

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-75

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ С КОФЕЙНОЙ КИСЛОТОЙ И ГЛУТАТИОНОМ***ANTIOXIDANT PROPERTIES OF NANOPARTICLES
WITH CAFFEIC ACID AND GLUTATHIONE**

О. А. Козлова^{1,2}, В. А. Щелконогов¹⁻³, А. М. Иншакова¹, Н. С. Шастина¹,
О. А. Баранова^{2,3}, А. В. Чеканов^{2,3}, Э. Ю. Соловьева², А. И. Федин²

¹*МИРЭА — Российский технологический университет, Москва*

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

³*Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Фрязино*

O. A. Kozlova^{1,2}, V. A. Shchelkonogov¹⁻³, A. M. Inshakova¹, N. S. Shastina¹,
O. A. Baranova^{2,3}, A. V. Chekanov^{2,3}, E. Y. Solovyova², A. I. Fedin²

¹*MIREA — Russian Technological University, Moscow*

²*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

³*Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics RAS, Fryazino*

✉ olenkakozi0w4@yandex.ru

Аннотация

Были получены наночастицы (НЧ) с кофейной кислотой (СА), глутатионом (GSH) и их комбинацией с размером частиц 115–200 нм, характеризующиеся медленным высвобождением активных субстанций из липосом (Лс) и высокой коллоидной стабильностью при длительном хранении при T +4 °C. Степень включения антиоксидантов в липосомах составила 50–75 % для СА и 25–45 % для GSH. Показано, что НЧ, содержащие СА и GSH совместно, обладают наиболее выраженным антиоксидантным действием.

Abstract

Nanoparticles (NPs) with caffeic acid (CA), glutathione (GSH) and their combination with a particle size of 115–200 nm were obtained, characterized by slow release of active substances from liposomes (Lc) and high colloidal stability during long-term storage at T +4 °C. The extent of inclusion of antioxidants in liposomes was 50–75 % for CA and 25–45 % for GSH. It has been shown that NPs containing CA and GSH together have the most pronounced antioxidant effect.

Цереброваскулярные заболевания являются наиболее распространенными формами патологии ЦНС с высоким показателем летальных исходов. К основным патогенетическим механизмам развития инсульта относят: возникновение и прогрессирование окислительного стресса, нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостазов и др. [1]. Поэтому при комплексной терапии данной патологии необходимо применять препараты, проявляющие антиоксидантное и антиагрегантное действие. Одними из перспективных антиоксидантов являются кофейная кислота и глутатион. Однако, попадая в организм, они быстро биodeградирует (под действием разных ферментов или за счет связывания с белками), что приводит к уменьшению терапевтического действия. Период полувыведения GSH — 10 мин.

Поэтому **целью исследования** является получение наночастиц с СА, GSH и их комбинацией для защиты данных антиоксидантов от биodeградации, для медленного высвобождения активных субстанций из липосом), а также исследование их влияния на функциональную активность нейтрофилов.

На первом этапе работы получали липосомы с СА и GSH пассивной загрузкой, диспергируя липидную пленку физиологическим раствором (рН 5,7), содержащим глутатион, с последующей экструзией.

Таким образом были получены фосфатидилхолиновые липосомы с СА, глутатионом (GSH) и их комбинацией с размером частиц от 115 до 200 нм. Эффективность включения антиоксидантов в липосомы составила от 50 ± 5 до 75 ± 5 % для СА и от 25 ± 5 до 45 ± 5 % для GSH. Было показано, что липосомы с СА, GSH и их комбинацией были дисперсионно стабильными при длительном хранении (> 5 мес.) при T +4 °C. Полученные наночастицы были электронейтральными.

* Исследование выполнено в рамках государственных заданий № 122051600109-5 (РНИМУ им. Н. И. Пирогова) и при поддержке Фонда развития теоретической физики и математики «Базис» (грант № 22-1-1-28-1).

© О. А. Козлова, В. А. Щелконогов, А. М. Иншакова, Н. С. Шастина, О. А. Баранова, А. В. Чеканов, Э. Ю. Соловьева, А. И. Федин, 2024

Далее изучали кинетику высвобождения СА и GSH из липосом. Было показано, что из липосом за 24 ч высвободилось 80 ± 10 % кофейной кислоты и около 80 % глутатиона, что позволяет судить о пролонгированном действии препарата и поддержании его терапевтической концентрации в крови.

Одними из форменных элементов плазмы крови являются нейтрофилы, способные генерировать активные формы кислорода (АФК) в присутствии различных активаторов. В данной работе оценивалось антиоксидантное действие липосом с СА, GSH и их комбинацией на активированных нейтрофилах в сравнении с водными растворами активных субстанций и «пустых» Лс. В качестве активатора нейтрофилов использовали форбол-12-мирилат-13-ацетат (ФМА).

Было продемонстрировано, что добавление ФМА к нативным нейтрофилам приводило к увеличению интенсивности люминол-зависимой хемилюминесценции НФ по сравнению с интактными клетками. В свою очередь, добавление наночастиц с СА (0,6–1,1 мМ), GSH (0,2–0,4 мМ) и их комбинацией приводило к уменьшению (5–80 раз) интенсивности хемилюминесценции, обусловленной образованием активных форм кислорода в НФ, активированных с помощью ФМА, по сравнению с нативными клетками. Наиболее выраженным антиоксидантным действием обладали липосомы, содержащие СА и GSH совместно. Водные растворы СА и GSH также проявляли антиоксидантные свойства в выбранной клеточной модели, снижая концентрацию АФК примерно в 3–3,2 раза.

Таким образом, наночастицы с СА, GSH и их комбинацией являются перспективными кандидатами для дальнейших исследований молекулярно-биологических механизмов *in vivo*.

Литература

1. Shchelkonogov V.A., Inshakova A.M. et al. Nanoparticles of lipoic acid esters: preparation and antioxidant effect // Mend. Commun. 2021. Vol. 31. P. 507508.