопровождавшемся дозоза-

висимым повреждением ДНК согласно методу ДНК-комет [27]. НЧРd не индуцировали значительный окислительный стресс у моноцитов крови человека – повышение уровня АФК не превышало 10%, в то же время палладий в виде ионов $[PdCl_6]^{4-}$ в той же концентрации индуцировал рост уровня АФК более чем на 30% по сравнению с интактным контролем [24].

НЧРt в экспериментах на культурах клеток *in vitro* не оказывали значительного токсического эффекта в МТТ-тесте, также не обнаруживалось гемолитического действия НЧРt [28]. Токсические эффекты НЧ Рt и Рd связывают с ионами металлов, выделяемыми НЧ в результате окисления H_2O_2 и другими окислителями, присутствующими в живой клетке. Кроме того, нередко в работах по изучению биоэффектов НЧ Рt и Рd не приводятся данные дифракции электронов или рентгеноструктурного анализа препаратов НЧ, подтверждающие наличие фазы металла и отсутствие продуктов гидролиза и комплексобразования солей Рt и Рd с используемыми реагентами, не приводятся данные химического анализа на наличие невосстановленных ионов металлов, что вызывает обоснованные сомнения в чистоте используемых препаратов.

Рассматривая влияние размера НЧРt в эксперименте на культуре кератиноцитов, отмечают, что НЧ меньшего размера (5,8 нм) вызывали большее дозозависимое повреждение ДНК, чем НЧ размером 57 нм, однако, снижение уровня АТФ и выживаемости при максимально использованной концентрации 1,3 мМ спустя 48 ч не превышало 20% и отсутствовало существенное влияние на клеточный цикл [29].

На токсичность НЧРt влияет состав стабилизирующей оболочки, так значительное возрастание токсичности НЧРt

для клеток опухолевых линий (HeLa, аденокарциномы молочной железы человека MCF7) наблюдалось при конъюгации их с фолиевой кислотой, обеспечивающей нацеливание на опухолевые клетки [30]. Однако в большинстве исследований биоэффектов НЧРt оболочки тропной к клеткам не использовались, и в качестве стабилизаторов применяли ПВП, Tween, полиакриловую и полимолочную кислоты. При этом поглощение НЧРt размером 5-8 нм, стабилизированных ПВП, происходит посредством диффузии, т.к. ни понижение температуры во время инкубации до 4°C, блокирующее эндоцитоз, ни ингибирование клатрин-опосредованного эндоцитоза использованием K^+ -дефицитной среды не уменьшало поступление НЧРt в клетку [27].

Несмотря на отсутствие значительного токсического действия НЧРt в большинстве экспериментов *in vitro*, в экспериментах *in vivo* препараты НЧРt могут оказывать патологическое действие (табл. 2). НЧРt проявляли провоспалительную активность при интратрахеальном введении, увеличивая концентрацию флоготических провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1, 2, 6) в бронхоальвеолярных смывах и вызывая инфильтрацию лёгочной ткани макрофагами и нейтрофилами [31]. Однократное внутривенное введение НЧРt размером менее 1 нм в дозе 26-103 мкмоль/кг вызывало некротические поражения в почках, сопровождающиеся дозо-зависимым ростом уровня мочевины в крови. При хроническом внутривенном введении в дозе 51 мкмоль/кг 2 раза в неделю в течение месяца гистологический анализ почек показал атрофию почечных канальцев без явного поражения лёгких, селезёнки, сердца. Проявлялось токсическое действие и на клетки почки в культуре. При этом НЧРt большего размера (8 нм) не оказывали ток-

Таблица 2.

Оценка токсичности *in vitro* НЧРt и НЧРd с учетом метода синтеза, размера, концентрации

№ источника	Восстановитель / Стабилизатор	Размер, нм	Конц., мМ	Биообъект / Выживаемость / Продукция АФК
НЧPt				
[2]	Этанол / Tween 80	1,8	≤ 0,1	HeLa в HBSS/ не влияет
[5]	Цитрат / пектин	4,7 ± 1,5	0,1	U937 / нет / не влияет
[6]	Цитрат / пектин	2,4 ± 0,7	≤1	RAW264.7 / не влияет
[7]	Цитрат / полиакриловая кислота	~ 5 (?)	≤ 0,5	U937 / не влияет / не влияет
[27]	Na[BH ₄] / поливиниловый спирт	5–8	≤ 0,8	U251; IMR-90 / ≥ 80% (≤ 0,2 мМ), ≥ 60% (0,4–0,8 мМ) † апоптоза / † (≥ 0,4 мМ)
[29]	Спирты / ПВП	5,8	≤ 0,13	Кератиноциты / ≥ 80%, генотоксичность
		57	≤ 0,13	Кератиноциты / ≥ 80%
[30]	Na[BH ₄] / ПВП	2–6	≤ 2	HeLa, MCF7, IMR90 / ≥ 90% (≤ 0,13 мМ), ~ 50% (2 мМ)
	Na[BH ₄] / фолат	10–15		HeLa, MCF7, IMR90 / ≥ 40% (≤ 0,13 мМ), ~ 20% (2 мМ)
НЧPd				
[24]	Na[BH ₄] / —	8	≤ 0,09	Моноциты крови / не влияет
[25]	Na[BH ₄], аскорбат / цетилтримети- ламмоний бромид	22,8 ± 2,5	≤ 0,85	HeLa / ≥ 90% (≤ 0,22 мМ), ≥ 40% (0,22 – 0,85 мМ)
				A549 / не влияет (≤ 0,38 мМ), 100 - 120% (0,47 – 0,85 мМ)
[26]	Ацетилацетон / нет	10,0 ± 2,7	0,09; 0,24	РВЕС / проапоптот.
				A549 / не влияет

сического действия на почки ни при однократном, ни при хроническом воздействии [32]. НЧРt размером 3-10 нм стабилизированные ПВП, оказывали эмбриотоксическое действие на развитие *Danio rerio*, проявлявшееся в задержке скорости вылупления эмбрионов, фенотипических изменениях в виде искривления хвоста, снижении частоты сердечных сокращений, но других отклонений и снижения выживаемости не наблюдалось, при этом степень токсичности НЧРt была значительно меньше, чем у НЧ химически более активного серебра размером 5-35 нм, а у НЧ золота размером 15-35 нм эмбриотоксическое действие вовсе отсутствовало, что даёт основания предполагать решающую роль ионов выделяющихся с поверхности НЧ в токсичности НЧ металлов [33].

Перорально вводимые кормящим самкам мышей НЧРt (1,28-5 мкмоль/кг веса) вызывают рост смертности детенышей и их замедленный рост [34]. НЧРd, иммобилизованные на полимерных сферах размером около 150 мкм, имплантированных в икринки *Danio rerio*, не индуцировали эмбриотоксического действия, при этом НЧРd проявляли каталитическую активность [20, 21].

Электролитически восстановленная вода

Щелочной водный раствор НЧРt, насыщенных водородом, образуется у катода при электролизе воды на Pt электродах. Такой раствор – электролитически восстановленная вода (ЭВВ) – обладает терапевтической активностью при ряде патологий. Ряд исследований в этом направлении был проведен в Японии, а употребление подобной воды стало весьма распространено среди жителей этой страны [35]. В физико-химических тестах ЭВВ тушила супероксид-анион радикалы, генерируемые в системе ксантин-ксантиоксидаза, проявляла каталазоподобную активность [36]. ЭВВ, являясь ловушкой АФК, защищала ДНК от окислительного повреждения [36], повышала выживаемость клеток нейробластомы при действии 0,2 мМ H_2O_2 на 15-20% [37], увеличивала продолжительность жизни нематоды *Caenorhabditis elegans* [38], подавляя редокс-регулируемый каскад инсулина/ инсулиноподобного фактора роста 1 [39]. ЭВВ с добавкой НЧРt снижала уровень АФК и подавляла двухстадийную опухолевую трансформацию культуры мышинных клеток Balb/c 3T3 с индукцией 3-метилхолантеном и промоцией форбол-13-миристат-ацетатом [40]. ЭВВ вызывала снижение уровня транскрипции и секреции белка сосудистого эндотелиального фактора роста через инактивацию ERK 1/2 в клетках линии A549 [41].

Имеются клинические данные по применению ЭВВ в терапии гастрита с повышенной кислотностью, диспепсических расстройств, подавлению накопления жировой массы, уменьшению УФ-повреждения кожи, модуляции иммунного ответа и терапии диабета [42]. Употребление ЭВВ снижало уровень окислительного стресса у пациентов, хронически находящихся на гемодиализе, повышая антиоксидантную активность плазмы и снижая уровень С-реактивного белка, ИЛ-6, гидропероксида фосфатидилхолина [43]. Механизм биологического действия ЭВВ свя-

зывают с активацией восстановительных свойств водорода на НЧРt, при этом водород растворен в НЧРt, т.к. обладает высокой растворимостью в металлической Pt (НЧРt размером 2 нм способны поглощать 1 атом водорода на 8 атомов Pt при парциальном давлении водорода не превышающем 0,1 МПа [44]), а щелочная среда ЭВВ способствует проявлению каталазных свойств НЧРt. Активация восстановительных свойств водорода возможна и на НЧРd.

Предложено ещё интересное применение НЧРt, которые, не являясь сами цитотоксичными, значительно усиливают противоопухолевое действие слабого электрического тока (электродинамическая терапия) в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Эффект объясняют электрохимическими процессами на поверхности НЧРt при пропускании тока [45].

Наиболее реальной перспективой применения НЧРt видится их наружное применение в дерматологии в качестве противовоспалительного и антивозрастного средства [46] или применение внутрь для терапии воспалительных заболеваний кишечника [47].

Заключение

НЧРt проявляют ярко выраженные антиоксидантные свойства в физико-химических тестах, однако эти свойства могут терять свою значимость в биосистемах, вследствие ингибирования каталитической активности НЧРt, например, белками плазмы, или смены каталазоподобной активности на пероксидазоподобную в кислой среде. Тем не менее в ряде публикаций показана возможность проявления антиоксидантных свойств НЧРt в биосистемах *in vitro* и *in vivo* и предлагается использование НЧРt в терапии патологий, сопровождающихся окислительным стрессом, учитывая малотоксичность НЧРt и НЧРd, а также показана возможность использования каталитических свойств НЧРd для активации нетоксичных предшественников цитостатиков. Однако наличие у НЧРt прооксидантных свойств (оксидазо- и пероксидазоподобной активности) по отношению к легко окисляющимся веществам (биоактивным фенольным нейромедиаторам, например, дофамину [48, 49], аскорбиновой кислоте) делает терапию НЧРt «обоюдоострым оружием».

Список литературы / References

1. Narayanan R. Synthesis of green nanocatalysts and industrially important green reactions. *Green Chemistry Letters and Reviews*. 2012; 5(4): 707–25. DOI: 10.1080/17518253.2012.700955
2. Hamasaki T., Kashiwagi T., Imada T., Nakamichi N., Aramaki S., Toh K., Morisawa S., Shimakoshi H., Hisaeda Y., Shirahata S. Kinetic analysis of superoxide anion radical-scavenging and hydroxyl radical-scavenging activities of platinum nanoparticles. *Langmuir*. 2008; 24: 7354–7364. DOI: 10.1021/la704046f
3. Fan J., Yin J.J., Ning B., Wu X., Hu Y., Ferrari M., Anderson G.J., Wei J., Zhao Y., Nie G. Direct evidence for catalase and peroxidase activities of ferritin platinum nanoparticles. *Biomaterials*. 2011; 32: 1611–1618. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.11.004
4. Zhang L., Laug L., Münchgesang W., Pippel E., Gösele U., Brandsch M., Knez M. Reducing stress on cells with apoferritin-encapsulated platinum nanoparticles. *Nano Lett*. 2010; 10: 219–223. DOI: 10.1021/nl903313r
5. Yoshihisa Y., Zhao Q.L., Hassan M.A., Wei Z.L., Furuichi M., Miyamoto Y., Kondo T., Shimizu T. SOD/catalase mimetic platinum

- nanoparticles inhibit heat-induced apoptosis in human lymphoma U937 and HH cells. *Free Radical Research*. 2011; 45(3): 326–335. DOI: 10.3109/10715762.2010.532494
6. Rehman M.U., Yoshihisa Y., Miyamoto Y., Shimizu T. The anti-inflammatory effects of platinum nanoparticles on the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW 264.7 macrophages. *Inflamm. Res.* 2012; 61(11): 1177–1185. DOI: 10.1007/s00011-012-0512-0
7. Jawaid P., Rehman Mu., Yoshihisa Y., Li P., Zhao Q., Hassan M.A., Miyamoto Y., Shimizu T., Kondo T. Effects of SOD/catalase mimetic platinum nanoparticles on radiation-induced apoptosis in human lymphoma U937 cells. *Apoptosis*. 2014; 19: 1006–1016. DOI: 10.1007/s10495-014-0972-5
8. Takamiya M., Miyamoto Y., Yamashita T., Deguchi K., Ohta Y., Abe K. Strong neuroprotection with a novel platinum nanoparticle against ischemic stroke- and tissue plasminogen activator-related brain damages in mice. *Neuroscience*. 2012; 221: 47–55. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.06.060
9. Katsumi H., Fukui K., Sato K., Maruyama S., Yamashita S., Mizumoto E., Kusamori K., Oyama M., Sano M., Sakane T., Yamamoto A. Pharmacokinetics and preventive effects of platinum nanoparticles as reactive oxygen species scavengers on hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *Metallomics*. 2014; 6: 1050–1056. DOI: 10.1039/c4mt00018h
10. Onizawa S., Aoshiba K., Kajita M., Miyamoto Y., Nagai A. Platinum nanoparticle antioxidants inhibit pulmonary inflammation in mice exposed to cigarette smoke. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22(4): 340–349. DOI: 10.1016/j.pupt.2008.12.015
11. Kim J., Takahashi M., Shimizu T., Shirasawa T., Kajita M., Kanayama A., Miyamoto Y. Effects of a potent antioxidant, platinum nanoparticle, on the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Mech. Ageing Dev.* 2008; 129: 322–331. DOI: 10.1016/j.mad.2008.02.011
12. Sakaue Y. Effects of TAT-conjugated platinum nanoparticles on lifespan of mitochondrial electron transport complex I-deficient *Caenorhabditis elegans*, nuo-1. *Int. J. Nnanomedicine*. 2010; 5: 687–695. PMID: 20957220
13. Nomura M., Yoshimura Y., Kikui T., Hasegawa T., Taniguchi Y., Deyama Y., Koshiro K., Sano H., Suzuki K., Inoue N. Platinum nanoparticles suppress osteoclastogenesis through scavenging of reactive oxygen species produced in RAW264.7 cells. *J. Pharmacol. Sci.* 2011; 117: 243–252. DOI: 10.1254/jphs.11099fp
14. Kim W.K., Kim J.C., Park H.J., Sul O.J., Lee M.H., Kim J.S., Choi H.S. Platinum nanoparticles reduce ovariectomy-induced bone loss by decreasing osteoclastogenesis. *Exp. Mol. Med.* 2012; 44(7): 432–439. DOI: 10.3858/emmm.2012.44.7.048
15. Hikosaka K., Kim J., Kajita M., Kanayama A., Miyamoto Y. Platinum nanoparticles have an activity similar to mitochondrial NADH:ubiquinone oxidoreductase. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2008; 66: 195–200. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2008.06.008
16. Chen C., Fan S., Li C., Chong Y., Tian X., Zheng J., Fu P.P., Jiang X., Wamer W.G., Yin J.J. Platinum nanoparticles inhibit antioxidant effects of vitamin C via ascorbate oxidase-mimetic activity. *J. Mater. Chem. B*. 2016; 4(48): 7895–7901. DOI: 10.1039/c6tb02382g
17. Sennuga A., van Marwijk J., Whiteley C.G. Ferroxidase activity of apoferritin is increased in the presence of platinum nanoparticles. *Nanotechnology*. 2012; 23: 035102. DOI: 10.1088/0957-4484/23/3/035102
18. Chankeshwara S. V., Indrigo E., Bradley M. Palladium-mediated chemistry in living cells. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2014; 21: 128–35. DOI: 10.1016/j.cbpa.2014.07.007
19. Dumas A., Couvreur P. Palladium: a future key player in the nanomedical field? *Chem. Sci.* 2015; 6: 2153–2157. DOI: 10.1039/c5sc00070j
20. Weiss J. T., Dawson J.C., Fraser C., Rybski W., Torres-Sánchez C., Bradley M., Patton E.E., Carragher N.O., Unciti-Broceta A. Development and bioorthogonal activation of palladium-labile prodrugs of gemcitabine. *J. Med. Chem.* 2014; 57: 5395–5404. DOI: 10.1021/jm500531z
21. Weiss J. T., Dawson J.C., Macleod K.G., Rybski W., Fraser C., Torres-Sánchez C., Patton E.E., Bradley M., Carragher N.O., Unciti-Broceta A. Extracellular palladium-catalysed dealkylation of 5-fluoro-1-propargyl-uracil as a bioorthogonally activated prodrug approach. *Nat. Commun.* 2014; 5: 3277. DOI: 10.1038/ncomms4277
22. Li J., Yu J., Zhao J., Wang J., Zheng S., Lin S., Chen L., Yang M., Jia S., Zhang X., Chen P.R. Palladium-triggered deprotection chemistry for protein activation in living cells. *Nat. Chem.* 2014; 6: 352–361. DOI: 10.1038/nchem.1887
23. Liu Y., Wu H., Li M., Yin J.-J., Nie Z. pH dependent catalytic activities of platinum nanoparticles with respect to the decomposition of hydrogen peroxide and scavenging of superoxide and singlet oxygen. *Nanoscale*. 2014; 6: 11904–11910. DOI: 10.1039/c4nr03848g
24. Petrarca C., Clemente E., Di Giampaolo L., Mariani-Costantini R., Leopold K., Schindl R., Lotti L.V., Mangifesta R., Sabbioni E., Niu Q., Bernardini G., Di Gioacchino M. Palladium nanoparticles induce disturbances in cell cycle entry and progression of peripheral blood mononuclear cells: paramount role of ions. *J. Immunol. Res.* 2014; 295092. DOI: 10.1155/2014/295092
25. Xiao J.-W. Porous Pd nanoparticles with high photothermal conversion efficiency for efficient ablation of cancer cells. *Nanoscale*. 2014; 6: 4345–4351. DOI: 10.1039/c3nr06843a
26. Wilkinson, K. E., Palmberg L., Witasz E., Kupczyk M., Feliu N., Gerde P., Seisenbaeva G.A., Fadeel B., Dahlen S.E., Kessler V.G. Solution-engineered palladium nanoparticles: model for health effect studies of automotive particulate pollution. *ACS Nano*. 2011; 5(7): 5312–5324. DOI: 10.1021/nn1032664
27. Asharani P. V., Xinyi N., Hande M.P., Valiyaveetil S. DNA damage and p53-mediated growth arrest in human cells treated with platinum nanoparticles. *Nanomedicine*. 2010; 5(1): 51–64. DOI: 10.2217/nnm.09.85
28. Shiny P. J., Mukherjee A., Chandrasekaran N. Haemocompatibility assessment of synthesised platinum nanoparticles and its implication in biology. *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2014; 37: 991–997. DOI: 10.1007/s00449-013-1069-1
29. Konieczny P., Goralczyk A.G., Szmyd R., Skalniak L., Koziel J., Filon F.L., Crosera M., Cierniak A., Zuba-Surma E.K., Borowczyk J., Laczna E., Drukala J., Pyza E., Semik D., Woznicka O., Klein A., Jura J. Effects triggered by platinum nanoparticles on primary keratinocytes. *Int. J. Nanomedicine*. 2013; 8: 3963–3975. DOI: 10.2147/IJN.S49612
30. Teow Y., Valiyaveetil S. Active targeting of cancer cells using folic acid-conjugated platinum nanoparticles. *Nanoscale*. 2010; 2: 2607–2613. DOI: 10.1039/c0nr00204f
31. Park E.J. Intratracheal instillation of platinum nanoparticles may induce inflammatory responses in mice. *Arch. Pharm. Res.* 2010; 33(5): 727–735. DOI: 10.1007/s12272-010-0512-y
32. Yamagishi Y., Watari A., Hayata Y., Li X., Kondoh M., Yoshioka Y., Tsutsumi Y., Yagi K. Acute and chronic nephrotoxicity of platinum nanoparticles in mice. *Nanoscale Res. Lett.* 2013; 8: 395. DOI: 10.1186/1556-276X-8-395
33. Ashrani P.V., Lianwu Y., Gong Z., Valiyaveetil S. Comparison of the toxicity of silver, gold and platinum nanoparticles in developing zebrafish embryos. *Nanotoxicology*. 2011; 5(1): 43–54. DOI: 10.3109/17435390.2010.489207
34. Park E.-J., Kim H., Kim Y., Park K. Effects of platinum nanoparticles on the postnatal development of mouse pups by maternal exposure. *Environ. Health Toxicol.* 2010; 25(4): 279–286.
35. Henry M. Physico-Chemical, Biological and Therapeutic Characteristics of Electrolyzed Reduced Alkaline Water (ERAW). *Water*. 2013; 5: 2094–2115. DOI: 10.3390/w5042094
36. Shirahata, S., Kabayama S., Nakano M., Miura T., Kusumoto K., Gotoh M., Hayashi H., Otsubo K., Morisawa S., Katakura Y. Electrolyzed reduced water scavenges active oxygen species and protects DNA from oxidative damage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 234: 269–274. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6622
37. Yan H., Kashiwaki T., Hamasaki T., Kinjo T., Teruya K., Kabayama S., Shirahata S. The neuroprotective effects of electrolyzed reduced water and its model water containing molecular hydrogen and Pt nanoparticles. *BMC Proceedings*. 2011; 5(Suppl. 8): 69. DOI: 10.1186/1753-6561-5-S8-P69
38. Yan H., Tian H., Kinjo T., Hamasaki T., Tomimatsu K., Nakamichi N., Teruya K., Kabayama S., Shirahata S. Extension of the lifespan of *Caenorhabditis elegans* by the use of electrolyzed reduced water. *Biosci. Biotech. Biochem.* 2010; 74: 2011–2015. DOI: 10.1271/bbb.100250
39. Park S.K., Park S.K. Electrolyzed-reduced water increases resistance to oxidative stress, fertility, and lifespan via insulin/IGF-1-like signal in *C. elegans*. *Biol. Res.* 2013; 46: 147–152. DOI: 10.4067/S0716-97602013000200005
40. Nishikawa R., Teruya K., Katakura Y., Osada K., Hamasaki T., Kashiwagi T., Komatsu T., Li Y., Ye J., Ichikawa A., Otsubo K., Morisawa S., Xu Q., Shirahata S. Electrolyzed reduced water supplemented with platinum nanoparticles suppresses promotion of two-stage cell transformation. *Cytotechnology*. 2005; 47: 97–105. DOI: 10.1007/s10616-005-3759-2
41. Ye J., Li Y., Hamasaki T., Nakamichi N., Komatsu T., Kashiwagi T., Teruya K., Nishikawa R., Kawahara T., Osada K., Toh K., Abe M., Tian H., Kabayama S., Otsubo K., Morisawa S., Katakura Y., Shirahata S. Inhibitory effect of electrolyzed reduced water on tumor angiogenesis. *Bio. Pharm. Bull.* 2008; 1: 19–26. DOI: 10.1248/bpb.31.19

42. Ignacio R. M. C., Joo K.B., Lee K.J. Clinical Effect and Mechanism of Alkaline Reduced Water. *J Food Drug Analysis*. 2012; 20(1): 394–397. DOI: 10.38212/2224-6614.2099
43. Huang K.C., Yang C.C., Lee K.T., Chien C.T. Reduced Hemodialysis-Induced Oxidative Stress in End-Stage Renal Disease Patients By Electrolyzed Reduced Water. *Kidney Int*. 2003; 64(2): 704–714. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00118.x
44. Isobe, Y., Yamauchi M., Ikeda R., Kitagawa H. A study on hydrogen adsorption of polymer protected Pt nanoparticles. *Synth. Met*. 2003; (135–136): 757–758. DOI: 10.1016/S0379-6779(02)00835-4
45. Gu, T. X., Wang Y., Lu Y., Cheng L., Feng L., Zhang H., Li X., Han G., Liu Z. Platinum Nanoparticles to Enable Electrodynamical Therapy for Effective Cancer Treatment. *Adv. Mater*. 2019; 31: 1806803. DOI: 10.1002/adma.201806803
46. Shibuya S., Ozawa Y., Watanabe K., Izuo N., Toda T., Yokote K., Shimizu T. Palladium and platinum nanoparticles attenuate aging-like skin atrophy via antioxidant activity in mice. *PLoS One*. 2014; 9(10): e109288. DOI: 10.1371/journal.pone.0109288
47. Zhu S., Zeng M., Feng G., Wu H. Platinum nanoparticles as a therapeutic agent against dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Int. J. Nanomedicine*. 2019; 14: 8361–8378. DOI: 10.2147/IJN.S210655
48. Liu Y., Wu H., Chong Y., Wamer W.G., Xia Q., Cai L., Nie Z., Fu P.P., Yin J.J. Platinum nanoparticles: efficient and stable catechol oxidase mimetics. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2015; 7(35): 19709–19717. DOI: 10.1021/acsami.5b05180
49. You J.G., Liu Y.W., Lu C.Y., Tseng W.L., Yu C.J. Colorimetric assay of heparin in plasma based on the inhibition of oxidase-like activity of citrate-capped platinum nanoparticles. *Biosens. Bioelectronics*. 2017; 92: 442–448. DOI: 10.1016/j.bios.2016.10.082

Сведения об авторах

Филиппов Александр Геннадиевич — младший научных сотрудник лаборатории клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0009-0003-1420-6579>

Каплун Александр Петрович — доктор химических наук, профессор кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-5600-8648>

Кубатиев Аслан Амирханович — доктор медицинских наук, академик РАН, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-8077-2905>