

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-126

**АНТИОКСИДАНТНЫЕ И АНТИАГРЕГАНТНЫЕ СВОЙСТВА
НАНОДИСПЕРСИЙ С ЛИПОВОЙ КИСЛОТОЙ*****ANTIOXIDANT AND ANTIPLATELET PROPERTIES OF NANODISPERSIONS WITH LIPOIC ACID**В. А. Щелконогов¹⁻³, О. А. Козлова¹, А. М. Иншакова¹, Е. С. Дарнотук¹, А. В. Шипелова¹, Н. С. Шастина¹,
О. А. Баранова^{2,3}, А. В. Чеканов^{2,3}, К. Д. Казаринов³, Э. Ю. Соловьева², А. И. Федин²¹*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*V. A. Shchelkonogov¹⁻³, O. A. Kozlova¹, A. M. Inshakova¹, E. S. Darnotuk¹, A. V. Shipelova¹, N. S. Shastina¹,
O. A. Baranova^{2,3}, A. V. Chekanov^{2,3}, K. D. Kazarinov³, E. Yu. Solov'eva², A. I. Fedin²¹*MIREA — Russian Technological University, Moscow,*²*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*³*Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics RAS, Fryazino*

✉ vasilii9999@yandex.ru

Аннотация

Получены нанодисперсии с липоевой кислотой (ЛК) с размером частиц от 25 до 350 нм, характеризующиеся ее медленным высвобождением из наночастиц (НЧ) и высокой стабильностью при длительном хранении при комнатной температуре. В наноэмульсиях удалось повысить солюбилизацию ЛК в 1,5 раза по сравнению с липосомами. Показано, что НЧ с ЛК обладают выраженными антиоксидантными и антиагрегационными свойствами.

Abstract

Nanodispersions (NDs) with lipoic acid (LA) with a particle size 25–350 nm were obtained, characterized by its slow release from nanoparticles and high stability during long-term storage at room temperature. In nanoemulsions, it was possible to increase the solubilization of LA by 1.5 times compared with liposomes. It was shown that NPs with LA have pronounced antioxidant and antiplatelet properties.

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, микроциркуляторные нарушения и др. [1]. Поэтому при комплексной терапии инсульта необходимо применять препараты, проявляющие антиоксидантное и антиагрегантное действие. Одним из наиболее перспективных антиоксидантов является липоевая кислота (ЛК). Однако она малорастворима в воде и, попадая в организм, быстро связывается с белками, биodeградирует, что приводит к уменьшению терапевтического действия.

Цель исследования — получение нанодисперсий (НД) с ЛК для ее солюбилизации в НЧ, медленного высвобождения, а также исследование их влияния на функциональную активность тромбоцитов.

Вначале получали наночастицы (НЧ) с ЛК. Липосомы (Лс) ФХ ЛК получали пассивной загрузкой, диспергируя липидную пленку фосфатным буферным раствором (ФБР, рН 7,4) с последующей экструзией, наноэмульсии (НЭ) с ЛК — методом ультразвукового диспергирования после инъекции ФБР и стабилизаторов, в органическую фазу, содержащую ЛК и ФХ. Затем удаляли органический растворитель и избыток воды при пониженном давлении.

Таким образом, были получены фосфатидилхолиновые Лс с ЛК и НЭ с ЛК на основе ФХ, олигоглицерина (ОГ) и плюроники Ф68, в ФБР (рН 7,4, 0,15 мМ) с размером частиц от 25 до 310 нм. НЧ с ЛК на основе Ф68 и ОГ были электронейтральными, гетерогенными и состояли из двух фракций НЧ: 20–70 нм (20 ± 5 %) и 110–310 нм (75 ± 5 %). Было показано, что НЧ с ЛК были стабильными при длительном хранении (> 2 лет) при комнатной температуре и при +4 °С.

* Исследования выполнены в рамках гос. задания № 122051600109-5 (РНИМУ им. Н. И. Пирогова) и при поддержке Фонда развития теоретической физики и математики «Базис» (№ 22-1-1-28-1).

© В. А. Щелконогов, О. А. Козлова, А. М. Иншакова, Е. С. Дарнотук, А. В. Шипелова, Н. С. Шастина, О. А. Баранова, А. В. Чеканов, К. Д. Казаринов, Э. Ю. Соловьева, А. И. Федин, 2024

При сравнении характеристик наноконструкций с ЛК было показано, что в НЭ удалось сольбилизовать ЛК в 1,5 раза больше по сравнению с Лс, используя максимальную концентрацию ЛК 8 мг/мл, в то время как для получения Лс с ЛК использовали концентрации 1 и 5 мг/мл. При дальнейшем повышении количества ЛК в Лс образовывались нестабильные дисперсии.

Методом крио-ПЭМ было обнаружено, что Лс ФХ представляют собой гомогенную систему, состоящую из однослойных везикул сферической формы, а НЭ — систему, состоящую из однослойных и мультислойных наноструктур разного размера.

Было обнаружено, что из Лс за 24 ч высвободилось 45 ± 3 % ЛК, а из НЭ — не более 55 %. Такой процесс высвобождения ЛК из НЧ может обеспечить пролонгированное действие ЛК и длительное поддержание ее терапевтической концентрации в крови.

На следующем этапе работы оценивали влияние наночастиц с ЛК на агрегацию тромбоцитов (Тц) в плазме крови, выделенной из крови здоровых доноров. Агрегацию Тц индуцировали арахидоновой кислотой (АК), поскольку в результате ее действия образуются различные метаболиты, в том числе продукты ПОЛ. Было показано, что Лс ЛК (1–2 мМ) снижают степень и скорость агрегации Тц на 30–45 % относительно контроля. Все типы НЭ ЛК (1–4 мМ) существенно (на 45–85 %) уменьшают агрегацию Тц, обусловленную АК. Водорастворимые формы и НЧ без ЛК практически не оказывали влияния на агрегацию Тц. По-видимому, НД с ЛК способны лучше проникать внутрь клеток за счет взаимодействия липидов с мембраной клеток или в результате рецептор-опосредованного эндоцитоза.

Антиоксидантное действие НЧ с ЛК оценивали по концентрации активных форм кислорода (АФК) и продуктов ПОЛ в образцах обогащенной Тц плазмы, инкубированных с АК. Добавление НЧ с ЛК к образцам плазмы крови приводило к значительному уменьшению количества АФК (в 2–5 раз) и продуктов ПОЛ (5–20 раз). Наиболее эффективным антиоксидантным действием обладали все типы НЭ с ЛК при использовании максимально исследуемой концентрации ЛК. Предполагаемым механизмом антиагрегационного действия НД с ЛК можно считать ингибирование ею процесса инициирования продуктов перекисидации липидов и АФК с помощью АК.

Таким образом, наночастицы с ЛК 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.