

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-67

**АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ
С ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ****ANTIOXIDANT PROPERTIES OF NANOPARTICLES
WITH GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR**

А. Ю. Евстратова¹, Н. С. Шастина¹, О. А. Баранова², А. В. Чеканов², Д. В. Товпеко³,
М. О. Соколова³, А. К. Иванова³, Э. Ю. Соловьева², А. И. Федин², В. А. Щелконогов^{1,2}

¹*МИРЭА — Российский технологический университет, Москва*

²*Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва*

³*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург*

A. Y. Evstratova¹, N. S. Shastina¹, O. A. Baranova², A. V. Chekanov², D. V. Tovpeko³,
M. O. Sokolova³, A. K. Ivanova³, E. Yu. Solov'eva², A. I. Fedin², V. A. Shchelkonogov^{1,2}

¹*MIREA — Russian Technological University, Moscow*

²*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

³*Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg*

✉ evstratova.anastasya.8@yandex.ru

Аннотация

Получены липосомы (Лс) с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), с размером частиц от 100 до 280 нм, характеризующиеся высокой степенью включения в липосомы и дисперсионной стабильностью при длительном хранении при T +4 °C. Также показано, что Лс с Г-КСФ обладают выраженными антиоксидантными свойствами.

Abstract

Liposomes (Lc) with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), with a particle size of 100–280 nm were obtained, characterized by a high encapsulation efficiency in liposomes and dispersion stability during long-term storage at T +4 °C. It has also been shown that drugs with G-CSF have pronounced antioxidant properties.

Сосудистые заболевания головного мозга являются серьезным и распространенным заболеванием центральной нервной системы, часто приводящим к летальным исходам. Ишемический процесс является ключевым фактором протекания многих патологических реакций в головном мозге. В основе таких биохимических реакций лежит «оксидативный стресс». Оксидативный стресс характеризуется чрезмерным образованием активных форм кислорода (АФК) и продуктов перекисного окисления липидов, что приводит к повреждению и гибели нейронов головного мозга. Таким образом, при комплексной терапии этой патологии важно использовать препараты, обладающие антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) — один из представителей цитокинов — гликопротеин, который выполняет множество функций как в физиологических, так и в патологических процессах. Однако систематическое введение этого вещества может вызывать различные побочные эффекты, что может ограничить его эффективность.

Поэтому **целью исследования** является получение липосом с Г-КСФ для защиты его от биodeградации, пролонгированного действия, а также исследование биологической активности наночастиц с Г-КСФ на нейтрофилах.

Вначале получали фосфатидилхолиновые (ФХ) липосомы с Г-КСФ диспергированием липидной пленки фосфатным буферным раствором (ФБР, pH 7,4) или физиологическим раствором (pH 5,7), содержащим цитокин, с последующей экструзией.

Таким образом, были получены ФХ-липосомы с Г-КСФ с размером частиц в диапазоне от 100 до 280 нм. Степень включения активной субстанции в липосомы варьировалась от 30 до 90 в зависимости от pH среды и концентрации активной субстанции (0,5–1 мг/мл). Необходимо отметить, что при уменьшении pH среды (7,4 → 5,7) происходило увеличение степени включения Г-КСФ в липосомы. Показано, что полученные на-

ночастицы с Г-КСФ были гомогенными, электронейтральными и дисперсионно стабильными при длительном хранении при T +4 °C.

Методом сканирующей электронной микроскопии и просвечивающей электронной микроскопии было определено, что наночастицы с Г-КСФ представляют собой гетерогенную систему разного размера и формы частиц (сферические, нанотрубки, «нанодоски»), а также установлена нитевидная структура, предположительно, гидрофильного фрагмента белка на поверхности липосом.

Одними из форменных элементов крови являются нейтрофилы, способные генерировать АФК в присутствии различных активаторов или при воспалительных процессах. В данной работе оценивалось антиоксидантное действие липосом с Г-КСФ на активированных нейтрофилах в сравнении с водным раствором активной субстанции и «пустых» Лс. В качестве активатора нейтрофилов использовали форбол-12-миристат-13-ацетат (ФМА).

В результате проведенных исследований было показано, что добавление ФМА к нативным нейтрофилам (контроль) приводило к увеличению интенсивности хемилюминесценции нейтрофилов по сравнению с интактными клетками. Добавление липосом с Г-КСФ (0,8–4 мкМ) приводило к значительному уменьшению (примерно 2,5–30 раз) интенсивности хемилюминесценции, обусловленной протеканием свободнорадикальных процессов в нейтрофилах, активированных с помощью ФМА, по сравнению с контролем. Наиболее эффективным антиоксидантным действием обладали липосомы с Г-КСФ при использовании максимально исследуемой концентрации гликопротеина. Водный раствор Г-КСФ (0,8–4 мкМ) и «пустые» липосомы также проявляли антиоксидантные свойства в выбранной клеточной модели, снижая концентрацию АФК примерно в 2–3,5 раза.

Таким образом, липосомы с Г-КСФ являются перспективными кандидатами для дальнейших исследований молекулярно-биологических механизмов *in vitro*.