

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-154

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И АНТИАГРЕГАНТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОКОНСТРУКЦИЙ С ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТОЙ^{*}

ANTIPLATELET AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF NANOCONSTRUCTIONS WITH LIPOIC ACID

В. А. Щелконогов^{1,2}, О. А. Козлова¹, А. М. Иншакова¹, Е. С. Дарнотук¹, А. В. Шипелова¹,
Д. И. Прохоров¹, О. А. Баранова², А. В. Чеканов², Н. С. Шастина¹, Э. Ю. Соловьева², А. И. Федин²

¹*Институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова,
МИРЭА — Российский технологический университет, Москва*

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

V.A. Shchelkonogov^{1,2}, O.A. Kozlova¹, A.M. Inshakova¹, E.S. Darnotuk¹, A.V. Shipilova¹,
D.I. Prokhorov¹, O.A. Baranova², A.V. Chekanov², N.S. Shastina¹, E.Yu. Solov'eva², A.I. Fedin²

¹*Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA — Russian Technological University, Moscow*

²*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

✉ vasiliiy9999@yandex.ru

Аннотация

Получены наноконструкции с липоевой кислотой (ЛК) с размером частиц от 30 до 350 нм, характеризующиеся ее медленным высвобождением из наночастиц (НЧ) и высокой стабильностью при длительном хранении при комнатной температуре. Показано, что НЧ с ЛК обладают выраженными антиоксидантными и антиагрегационными свойствами.

Abstract

Nanoconstructions with lipoic acid (LA) with a particle size 30–350 nm were obtained, characterized by its slow release from nanoparticles (NPs) and high stability during long-term storage at room temperature. It has been 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. Однако она малорастворима в воде и, попадая в организм, быстро связывается с белками, биодеградирует, что приводит к уменьшению терапевтического действия.

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

Вначале получали наночастицы с ЛК. Лс ФХ ЛК получали пассивной загрузкой, диспергируя липидную пленку фосфатным буферным раствором (ФБР, pH 7,4) с последующей экструзией. 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 липосомы с ЛК и НЭ с ЛК на основе ФХ, олигоглицерина (ОГ) и плюроника Ф68, в ФБР (pH 7,4; 0,15 mM) с размером частиц от 30 до 350 нм. НЧ с ЛК на основе Ф68 и ОГ были электронейтральными, гетерогенными и состояли из двух фракций НЧ: 30–70 нм (20 ± 5 %) и 110–310 нм (75 ± 5 %). Было показано, что НЧ с ЛК были стабильными при длительном хранении (> 3 лет) при комнатной температуре и при +4 °C.

При сравнении характеристик наноконструкций с ЛК было показано, что в НЭ удалось солюбилизовать ЛК в 1,5 раза больше по сравнению с Лс, использовав максимальную концентрацию ЛК 7 мг/мл, в то время как

^{*} Исследование выполнено 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, Д. И. Прохоров, О. А. Баранова, А. В. Чеканов, Н. С. Шастина, Э. Ю. Соловьева, А. И. Федин, 2025

для получения липосом с ЛК использовали диапазон концентраций 1–5 мг/мл. При дальнейшем повышении количества ЛК в липосомах 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 мультислойныхnanoструктур разного размера.

Было обнаружено, что из липосом за 24 ч высвободилось $45 \pm 3\%$ 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 наноконструкций 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) существенное (на 45–85 %) уменьшают агрегацию Тц, обусловленную АК. Водорастворимые формы и НЧ без ЛК практически не оказывали влияния на агрегацию Тц. По-видимому, нанодисперсии 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 пероксидации липидов и АФК с помощью АК.

Таким образом, наночастицы с ЛК являются перспективными кандидатами для дальнейших исследований молекулярно-биологических механизмов *in vivo*.

Литература

1. Inshakova A. M., Shchelkonogov V. A. et. al. Antioxidant and antiplatelet effect of nanodispersions with conjugate of glutathione and lipoic acid // Mend. Commun. 2024. Vol. 34. P. 887–889.