

конф., 22-23 березня, 2012 р. / оргкомітет: *А. І. Українець* (голова). – Київ: НУХТ. – 2012. – с. 108. **3.** Обработка экспериментальных данных [Электронный ресурс] / *Б. Д. Агапьев, В. Н. Белов, Ф. П. Кесаманлы* и др. – Санкт-Петербург : Изд-во СПбГТУ, 2001. – Режим доступа : <http://users.kpi.kharkov.ua/fmp/biblio/BOOK1/ref.html>. – Последний доступ : 2010. – Название с экрана.

*Надійшла до редколегії 20.11.2012*

УДК 665.12

**Дослідження розчинності натрієвих солей жирних кислот в основі нейтралізуючого розчину, що містить етанол і гліцерин / І. П. Петік Ф. Ф. Гладкий П. Ф. Петік З. П. Федякіна А. П. Белінська // Вісник НТУ «ХПІ». Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – Х: НТУ «ХПІ», – 2012. - № 66 (972). – С. 138-141. – Бібліогр.:3 назв.**

В статье получена информация о растворимости солей жирных кислот (мыл) триацилглицеринив ряда масел в основе нейтрализующего раствора обоснованного компонентного состава. Установлены количественные зависимости предельной растворимости мыл данных масел в основе нейтрализующего раствора от температуры. Предложено использовать концентрированный соапсток в нейтрализующем растворе обоснованного состава как жидкое туалетное мыло.

**Ключевые слова:** соли жирных кислот, мыльно-щелочной раствор, поверхностное натяжение, растворимость, жидкое мыло

In the article information is obtained on the solubility of salts of fatty acids (soaps), triacylglycerol oils based on a number of neutralizing solution sound component composition. The quantitative dependence of the maximum solubility of these oils, soaps based on neutralizing the solution with temperature. Proposed to use a concentrated soap stock in a neutralizing solution of sound as liquid soap.

**Keywords:** salts of fatty acids, soap-alkaline solution, surface tension, solubility, liquid soap

УДК 615.012.8

*А. Е. ШАХМАЕВ*, аспирант, НТУ «ХПІ»;

*Ю. М. КРАСНОПОЛЬСКИЙ*, д-р фарм. наук, проф., НТУ «ХПІ»

## **ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ГИДРОФОБНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ**

Представлены данные, подтверждающие эффективность гидрофобных антиоксидантов в липосомальной форме для лечения заболеваний различной этиологии. Показано, что наночастицы – липосомы являются весьма перспективными носителями для гидрофобных антиоксидантов. В работе приведены данные, полученные авторами, при создании липосомальных форм коензима Q10 и витамина Е. Изучена зависимость размера липосом от технологии получения и состава образца.

**Ключевые слова:** липосома, фосфолипиды, гидрофобные антиоксиданты, перекисное окисление липидов, кверцетин, коензим Q10, витамин Е ( $\alpha$ -токоферол).

### **Введение.**

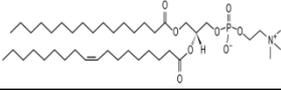
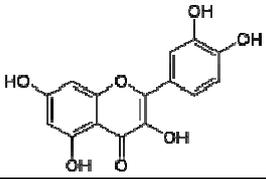
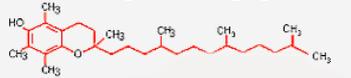
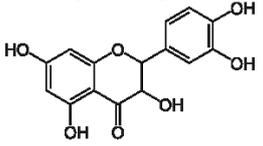
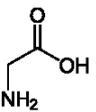
За последнее десятилетие в клинике обоснованно возросло применение препаратов, содержащих гидрофобные антиоксиданты (ГАО) и снижающих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) биологических мембран. ГАО играют главную роль в защите основных структурных компонентов биомембран, таких как: фосфолипиды (ФЛ) и, погруженные в липидный бислой, белки. Однако, из-за их гидрофобности, применение на практике данных АО ограничено. Весьма перспективными являются разработки по созданию липосомальных (ЛС) форм ГАО. ЛС позволяют создать водорастворимую инъекционную форму ряда ГАО, увеличивая тем самым их биодоступность [10, 18-20]. Целью данного сообщения является обоснование получения ЛС форм ГАО. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: 1) провести анализ

© А. Е. ШАХМАЕВ, Ю. М. КРАСНОПОЛЬСКИЙ, 2012

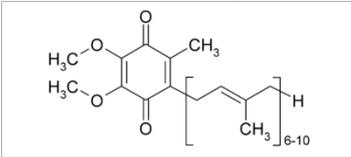
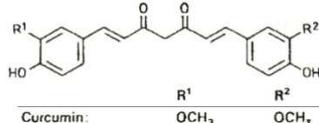
существующих инъекционных форм лекарственных препаратов, содержащих ГАО; 2) разработать метод получения ЛС, содержащих ГАО; 3) определить оптимальный липидный состав, позволяющий максимально включить в ЛС витамин Е и убихинон.

Перечень современных препаратов, содержащих ГАО, которые зарегистрированы в Украине, сравнительно небольшой. В этот список входят «эталонные» препараты, такие как:  $\alpha$ -токоферол ( $\alpha$ -Т), ретинол, фосфатидилхолин (ФХ), кверцетин (КВ), дигидрокверцетин (ДГКВ) и др. Установлено, что ЛС формы, которые созданы на основе бионанотехнологии, благодаря своему АО-ому, мембранопротекторному и противовоспалительному действию, являются эффективными лекарственными препаратами, способствующими регенерации мембран. В таблице приведены ЛС препараты, содержащие ГАО.

Таблица – Антиоксидантные липосомальные препараты

Наименование препарата	Компания производитель	Активная фармацевтическая субстанция	Основное фармакологическое действие	Стадия изучения
Липин	ПАО Биолек, Харьков, Украина	Фосфатидилхолин яичный (ФХЯ) 	Антигипоксическое, антиоксидантное, мембранопротекторное	Коммерческий препарат
Лиолив		ФХЯ, Антраль Трис-[N(2,3-диметилфенил)антранилат о]алюминий	Гепатопротекторное, антиоксидантное	Коммерческий препарат
Липофлаво н		ФХЯ, Кверцетин 	Кардиопротекторное, антиоксидантное	Коммерческий препарат
Липоферол	Российский НИИ гематологии и трансфузиологии	соевый ФХ, DL альфа-токоферол, 	Антиоксидантное, мембраностимулирующее	Находится на стадии клинического изучения
Антиоксидантно – фосфолипидный липосомальный комплекс «Фламена-D»	Научная компания «Фламена», г. Реутов	ФХ, дигидрокверцетин,  Глицин 	Нормализация обменных процессов кожи, защита от токсического действия свободных радикалов, микролифтинг, капилляр опротекция, лимфодренаж, рассасывание инфильтратов, ускоренная эпителизация, эффект омоложения	Коммерческий препарат

Продолжение таблицы - Антиоксидантные липосомальные препараты

Наименование препарата	Компания производитель	Активная фармацевтическая субстанция	Основное фармакологическое действие	Стадия изучения
Liquid Q® LiQsorb® Liposomal CoQ10 Drops	Tishcon Corp.	Соевый ФХ, α-токоферол, Коэнзим Q10 	Антиоксидантное, противовоспалительное	Коммерческий препарат
Liposomal curcumin	Let's Talk Health®	Лецитин, Куркумин 	Антиоксидантное, противовоспалительное	Коммерческий препарат

**Липин – ЛС форма ФХ** – препарат природного происхождения, представляющий собой лиофилизированную форму ЛС из ФХЯ. Липин (ЛН) является первым коммерческим ЛС препаратом в мире, разработанным и зарегистрированным в Украине в 1991 году [39].

В Украине был проведен необходимый объем доклинических и клинических исследований ЛН. Полученные результаты клинических исследований позволили рекомендовать ЛН при следующих показаниях:

Пульмонология – синдром острой и хронической дыхательной недостаточности любого генеза у взрослых и детей, в том числе у новорожденных с расстройствами регуляции дыхания, связанными с перенесенной перинатальной гипоксией и асфиксией при родах. Препарат рекомендуется применять с целью профилактики заболеваний, связанных с пребыванием в условиях повышенной запыленности (силикоз, антракоз); При ингаляционном введении ЛН способствует сохранению легочного сурфактанта, что улучшает легочную и альвеолярную вентиляцию легких, увеличивая скорость транспорта O<sub>2</sub> через биологические мембраны, повышая диффузию O<sub>2</sub> из легких в кровь и из крови в ткани, нормализуя процессы тканевого дыхания. Изучение ЛН при острых заболеваниях нижних дыхательных путей у детей с острым обструктивным бронхитом и пневмонией приводило к нормализации фагоцитарной активности, повышению фагоцитарного индекса и количества альвеолярных макрофагов. Проведено лечение больных с хроническим бронхитом в фазе обострения, в основном, рабочих горнодобывающей промышленности. В результате проведенных исследований было установлено, что использование ингаляторного введения ЛН приводит к эффективному разрешению обструкции дыхательных путей; нормализации рО крови, коррекции нарушений липидного и белкового обмена. Кроме того, применение ЛН способствовало уменьшению сроков лечения больных с обструктивным хроническим бронхитом, в среднем, в 2 раза 4 [4,12,14,21,27,38,41].

Акушерство – поздние гестозы, внутрибрюшинная гипоксия плода. Принципиальными являются данные, полученные при исследовании морфофункционального состояния тканей миометрия и плацента у пациенток, получавших родоактивацию традиционными препаратами (окситоцин, энзапрост) и препаратом ЛН. Установлено, что ЛН улучшает метаболические процессы в миометрии и плаценте, уменьшая проявления тканевой гипоксии, что обусловлено, прежде всего, нормализацией функционального состояния сосудистого русла. Применение ЛН

приводит к активизации Т-клеточного звена иммунитета. Методом кардиотокографии выявлено значительное положительное влияние ЛС на сократительную деятельность матки при родах. Общая продолжительность родового акта была значительно ниже в случае применения ЛН. Кроме того, использование ЛН позволило снизить уровень оперативных вмешательств при родах и послеродовом периоде, снизить кровопотери при родах, улучшить состояние внутриутробного плода и новорожденного. При применении ЛН установлено снижение проявления тканевой гипоксии в миометрии, стимуляцию метаболических процессов в мышечных клетках и интерстициальной ткани, нормализацию местных иммунологических реакций, активации метаболизма миоцитов в соединительной ткани. АО действие ЛН позволяет использовать его для лечения беременных женщин с поздним гестозом. Показано, что включение препарата в терапию беременных с поздним гестозом приводит к нормализации процессов ПОЛ, возрастанию активности АО системы и сокращению сроков лечения. Частота аномалий родовой деятельности уменьшилась в 2,5 раза, несвоевременное отхождение околоплодных вод в 1,5 раза, а кровотечения при родах и в послеродовом периоде наблюдались в 1,2 раза реже. Крайне важным является снижение количества применяемых лекарственных препаратов для лечения беременных женщин в случае использования препарата ЛН [1,20].

Нефрология – острый и хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, поликистоз, почечная недостаточность [20,25,37,49]. Применение препарата статистически достоверно приводило к снижению уровня креатинина и мочевины в крови, в 3,9 раза снижало активность трансаминазы сыворотки крови, уменьшало проявления уремической гастроэнтеропатии. Изучена эффективность ЛН в комплексной терапии у больных перитонитом. После введения ЛС в 2,4 раза уменьшилось количество загноений послеоперационных ран и в 2,7 раза снизилось количество послеоперационных пневмоний. Больные находились на лечении в больнице  $15,4 \pm 2,6$  дня, что в 1,4 раза меньше по сравнению с больными не получавшими ЛН. Проведено изучение препарата ЛН в лечении инфекционно-воспалительного заболевания почек у детей при остром и хроническом необструктивном пиелонефрите в активной стадии.

Кардиология - острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия. Применение препарата ЛН в раннем периоде инфаркта миокарда значительно снижает риск развития небезопасных нарушений ритма желудочка, повышает эффективность и безопасность лечения наиболее тяжелой категории больных. ЛН снижает процессы ПОЛ, поддерживает активность АО систем организма, проявляет мембранопротекторное действие. У больных, которым для уменьшения негативного действия реперфузии вводился ЛН, не было отмечено нарушений ритма сердца, проявлений сердечной недостаточности, случаев развития аневризмы. Использование ЛН может позволить повысить эффективность лечения и безопасность тромболитической терапии у больных пожилого возраста [5,20]. Высокая клиническая эффективность, практически полное отсутствие противопоказаний к применению, за исключением индивидуальной непереносимости, крайне низкая токсичность позволяют использовать ЛС препарат ЛН для лечения больных в пульмонологии, кардиологии, гастроэнтерологии, акушерстве и гинекологии. Применение ЛН перспективно в стоматологии [3,20] и у онкологических больных [20].

По нашему мнению, роль ЛН при клиническом применении еще недостаточно оценена. Препарат представляет собой модель биологической мембраны и, обладая уникальным фармако-терапевтическим диапазоном, может являться мембранопротектором и АО для большинства биологических мембран организма.

**Лиолив.** В 2003 году в Украине был лицензирован первый в мире препарат металло-ЛС – Лиолив (ЛЛ), в состав которого входит гепатопротектор – Антраль, который синтезирован в Институте физической химии НАН Украины и представляющий собой координационное соединение металла (алюминия) с аминокарбоновой кислотой, а именно: трис-(N) 2,3-диэтилфенил(антранилато) алюминий [7]. По результатам доклинического изучения установлено, что ЛЛ при парентеральном и энтеральном путях введения при экспериментальном поражении печени различными гепатотоксинами и их комбинациями способствует повышению выживаемости экспериментальных животных, нормализации активности микросомальных ферментов и трансаминаз сыворотки крови, ослабляет действие гепатотоксинов, активизирует репаративные процессы в гепатоцитах, обмен веществ в клетке, результатом чего является нормализация белковосинтетической и липотропной функции печени. О положительном влиянии ЛЛ на течение острого поражения печени свидетельствуют данные патоморфологических исследований печени, отражающие резкое уменьшение дистрофических изменений и усиление процессов регенерации гепатоцитов. Гепатозащитное действие препарата обусловлено ингибированием процессов ПОЛ, поддержкой эндогенных АО систем организма, стабилизацией структуры печени и мембран гепатоцитов, а также функцией неспецифической детоксикации. По данным фармакокинетических исследований, ЛЛ как ЛС композиция сохраняет структурную целостность в кровеносном русле и тканях, а также преимущественно накапливается в печени и селезенке, что подтверждает гепатоспецифичность препарата и соответствует закономерностям фармакокинетики ЛС средств. Наряду с гепатозащитным эффектом, ЛЛ проявляет выраженное пролонгированное противовоспалительное действие [8,9]. Клинические исследования ЛЛ при лечении больных с острым вирусным гепатитом С показали высокие гепатопротекторные свойства препарата. ЛЛ способствует более быстрой регрессии клинических проявлений болезни, в том числе интоксикационного и диспептического синдромов, более раннему наступлению желчного криза, существенно улучшает качество жизни пациентов. Препарат обладает выраженными дезинтоксикационными свойствами, положительно влияет на динамику основных биохимических показателей функций печени, приводит к уменьшению проявлений основных цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. Продемонстрирована высокая эффективность применения препарата ЛЛ в комплексной терапии хронических гепатитов различной этиологии [46]. Необходимо отметить возможность применения ЛЛ в гинекологии [20]. Так, при использовании ЛЛ проведено лечение 104 больных с острым воспалительным заболеванием придатков матки. Использование металло-ЛС способствовало достижению стойкой клинико-лабораторной ремиссии у 94 % больных основной группы, что в 1,6 раза больше, чем в группе сравнения.

Являясь удобной формой для парентерального введения, созданный на основе ЛС, препарат ЛЛ представляет реальную альтернативу известным гепатопротекторам. Наряду с гепатоспецифичностью фармакокинетики ЛС, механизм действия ЛЛ связан с синергизмом мембранотропных, АО-ных и детоксицирующих эффектов компонентов металло-ЛС композиции [6,23,33,46,55,62-64].

**Липофлавон.** В 2006 году в Украине был зарегистрирован препарат, представляющий собой ЛС форму биофлавоноида КВ – Липофлавон (ЛФ), который рекомендован для использования в кардиологии и офтальмологии [40]. В патогенезе многих заболеваний (воспалительные и травматические болезни различной этиологии) значительная роль принадлежит активации ПОЛ и воспалительно-деструктивной патологии тканей. Одним из наиболее перспективных АО является флавоноид – КВ, обладающий АО-ыми, противовоспалительными, ангиопротекторными,

ранозаживляющими и другими видами фармакологической активности [59,62,64]. Одной из причин отсутствия КВ в медицинской практике является его низкая биодоступность, что прежде всего, связано с его гидрофобными свойствами. Создать водорастворимую форму КВ возможно, включив его в мембрану ЛС [40]. Для создания водорастворимой формы флавоноида разработан препарат ЛФ, представляющий собой ЛС форму КВ [53,54]. В состав препарата на один флакон входят: КВ – 0,75 мг (глазные капли) или 15,0 мг (инъекционный препарат), ФХЯ и криопротектор - лактоза. Известно, что препараты КВ существенно уменьшает как гемодинамические нарушения, так и объем некротического повреждения при острой ишемии и реперфузии миокарда. Этот эффект обусловлен мембраностабилизирующим действием КВ, о чем свидетельствует резкое торможение дегградации мембранных ферментов в ишемизированном миокарде, а также торможение активности липоксигеназ и неферментных прооксидантных реакций. Существует мнение, что важным фактором, определяющим кардиопротекторные свойства КВ, является его способность повышать уровень оксида азота в тканях и эндотелии миокарда. Сложность использования КВ в клинике, как и других гидрофобных АО, прежде всего связана с его гидрофобностью. Создание ЛФ как ЛС формы КВ позволило решить эту проблему. Эффективность ЛФ была показана при лечении острого инфаркта, нестабильной стенокардии, а также реперфузионных нарушений при тромболитической терапии.

Липофлавоноид в офтальмологии. Первоначально ЛС форму КВ изучали в модельных экспериментах на животных. Полученные данные позволили перейти к изучению препарата ЛФ в форме глазных капель в клинике. ЛФ в форме глазных капель применяется при поражении роговицы (проникающие и не проникающие); послеоперационных ранах роговицы (после экстракции катаракты); кератитах различного генеза; воспалительных состояниях глаз. Действие препарата основано на противовоспалительных, ранозаживляющих, ангиопротекторных эффектах КВ в ЛС форме [20,29,30]. КВ обладает АО и противовирусным действием, снижает синтез лейкотриенов и патологически повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и способствует нормализации тканевой трофики. ЛС структура ЛФ обеспечивает растворимость и офтальмобиодоступность при инстилляциях в форме глазных капель. ЛФ хорошо переносится больными, не вызывает побочных эффектов и аллергических реакций. Препарат эффективен при лечении больных травматическими кератитами, при этом ускоряется время эпителизации, уменьшается длительность сохранения болевых ощущений по сравнению с больными контрольной группы. При применении препарата исчезновение субъективных и объективных жалоб пациентов наступает на 3-4 день после начала лечения. Применение ЛФ способствовало быстрой регрессии воспалительного процесса при комплексном лечении больных после экстракции катаракты с последующей имплантацией. Выявлена эффективность ЛФ в комплексном лечении дегенеративных заболеваний сетчатки. Применение ЛФ способствовало быстрой регрессии воспалительного процесса, повышению активности ферментов АО-ной защиты [53,54]. По нашему мнению, предлагаемый ЛС препарат, содержащий КВ включенный в ЛС, может быть использован для лечения и других заболеваний. Наше мнение основано на широком диапазоне действия КВ: антибактериальных, противовирусных, АО-ных, противовоспалительных и противоопухолевых свойствах данного флавоноида [13,29,31,32,36]. Липофлавоноид в кардиологии. Известно, что препараты КВ существенно уменьшает как гемодинамические нарушения, так и объем некротического повреждения при острой ишемии и реперфузии миокарда. Этот эффект обусловлен мембраностабилизирующим действием кверцетина, о чем свидетельствует резкое торможение дегградации мембранных ферментов в ишемизированном миокарде, а

также торможение активности липоксигеназ и неферментных прооксидантных реакций. Существует мнение, что важным фактором, определяющим кардиопротекторные свойства КВ является его способность повышать уровень оксида азота в тканях и эндотелии миокарда. Этот эффект был экспериментально доказан в опытах на культуре эндотелиоцитов пупочной вены человека и в экспериментах *in vivo* с прямым определением уровня оксида азота в миокарде и стенке сосудов кролика и при моделировании процессов ишемии/реперфузии миокарда у собак. Создание ЛФ как ЛС формы КВ позволило решить эту проблему. Эффективность ЛФ была показана при лечении острого инфаркта, нестабильной стенокардии, а также реперфузионных нарушений при тромболитической терапии. У экспериментальных животных на модели острого инфаркта внутривенное введение ЛФ приводило к стабилизации электрической активности сердца, улучшению коронарного кровообращения и уменьшению зоны некроза в два раза. Препарат оказывал выраженный противоаритмический эффект. По-видимому, терапевтический эффект ЛФ обусловлен комплексным действием компонентов препарата и его ЛС структурой: блокадой липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты за счет присутствия в препарате КВ, а также антигипоксическим, АО-ным и мембранопротекторным действием ЛС из ФХ. Установлена безопасность и отсутствие побочных реакций (аллергических, иммунотоксичных, местнораздражающего действия) при введении препарата. При исследовании ишемической болезни сердца установлено, что терапия ЛФ больных в течение 7 дней приводит к клиническому улучшению течения заболевания: уменьшению тяжести частоты приступов стенокардии, уменьшению объема необходимой поддерживающей терапии, в том числе, антигипертензивных препаратов. ЛФ обладает антиагрегатными, эндотелиопротекторными свойствами, улучшает реологические свойства крови и кровотоков в микрососудах. Проведены исследования эффективности ЛФ в комбинации с другим известным антигипоксантом – ацелизином в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности. Предметом исследования было изучение влияния приведенной комбинации на состояние энергетических ресурсов, активности ферментов энергетического метаболизма – лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы. Было показано, что использование ЛС формы КВ в комбинации с ацелизином позволяет на 7 сутки наблюдения существенно снижают в сыворотке крови и миокарде интенсивность процессов ПОЛ. Лечение позволяет предупредить снижение активности ферментов, таких как СОД и каталаза. Было установлено, что ЛФ обладает антирадикальными и АО-ыми свойствами. На основании проведенных исследований [2,15,17,26,44,47, 53,54,56] в клинике было рекомендовано применение ЛФ в комплексной терапии при остром инфаркте миокарда без патологического в комплексной терапии при остром инфаркте миокарда без патологического зубца Q и нестабильной стенокардии приводит к более быстрой положительной динамике активности МВ-фракции креатинфосфокиназы в сыворотке крови, препятствует повышению уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина-8, способствует электрической стабильности миокарда; при лечении стабильной стенокардии способствует уменьшению тяжести приступов стенокардии, снижению агрегации тромбоцитов, улучшению реологических показателей крови (снижению вязкости крови и агрегации эритроцитов) и микроциркуляции. Работы по исследованию эффективности применения ЛС препарата ЛФ при различных патологиях появляются постоянно. Только за последние три года появились сообщения об успешном применении ЛФ при лечении: кардиологических заболеваний, установлена возможность коррекции изменения цитокинового гомеостаза и диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией; диабетической ретинопатии – введение ЛФ приводит к

высокой эффективности лечения, что сопровождается уменьшением противовоспалительных цитокинов 1L-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  на 17,0% и 14,5 %, соответственно. При использовании терапии без ЛФ уменьшение цитокинов составляло: 1L-1 $\beta$  на 9,5% и TNF- $\alpha$  на 4,9 % [17]; моторной дисфункции желудка на фоне сахарного диабета 1 и 2 типов; снижения функции дыхательной системы. Особо хотелось бы отметить возможность регенерации нервной ткани: установлено, что при травмах периферических нервов при добавлении КВ в ЛС-форме увеличивается количество нервных волокон и активируется регенерация, что ускоряет прорастание и миелинизацию нервных волокон [48,50]. Опубликованы данные, подтверждающие возможность внутривенного использования ЛФ для лечения больных псориазом [34].

**Фламена-D - ЛС форма ДГКВ.** «Фламена-D» предназначен для восстановления свойств и защиты клеточных мембран клеток тканей, нормализации клеточного метаболизма, синтеза необходимых аминокислот, улучшения микроциркуляции крови и лимфы [11,28]. В состав комплекса входят наночастицы размером от 60 до 350 нанометров с проникающей способностью 1 мм в час, в том числе и в глубокие слои кожи. Продукт не содержит красителей, добавок и консервантов.

Действующими веществами ЛС являются: – ФХ (3,0 %) и ДГКВ-(0,4%). ФХ, входящий в состав ЛС удаляет избыточный холестерин из клеточных мембран; приводит к регенерации мембран; вытесняет из мембран токсические вещества; является строительным материалом для делящихся и растущих клеток; является источником биологически активных веществ (фосфора, холина, полиненасыщенных жирных кислот). В свою очередь ДГК, обладая АО-ным действием – тормозит процессы ПОЛ клеточных мембран с предупреждением появления свободных радикалов и преждевременное старение клеток; оказывает капилляропротекторное действие, улучшает микроциркуляцию крови, в т.ч. и в капиллярах; оказывает антиоксическое действие; нормализует биохимические реакции организма, подверженные свободнорадикальному воздействию, за счет блокады последнего [11].

Проведено [28] исследование действия ЛС формы ДГКВ на процесс регенерации кожи после термического ожога крыс. Животных распределили следующим образом: 1-я группа – термический ожог (контрольная группа) и 2-я группа – термический ожог (подопытная группа) с ежедневным 4-разовым смазыванием поверхности раны препаратом «Фламена D». При ожоговой травме в зоне поражения наблюдались первичные анатомические и функциональные изменения, реактивно-воспалительные процессы. В контрольной группе сразу после ожога область термического поражения имела четкие границы, было заметно начало формирования ожогового пузыря, на коже вокруг раны наблюдалось значительное покраснение. Через 72 часа наблюдалось увеличение травмированной поверхности в 1,2–1,3 раза с признаками воспаления и некроза [28]. В экспериментальной группе через 72 часа расширения поврежденной поверхности и увеличения паранекротической области не наблюдалось. Было отмечено формирование раневого струпа ровной формы, под его поверхностью наблюдалось равномерное заживление. Признаков воспаления авторы не обнаружили, площадь ожоговой области через 3 суток была уменьшена на 15 $\pm$ 3%. Гистологические исследования через различные интервалы времени после термического ожога показали, что, в контрольной группе животных (через 5 суток после ожога) четко наблюдалось разрушение эпидермиса и деструктивные процессы в дерме. При изучении срезов, полученных с животных, леченных «Фламена D» авторы под остатками некротической ткани обнаружили разрушенный участок эпидермиса, а рядом – прилегающий участок с признаками регенерации, на котором были видны все составляющие его слои. Под эпидермисом в дермальном слое были видны хаотически расположенные

фибробластоподобные клетки. Наблюдалось увеличение количества пролиферирующих клеток как в базальном слое эпидермиса, так и на незначительном удалении от границ повреждения в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Через 10 суток в контрольной группе авторы продолжали наблюдать деструктивные участки кожи в районе термического ожога: был разрушен эпидермис, повреждены волосяные фолликулы, сальные железы и прилежащие соединительные ткани. В экспериментальной группе после регулярной обработки раны «Фламена D» через 10 и 15 суток после ожога была видна демаркационная линия между разрушенными и регенерирующими слоями, была отмечена активация клеток базального слоя. В дермальном слое были четко видны клетки в разных фазах митоза. В контрольной группе через 15 суток после ожога были отмечены деградиция волосяных фолликулов и нарушение строения подлежащих слоев дермы, а в экспериментальной же группе в области регенерирующего эпидермиса было отмечено формирование новых волосяных фолликулов, намного лучше сохранена и способна к восстановлению структура сальных желез. На основании полученных данных, авторы приходят к выводу о том, что препарат «Фламена D» является эффективным средством для местного лечения ран после термического ожога.

**α-токоферол (витамин E) в ЛС форме.** α-Т блокирует участие O<sub>2</sub> в окислении полиненасыщенных жирных кислот, проявляет высокое АО-ное действие, принимает участие в процессах фосфорилирования. Поддерживает нормальную функцию половых желез, улучшает репродуктивные процессы. Тормозит синтез холестерина, снижает потребность миокарда в O<sub>2</sub>, улучшают кровоснабжение тканей, в том числе и миокарда, предупреждает повышение проницаемости и ломкости капилляров и т.д.

Рассмотрим некоторые примеры использования α-Т в ЛС препаратах.

**Липоферол (ЛПФ)** – ЛС препарат α-Т для внутривенного введения. α-Т обладает АО свойствами, т.е. защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. α-Т может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с ФЛ биологических мембран. Имеются данные, что *in vitro* α-Т снижает продукцию простагландина и уменьшает агрегацию тромбоцитов [35].

В состав препарата входят ФЛ сои, α-Т, сорбит-фосфатный буфер [35]. Препарат ЛПФ находится на стадии клинического изучения. ЛПФ рекомендовано применять: при ожоговом шоке, шокогенной травме, токсемиях различного происхождения, токсических и инфекционных гепатитах. ЛПФ обладает АО-ым и мембраностабилизирующим действием: АО действие обусловлено наличием в составе препарата α-Т, усилено благодаря его ЛС форме и проявляется в предупреждении развития ПОЛ, инактивации свободнорадикального окисления, увеличении доставки O<sub>2</sub> к органам и тканям; мембраностабилизирующее действие ЛПФ обусловлено наличием в его составе ФЛ, которые способствуют предупреждению развития нарушений, ускорению восстановления нарушенной структуры и функции клеточных мембран и органелл, обеспечивая гепатопротекторное действие. Также ЛПФ способствует стабилизации мембран эритроцитов и уменьшению агрегационных свойств тромбоцитов, улучшая, тем самым, реологию крови. По данным авторов, ЛПФ безвреден, нетоксичен, не вызывает аллергических реакций и не накапливается в организме вследствие полного метаболизма [35].

Нами были изучены свойства ЛС, содержащих ГАО – α-Т. В липидное масло включали α-Т в соотношении 1:10 и 1:20 к основному компоненту – ФХ. ЛС получали методом экструзии. Полученные образцы ЛС подвергали стерилизующей фильтрации, замораживанию и лиофилизации. Соотношение ФХ к криопротектору - лактозе составляло 1:2. Нами установлено, что включение α-Т составляло 100 % для

соотношения 1:20 и 60 % для соотношения 1:10 после регидратации образцов в воде для инъекций. Размер основной массы наночастиц (до 95 %) до лиофилизации составлял – от 25 до 100 нм, после регидратации частицы были несколько крупнее: максимальный размер ЛС не превышал 100 нм. В то же время, размер более мелких ЛС был несколько больше: до лиофилизации наночастицы с размером 25-35 нм были представлены в количестве 20, 53 %, а после лиофилизации частиц с указанным размером сократился до 10,87 %; до лиофилизации частицы 40-100 нм - 66,0%, после лиофилизации – 80,78 %. Диспергирование сухих образцов происходит с восстановлением исходных наноразмерных ЛС. Обращает на себя факт того, что размеры наночастиц в образцах с различным содержанием  $\alpha$ -Т не отличаются. Необходимо отметить, что стерилизующая фильтрация, помимо основной задачи – освобождения от бактериальной контаминации, приводила к стандартизации и стабилизации ЛС. Включение активной фармацевтической субстанции в бислой ЛС является весьма перспективным. По сравнению с инкапсулированием в водный объем наночастиц, включение в бислой позволяет улучшить фармакологические свойства системы доставки в целом, благодаря уменьшению потерь лекарства как в кровотоке, так и при взаимодействии ЛС с клеткой.

В настоящее время проводятся исследования, направленные на создание лекарственных препаратов для офтальмологии, например, глазных капель на основе ЛС. ЛС были получены на основе синтетических ФЛ: дипальмитоилФХ и диолеоилФХ в массовом соотношении 7:3. В состав ЛС был введен  $\alpha$ -Т. Авторами была получена модель галактозной катаракты. ЛС препарат, содержащий  $\alpha$ -Т закапывали два раза в день. Обнаружено, что местное закапывание замедляет прогрессирование катаракты, причем, по мнению авторов, в основном, благодаря АНТ действию  $\alpha$ -Т, который содержался в ЛС [70].

$\alpha$ -Т также влияет на синтез коэнзима Q10 (Q10). У крыс, получавших рацион с недостаточным содержанием токоферолов, снижалось количество коэнзима Q10 в тканях, особенно в печени. Введение в рацион животных  $\alpha$ -Т полностью восстанавливало это содержание. По мнению авторов, влияние  $\alpha$ -Т на процессы восстановления и окисления в организме опосредовано его действием на Q10. Известен коммерческий препарат  $\alpha$ -Т для применения per os - Liposomal vitamin E - по 150 мл во флаконе.

**Коэнзим Q10 (убихинон) в липосомальной форме.** В организме основная роль коэнзима Q10 (Q10) – это перенос электронов, благодаря своей гидрофильности, через мембрану митохондрий. Q10 участвует в процессах синтеза энергии в организме, а также в качестве кофермента в окислительно-восстановительных реакциях. По большей части Q10 влияет на липидный обмен, нормализуя, как общий уровень холестерина, так и соотношение холестеринных фракций. Q10 играет также важную роль в процессе сокращения сердечной мышцы и работе скелетной мускулатуры. Кофермент Q10 принимает участие в реакциях окислительного фосфорилирования, является компонентом цепи переноса электронов в митохондриях. Кофермент Q10 является компонентом цепи переноса электронов, принимает участие в переносе электронов с NADH-дегидрогеназного комплекса (комплекс I) и сукцинатдегидрогеназного комплекса (II) на комплекс III, и, таким образом, участвует в синтезе АТФ. Также кофермент Q10 является антиоксидантом и, в отличие от других антиоксидантов, регенерируется организмом. Кроме того, кофермент Q восстанавливает АО активность —  $\alpha$ -токоферола.

Известен эффект Q10 при применении *in vivo* в качестве АНТ в лечебных и косметических целях. Однако биодоступность свободного Q10 при местном применении крайне низкая. Для повышения биодоступности гидрофобного соединения оправданным является включение его в наночастицы. Q10 было предложено инкапсулировать в ЛС,

состоящие из ФХ сои и  $\alpha$ -Т. Размер полученных ЛС - не более 200 нм и был представлен в узком интервале распределения. Инкапсуляция Q10 в ЛС достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивало его накопление в коже крыс по крайней мере в два раза, по сравнению со свободной формой коэнзима. Данные исследования демонстрируют перспективность применения ЛС формы эндогенного клеточного АНТ коэнзима-Q10 для применения в дерматологии и косметологии [68].

Рядом авторов проведено исследование Q10 [75] на кроликах с острым экспериментальным инфарктом миокарда. Животным вводили интактные ЛС и ЛС с включенным в них Q10. Оба препарата были введены с помощью внутрикороной инфузии. Общий размер пораженной зоны сердца у всех животных составлял около 20 % массы сердечной мышцы. После проведения лечения получены следующие результаты: необратимое повреждение у животных, получавших Q10 в ЛС составляло около 30 % от общей площади поражения сердца; необратимое повреждение у животных, получавших интактные ЛС составляло около 60 % от общей площади поражения сердца. Авторы пришли к выводу, что введение ЛС формы Q10 эффективно защищает сердечную мышцу кроликов, поврежденную инфарктом за счет повышения внутриклеточной доставки Q10 в гипоксические кардиоциты. Это подтверждается значительным снижением доли необратимо поврежденного сердца в общей зоне риска. Полученные данные подтверждают возможность ЛС коэнзима Q10 служить эффективным экзогенным источником Q10 *in vivo* для защиты клеток сердца при инфаркте миокарда.

В течение последних лет в офтальмологии проводятся исследования, направленные на создание лекарственных препаратов, например, глазных капель на основе ЛС [66]. Представляет интерес работа авторов [77], посвященная лечению катаракты ЛС, в состав которых входит Q10 и покрытых триметил хитозаном. Катаракту у лабораторных животных индуцировали при использовании селенита. Антикатарактный эффект оценивали по морфологическому исследованию и анализу биохимических изменений. Установлено, что ЛС, покрытые триметил хитозаном высокой молекулярной массы удерживались в ткани глаза почти в 4,8 раза дольше. ЛС препарат с Q10 проявлял высокий эффект против катаракты при 53 % помутнении хрусталика. Активность СОД и восстановленного глутатиона была значительно выше в группе леченной ЛС коэнзимом -Q10 по сравнению с не леченным контролем [77].

Исследования в США (университет в Техасе) показали, что 75 % всех пациентов с заболеваниями сердца обнаруживается существенное снижение содержание в тканях организма Q10. В Дании проведены исследования больных раком молочной железы (32 человека). В этом исследовании изучена эффективность Q10 в качестве дополнительной терапии. В результате все пациенты, принимавшие Q10, сообщали, что они использовали меньше обезболивающих и не теряли вес во время химиотерапии. Кроме того, у 6 пациентов выявлены признаки полной ремиссии, которые не были предусмотрены у онкологов. Q10 можно включать в состав ЛС вместе с другими АО. При этом Q10 будет способен регенерировать  $\alpha$ -Т, что позволит использовать этот ГАО в меньшей концентрации.

За последнее время опубликованы результаты исследований по получению ЛС различного состава, содержащих Q10 и методов их анализа. В зависимости от состава ЛС их размер варьировал от 50 нм до 80 нм. Степень включения Q10 в ЛС составляла от 82,28 % до 95 %. В состав ЛС входили: соевый ФХ и холестерин в различных соотношениях. Соотношение ФХ : Q10 от 2,5 : 1 до 10:1 [67, 76].

Нами были изучены свойства ЛС, содержащих ГАО – Q10. В липидное масло включали Q10 в соотношении 1:10 и 1:20 к основному компоненту – ФХ. В эмульсии, полученной методом экструзии, содержался 1 мг/мл и 0,5 мг/мл, соответственно.

Полученные образцы ЛС подвергали стерилизующей фильтрации, замораживанию и лиофилизации. Соотношение ФХ к криопротектору - лактозе составляло 1:2. Нами установлено, что включение Q10 составляло 95-98 % для соотношения 1:20 (0,48 мг/мл) и 64 % для соотношения 1:10 (0,64 мг/мл) после регидратации образцов в воде для инъекций. До лиофилизации распределение частиц по размерам следующее: для 0,48 мг/мл – 42 – 100 нм – 36,7%, 100 -220 нм – 53,63% ; для 0,64 мг/мл – 150- 180 нм – 31,12 %, 220 – 320 нм – 65,97%. После регидратации лиофилизированных образцов распределение частиц по размерам следующее: для 0,48 мг/мл – 34 –100 нм – 80,91 %, 100 -146 нм – 15,77 %; для 0,64 мг/мл – 12 - 42 нм – 99,97 %. Обращает на себя внимание факт того, что диспергирование сухих образцов происходит с восстановлением исходных наноразмерных ЛС т.е. частицы сохранены в наноразмерах. Неожиданным для нас явилось снижение размеров частиц с Q10, особенно при концентрации 0,64 мг/мл. Последний факт требует проведения дополнительных исследований.

Обращает на себя факт того, что размеры наночастиц в образцах с различным содержанием витамина Q10 отличаются. Необходимо отметить, что стерилизующая фильтрация, помимо основной задачи – освобождения от бактериальной контаминации, приводила к стандартизации и стабилизации ЛС. Включение активной фармацевтической субстанции Q10 в бислой ЛС является весьма перспективным.

В настоящее время существует два коммерческих ЛС препарата, содержащих Q10: LiQsorb<sup>R</sup> Drops (liposomal CoQ10), зарегистрированный в октябре 2005 года (США) и Liposomal Q10 - для применения *per os* (Liposomal curcumin, эмульсия по 150 мл во флаконе).

**Куркумин (КМ) в ЛС форме** – основной куркуминоид, входящий в состав корня куркумы. КМ является полифенолом, оранжево-желтые кристаллы не растворимые в воде, но легко растворимы в спирте. КМ - биофлавоноид обладает высокой АО-ной и противовоспалительной активностью. Постоянное употребление КМ уменьшает концентрацию холестерина в крови, предотвращает окисление липидов крови, подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на сосудистой стенке, снижает развитие катаракты. Описана противоопухолевая активность КМ. Последние годы появляются работы о изучении фармакологической активности КМ, в том числе, и в составе ЛС.

Исследователи из Мичиганского Университета установили, что КМ, найденный в специи куркума оказывается эффективным средством для предотвращения болезни Паркинсона. Первым шагом к возникновению этой болезни, является слияние  $\alpha$ -синуклеина, состоящего из 140 аминокислот. КМ может помочь предотвратить слияние белка, прочно связываясь с  $\alpha$ -синуклеином, тем самым, ускоряя его движение, препятствует слипанию [57,58]. Предполагают, что образование телец Леви связано с патологической агрегацией  $\alpha$ -синуклеина, обусловленной нарушениями его метаболической деградации в клетке, расстройством аксомального транспорта. Тельца Леви обнаружены при болезнях Паркинсона и Альцгеймера. Необходимо отметить, что КМ практически не проникает через ГЭБ. Лекарственный препарат созданный на основе КМ, одного из компонентов желтого карри позволяет больным с инсультом быстрее восстановить здоровье – утверждают американские ученые после успешного завершения экспериментов на лабораторных животных, у которых препарат уменьшает последствия паралича и улучшение движения. В ходе эксперимента в лаборатории была создана модель воспаления сухожилия (тенденита). Выяснилось, что КМ способен снижать активность интерлейкиновых ключевых медиаторов воспаления. Это вещество не вызывает столь сильных нежелательных реакций организма как нестероидные противовоспалительные препараты или инъекции стероидов.

Трудность применения КМ прежде всего связана с его гидрофобностью, что в свою очередь снижает его проникновение в клетки организма. Существенно изменяет положение, возможность включения КМ в ЛС или полимерные наночастицы. Takahashi M. сообщил, что КМ в ЛС из природного ФХ в виде пищевой добавки позволяет в 4 раза увеличить проникновение КМ в ткани организма лабораторных животных. При этом снижается накопление  $\beta$ -амилоидов в мозге. По мнению исследователей, препарат обладает противораковым и АО эффектом. Обнаружено влияние ЛС препарата на модели болезни Альцгеймера, инфаркта миокарда и инсульта [74]. Размер таких ЛС составлял около 260 нм, включение КМ в бислой - 68 %. Результаты показали, что содержание ЛС-КМ в крови (320 мкг/л) также 5 раз превышало его количество в крови животных, получавших свободную форму КМ (65 мкг/л).

В Университете Джонса Хопкинса (США) созданы полимерные наночастицы, способные преодолевать выработанную злокачественными опухолями устойчивость к традиционному противораковому препарату антрациклиновому антибиотику доксорубину. В состав этих наночастиц кроме доксорубина был введен КМ. Использование наночастиц позволяет защитить сердечную мышцу от побочного действия, вызванного токсическим действием самого доксорубина и ограничивающих возможности химиотерапии антибиотиком, даже, если устойчивость к доксорубину не возникла. В лабораторных экспериментах на крысах было показано значительное снижение токсичности доксорубина с КМ в наночастицах [61].

Существуют данные о эффективном лечении опухолевых заболеваний (снижение ангиогенеза и регрессия опухоли поджелудочной железы в модельных экспериментах) при использовании ЛС формы КМ [60]. В настоящее время уже предложены ЛС коммерческие препараты для применения *per os*. (Liposomal curcumin, эмульсия по 150 мл во флаконе). Необходимо отметить, что в настоящее время интенсивно проводятся фармакологические исследования различных форм КМ, обладающих терапевтическим эффектом и выраженным АО-ным действием [71, 73].

В заключение хотелось бы отметить, что получение ЛС форм лекарственных препаратов, содержащих гидрофобные АНТ соединения весьма перспективны. По нашему мнению, сегодня созданию и клиническому применению природных АО в ЛС форме уделяется недостаточное внимание, их роль недооценена. ЛС формы ГАО обладают несомненными преимуществами: ЛС создают водорастворимую форму ГАО веществ, позволяют влиять на процессы ПОЛ в клетке, стабилизируют ФЛ в ЛС мембране и снижают их окисление. Мы остановились на нескольких примерах, которые позволили нам представить роль этих оригинальных лекарственных препаратов. Эти соединения обладая выраженным АО-ным действием, проявляют мембранопротекторные свойства, что в свою очередь позволяет рассматриваемым ЛС препаратам быть незаменимыми в кардиологии, гепатологии, дерматологии, неврологии и других направлениях медицины. Полученные нами данные по включению ГАО ( $\alpha$ -токоферол и коензим Q10) в липосомы демонстрируют возможность получения ЛС антиоксидантных препаратов с высоким включением гидрофобных соединений в бислой искусственной биологической мембраны.

**Список литературы:** 1. Акімова І. К. Ліпін у комплексному лікуванні вагітних жінок з пізнім гестозом / І. К. Акімова, І. Т. Говоруха, О. В. Стефанов, О. Д. Якубенко // Ліки. – 1995. – №5. – С. 39-43. 2. Антипова С. В. Опыт применения Липофлавона для предупреждения развития кардиологических осложнений у больных операбельным раком молочной железы, получавших лечение антрациклинами / С. В. Антипова, А. В. Шенюков, О. Д. Рябцева // Проблемы сучасної медичної науки та освіти.– 2009. – № 2. - С. 44-46. 3. Бабай О. Н. Эффективность применения «Липина» в комплексном лечении генерализованного пародонта / О. Н. Бабай, А. Ф. Зубкова, Ю. М. Краснопольский // Стоматология.– 2003.– Т. 61. № 5. – С. 34-35. 4. Белоус О. Б.

Гипоксический синдром при железо-дефицитных анемиях у беременных и его коррекция с использованием фосфатидилхолиновых липосом / *О. Б. Белоус* – 2003. Авт. канд. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук - 24 С. **5.** *Безкаравайный Б. А.* Препараты природного фосфатидилхолина: перспективы и применение в педиатрии / *Б. А. Безкаравайный, М. И. Когутницкая.* – Журнал Здоровье ребенка. 2007. Том 6. № 9. – С. 26-31. **6.** *Григорьева А. С.* Оптимизация фарматерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВС. / *А. С. Григорьева* - Микроэлементы в медицине. –2001. –Т. 2. № 1. – С. 17-22. **7.** *Григорьева Г. С.* Спосіб отримання ліпосомального гепатопротекторного засобу / *Г. С. Григорьева, Н. Ф. Конахович, О. В. Стефанов, М. Б. Рябушев, Ю. М. Краснополяський, Ю. П. Теміров* // Патент України № 46528. 2003. **8.** *Дроговоз С. М.* Актуальные проблемы фармакологов Украины при поиске новых гепатопротекторов // *С. М. Дроговоз* Перспективы создания синтетических гепатопротекторов в Украине: Матер. республ. науч. – практич. конф. – Харьков, 1993. – С.7-8. **9.** *Дроговоз С. М.* Современные подходы к терапии заболеваний гепатобилиарной системы / *С. М. Дроговоз, Е. Г. Щекина, А. Ушакова* // Провизор.– 2008.– № 8. – С. 27-34. **10.** *Дудниченко А. С.* Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике / *А. С. Дудниченко, Ю. М. Краснополяський, В. И. Швец* // Харьков: РА-Каравелла, 2001. – 143 с. **11.** *Жердев В. П.* Сравнительная фармакокинетика дигидрокверцетина у крыс после введения внутрь в виде субстанции и липосомального препарата Фламена D / *В. П. Жердев, Г. Б. Кольванов, А. А. Литвин, А. К. Сариев и др.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, №1. – С. 23-25. **12.** *Зубаренко О. В.* Застосування Ліпіну при гострих захворюваннях нижніх дихальних шляхів у дітей. / *О. В. Зубаренко, Л. Г. Кравченко, Н. Г. Лотин, О. М. Ніколайчук, Г. Д. Чухрій* // Педіатрія, акушерство та гінекологія.– 2004.– № 3. – С. 68-69. **13.** *Иванова Н. В.* Применение модифицированного способа лечения диабетической ретинопатии / *Н. В. Иванова, Н. А. Ярошева.* – Таврический медико-биологический вестник.– 2010.– Т. 13. № 1. – С. 72-78. **14.** *Кешичян Е. С.* Применение препарата Липин для коррекции газообмена в легких у новорожденных детей, перенесших продленную искусственную вентиляцию легких / *Е. С. Кешичян, Ю. М. Краснополяський, Е. П. Титова, Л. Г. Нисан* - 2-й Российский Национальный конгресс "Человек и лекарство" 1995. Москва - С. 162-163. **15.** *Кириченко С. В.* Кверцетин-вмісні ліпосоми відновляють функціональну активність каналів у гладеньких міоцитах аорти опромінених щурів / *С. В. Кириченко, С. М. Тишкін, А. І. Соловйов* // Фармакологія та лікарська токсикологія. 2008.– № 1-3. – С. 48 - 52. **16.** *Ковалев В. Б.* Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина / *В. Б. Ковалев, В. В. Ковган, Е. Ю. Колчина* // Український медичний альманах.– 1999.– Т. 2. № 4. – С. 176-184. **17.** *Кожанова Т. А.* Возможности коррекции изменении цитокинового гомеостаза и диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией / *Т. А. Кожанова.* – Таврический медико-биологический вестник.– 2010.– Т. 13. № 3. – С. 117-122. **18.** *Краснополяський Ю. М.* Липидная технологическая платформа для создания новых лекарственных форм и транспорта фармацевтических субстанций / *Ю. М. Краснополяський, А. Е. Степанов, В.И. Швец* // Биофармацевтический журнал. – 2011.– Том 3. № 2.– С. 10–18. **19.** *Краснополяський Ю. М.* Получение комплексного препарата липосом. / *Ю. М. Краснополяський, А. С. Григорьева, Н. Ф. Конахович, В. И. Швец* -Материалы конгресса. Часть 1. 2011. «Биотехнология: состояние и перспективы развития» VI Московский международный конгресс. С. 411-414. **20.** *Краснополяський Ю. М.* Фармацевтическая биотехнология: бионанотехнология в фармации и медицине. / *Ю. М. Краснополяський, А. С. Дудниченко, В. И. Швец* // Харьков: Издательский центр НТУ «ХПИ», 2011.–227 с. **21.** *Крутикова М. С.* Влияние фосфатидилхолиновых липосом на показатели окислительной модификации белков при гипоксии у больных циррозом печени / *М. С. Крутикова* – Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.– 2011. –Т. 1. № 2. – С. 41-43. **22.** *Кукурудз Н. І.* Стан процесів вільнорадикального окислення ліпідів у хворих на генералізований пародонтит та їх корекція амізоном у поєднанні з ліпофлавоном / *Н. І. Кукурудз, В. І. Горелюк.* – Медична хімія.– 2006.– Т.8. № 4. – С. 74-78. **23.** *Кундиев Ю. И.* Влияние металлолипосом на структурно-функциональное состояние клеток *in vitro* и *in vivo* / *Ю. И. Кундиев, А. С. Григорьева, Л. Н. Горбань, А. А. Волобоева, А. В. Стефанов* - Доклады Академии Наук Украины, 1994.– №4. – С.154-159. **24.** *Лігоненко О. В.* Динаміка цитологічних змін експериментальних гнійних ран при використанні в комплексному лікуванні естрогенів та

ліпосом / *О. В. Лігоненко, І. І Дігтяр.* - Український журнал хірургії.- 2008.- № 2. - С. 85-88. **25.** *Лимарин В. А.* Влияние фосфатидилхолиновых липосом (Липина) на липополисахарид-индуцированную лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов с сочетанным течением ХОЗЛ и анемического синдрома у лиц, перенесших туберкулез легких / *В. А. Лимарин, М. Н. Гришин* - Таврический медико-биологический вестник.- 2011.- Т. 14. № 1. - С. 92-96. **26.** *Максютина Н. П.* Використання нових лікарських форм кверцетина при ішемічних та радіційних ушкодженнях / *Н. П. Максютина, О. О. Мойбенко, О. М. Пархомко та ін.* // Методичні рекомендації.- Київ.- 2006. - 13 с. **27.** *Мухин И. В.* Мембранопротективные свойства липосомальных препаратов при коморбидной ренопульмональной патологии / *И. В. Мухин, И. Н. Родин* - «Питання експериментальної та клінічної медицини». Збірник статей.- 2009.- Т. 2. випуск 13. - С. 63-67. **28.** *Наумов А. А.* Благотворное действие липосомальной формы дигидрокверцетина на процесс регенерации кожи после термического ожога / *А. А.Наумов, М. М. Поцелуева* - Цитология. - 2010. - Т. 52, № 4. - С. 311-316. **29.** *Нечепай Ж. А.* Роль расстройств углеводного обмена в прогрессировании моторной дисфункции желудка на фоне сахарного диабета 1 и 2 типов в динамике лечения Липофлавона и Ребамипида. Клиническая и эксперимент. патология.- 2009.- Т. 8. № 3. - С. 67-69. **30.** *Пасечникова Н. В.* Предварительная оценка противовоспалительного действия препарата «Липофлавон» у пациентов после экстракапсулярной экстракции катаракты. / *Н. В. Пасечникова, Р. А. Горикова, Т. Б. Гайдамака* // Офтальмологический журнал.- 2005.- № 3. - С. 23-25. **31.** *Пасечникова Н. В.* Клинико-биохимическое обоснование применения препарата «Липофлавон» у больных возрастной катарактой после операции экстракции катаракты и имплантации продуктов перекисного окисления / *Н.В. Пасечникова, Р. А. Горикова.* - Украинский мед. альманах.- 2006.- Т. 9. № 1. - С. 219-221. **32.** *Петруня А. М.* Эффект применения глазных капель и инъекционной формы препарата Липофлавон у больных непролиферативной диабетической ретинопатией / *А. М. Петруня, А. В. Спектор.* - Офтальмологический журнал.- 2007.- № 2. - С. 36-39. **33.** *Полуян Л. В.* Металлолипосомальная коррекция клинико-биохимических и иммунологических показателей в комплексном лечении больных с острым сальпингофоритом. /*Л. В. Полуян* - Автореф. Дис. на соик. уч. степ. к. мед. наук. Харьков. 2003. - 23 с. **34.** *Притуло О. А.* Клиническая эффективность использования Липофлавона для коррекции цитокинового дисбаланса у больных псориазом / *О. А. Притуло, Кауд Дия.* - Дерматология, косметология, сексопатология.- 2008.- № 1-2. - С. 57-59. **35.** Российский НИИ гематологии и трансфузии [Электронный ресурс] : Липоферол - липосомальный препарат антиоксидантного действия для внутривенного введения. - Санкт-Петербург, [199-?] . - Режим доступа <http://www.bloodscience.ru/cgi-bin/generator.pl?id=4.14> свободный. — Загл. с экрана. **36.** *Спектор А. В.* Применение Липофлавона и иммунофана в комплексной терапии больных непролиферативной диабетической ретинопатии и их влияние на показатели местного иммунитета глаз. - Украинский медицинский альманах.- 2008.- Т.11. № 6. - С. 161. **37.** *Степанова Н. М.* Застосування фосфоліпідів, модифікованих методом ліпосомальної технології, в лікуванні хворих з хронічною нирковою недостатністю. Лікарська справа.- 2003.- № 7. - С. 74-76. **38.** *Стефанов А. В.* Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии. / *А. В. Стефанов, В. П. Помаров, Д. А. Минсеймик и др.* Вестник АМН СССР 1991.- № 6 - С.47-51. **39.** *Стефанов А. В.* Спосіб одержання ліпосомального препарату /*А. В. Стефанов, Ю. П. Теміров, Ю. М. Краснопольський* // Патент України 1995. № 5654. **40.** *Стефанов А. В.* Спосіб отримання ліпосомального засобу, що містить кверцетин / *А. В. Стефанов, Г. С. Григорьева, А. І. Соловьев, Н. В. Пасечникова, А. С. Хромов, Н. Ф. Конахович, Ю. М. Краснопольський* // Патент України, 2006; № 76393. **41.** *Стефанов О. В.* Фармакокінетика Ліпіну при інтрахеальному введенні / *О. В. Стефанов, В. О. Юхимець, С. О. Бригинський* // Ліки.- 1995.- № 5.- С. 29-34. **42.** *Торгало Є. О.* Вплив кверцетину та ліпофлаону на ферменти антиоксидантного захисту при цереброваскулярній патології (геморагічному інсульті) / *Є. О. Торгало, Я. Б. Раєцька, Т. П. Гарник, Л. І. Остапченко* // Фітотерапія: Науково-практичний часопис. - 2010. -№ 1. - С. 19-22. **43.** *Торгало Є. О.* Особливості процесів вільнорадикального окислення ліпідів за умов експериментального геморагічного інсульту, а також вивчення дії антиоксидантних препаратів / *Є. О. Торгало, Я. Б. Раєцька, О. В. Богданова, Л. І. Остапченко, О. В. Дробінська* // Проблеми сучасної медичної

науки та освіти.– 2009.– № 2. – С. 155-158. **44.** *Третьякова О. С.* Кардиопротекторные возможности липосом в терапии гипоксически поврежденного миокарда новорожденных / *О. С. Третьякова, И. В. Заднипрянский.* – Перинатология и педиатрия.– 2011.– Т.46. № 2.– С.122 – 126. **45.** *Фарук И.* Применение Липофлавона в офтальмологической практике / *И. Фарук.* – Офтальмологический журнал.– 2007.– № 3. – С. 77-79. **46.** *Фролов В. М.* Ефективність нового українського препарату Ліоліву в лікуванні хворих на хронічні гепатити / *В. М. Фролов, В. В. Харченко, А. С. Григор'єва* // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. пр. — К.; Луганськ; Х., 2001.– №1, Т. 33.– С. 254-264. **47.** *Харченко В. В.* Динаміка простагландинів (E2 та F2a) у крові хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з гіпертонічною хворобою, при застосуванні Липофлавона та цитраглініну / *В. В. Харченко.* – Укр. медичний альманах.– 2009.– Т.12. № 5. – С. 196-199. **48.** *Храпай Е. В.* Липофлавон підвищує регенерацію нервних волокон в умовах експериментальної моделі травми периферического нерва / *Е. В. Храпай.* – Актуальні проблеми сучасної медицини.– 2010.– Т. 10. № 1. – С. 116-119. **49.** *Хромов О. С.* Використання лецитинових ліпосом для попередження порушень серцевої діяльності при розвитку гнійної інфекції / *О. С. Хромов, О. В. Стефанов, А. В. Жукова, Л. Б. Доломан* // Ліки.– 1995.– № 5. - С. 35-38. **50.** *Чайковский Ю. Б.* Восстановительная фармакотерапия травмы периферического нерва в эксперименте / *Е. В. Храпай.* Клінічна анатомія та оперативна хірургія.– 2010.– Т. 9. № 4. – С. 6-11. **51.** *Шахмаев А.Е.* Липосомальные наночастицы как носители лекарственных препаратов / *А. Е. Шахмаев, И. В. Волчик, Ю. М. Краснопольский, В. И. Швец* // Фармаком.– 2011.– № 3.– С. 88-95. **52.** *Шахмаев А. Е.* Исследование влияния технологических параметров на свойства липосомальных наночастиц / *А. Е. Шахмаев, Д. С. Бида, И. В. Волчик, Ю. М., В. И. Швец* - Фармаком. 2012. № 1 / 2. - С.82-87. **53.** *Шеремета Л. М.* Вплив ліпосомального кверцетину на активність ПОЛ та систему антиоксидантного захисту при алкогольному гепатиті в експерименті / *Л. М. Шеремета.*– Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т. 14, №2. – С. 80-82 **54.** *Шеремета Л. М.* Фармакотерапевтична ефективність ліпосомальних препаратів при патологічних станах оксидативного генезу. / *Л. М. Шеремета* - Автореф. дис. док. мед. наук: Київ, 2009. – 35 с. **55.** *Шупер В. А.* Эффективность применения препарата Лиолив в комплексной терапии хронических гепатитов различной этиологии / *В. А. Шупер, С. В. Шупер, Н. Б. Рыкова, Ю. И. Вагина, Д. А. Некрасова, И. А. Лавринчук* // Украинский медицинский альманах. – 2008. – Т. 11. №6. – С. 194-197. **56.** *Щетинина Т. А* Оценка эффективности применения Липофлавона для предупреждения развития кардиологических осложнений у больных операбельным раком молочной железы, получающих лечение антрациклинами / *Т. А. Щетинина, А. В. Шепиль.* – Украинский медицинский альманах.– 2008.– Т. 11. № 5. – С. 207-208. **57.** *Ahmad B., Chen Y., Lapidus L.J.* Aggregation on of  $\alpha$ -synuclein is Kinetically controlled by intramolecular diffusion. Proc. Nat. Acad. Sci USA. 2012. 109 (7). P. 2336-2341. **58.** *Ahmad B., Lapidus L. J.* Curcumin prevents aggregation in  $\alpha$ -synuclein by increasing reconfiguration rate. J. Biol. Chem. 2012. 287 (12). P. 9193-9199. **59.** *Alexopolou E.* Preparation and Characterization of lyophilized liposomes with incorporated Quercetin / *E. Alexopolou, A. Georgopoulos, K. A. Kagkadis, C. J. Demetzos* // J. of Liposome Research.– 2006.– V. 16. N. 1-2. – P. 17-25. **60.** *Braiteh Li. L., Kurzrock R.* Liposome – encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling and angiogenesis. // Cancer.– 2005.– 104 (6).– P. 1322-1331. **61.** *Bisht S.* Polymeric nanoparticle – encapsulated curcumin (nanocurcumin): a novel strategy for human cancer therapy / *S. Bisht, G. Feldmann, S. Soni, R. Ravi, C. Karikar* // Journal of Nanobiotechnology.– 2007.– V. 11. – P. 1551-1601. **62.** *Goniotaki M.* Encapsulation of naturally occurring flavonoides into liposomes: Physicochemical properties and biological activity against human cancer cell lines / *M. Goniotaki, H. Hatziantoniou, K. Dimas, M. Wagner, C. Demetzos* // J. Pharmacol.– 2004.– V. 56. N. 10. – P. 1217-1224. **63.** *Grigoryeva G. S.* Physical-chemical grounds of the membrane tropic factors in mechanism of the liposomal medicines action / *G. S. Grigoryeva, A. V. Stefanov, N. F. Konakhoych, Yu. M. Krasnopolsky, N. V. Pasechnikova* // International liposome society “Progress in drug and vaccine delivery” 2005. London. - P. 50-54. **64.** *Grigoryeva G. S.* Liposomal formulation for application on ophthalmology / *G. S. Grigoryeva, A. V. Stefanov, N. F. Konakhoych, Yu. M. Krasnopolsky, N. V. Pasechnikova* // International liposome society “Progress in drug and vaccine delivery” 2006. London. - P. 38-39. **65.** *Grygorieva A. S.* Real Nanopharmacology:

Liposomic medicines in clinic / G. S. Grigoryeva, N. F. Konakhoych, Yu. M. Krasnopolsky // International Liposome Society. Liposome Advances: Progress in drug and Vaccine Delivery. London. 2009. - P. 70-71. **66.** Ebrahim Sh. Application of liposomes in ophthalmology / Sh. Ebrahim, G. Peyman, P. J. Lee // Survey of ophthalmology.– 2005.– V. 50. N. 2. – P. 167-181. **67.** Fei X. Preparation of coenzyme Q 10 liposomes using supercritical anti-solvent technique / X. Fei, J. Heyang, Z. Yaping, G. Xinqia // J. of Microencapsulation.– 2012.– V. 29. N.1. – P. 21-29. **68.** Lee W. Ch. Preparation and characterization of liposomal coenzyme Q10 for in vivo topical application / W. Ch. Lee, T. H. Tsai // International journal of pharmaceutics.– 2010.– V. 395. –P. 78-83. **69.** Mesmer A. H. Use of Liposome solution for enhancing the activity and or reducing the to toxicity of drugs. / A. H. Mesmer, A. Scheller, J. P. Temirov, J. M. Krasnopolski, O. V. Stefanow // Eur. Patent. 1998. N. 011621. **70.** Ohta Y. Preventive Effect of Topical Vitamin E – Containing Liposome Instillation on the Progression of Galactose Cataract. Comparison between 5-Week – and 12-Week –Old Rats Fed a 25 % Galactose Diet. / Y. Ohta, T. Yamasaki, T. Niwawa, Y. Majima, I. Ishiguro // Experimental Eye Research.– 1999.– V. 68. N. 6. – P. 747-755. **71.** Patra D. Effect of curcumin in liposome: curcumin as a molecular probe for monitoring interaction of ionic liquids with 1,2 dipalmitoyl – sn-glycerol-3-phosphocholine liposome. / Patra D., Al-Khonry E., Ahmadich D., Darwish S., Tafech RM // Photochem. Photobiol.– 2012.– 88 (2). P. 317-327. **72.** Romero J. Pharmacologic modulation of acute ocular in-flammation with quercetin / J. Romero , G. E. Marak, N. A. Rao // Ophthalmol. Res.– 1989.– V. 21. N. 2. – P. 112-117. **73.** Shimatsu A. Clinical Application of “Curcumin”, a Multi-Functional Substance /A. Shimatsu, H. Kakeya, A. Imaizumi, T. Morimoto, M. Kanai, S. Malda // Anti-Aging Medicine.– 2012.– V. 9. N 1 – P. 43-51. **74.** Takahashi M. Properties of liposome-Encapsulated Curcumin / M. Takahashi, S. Uechi, K. Takara, Y. Asikin, K. Wada // Journal of Agricultural and Food Chemistry.– 2009.– V. 57. N 19. – P. 9141-9146. **75.** Verma D. D. Protective effect of coenzyme Q10-loaded liposomes on the myocardium in rabbits with an acute experimental myocardial infarction / D. D. Verma, W. C. Hartner, V. Thakkar, T. S. Levchenko, V. P. Torchilin // Pharmaceutical Research.– 2007.– V. 24, N 11. – P. 2131-2137. **76.** Xia Sh. Improved assay of coenzyme Q10 from liposomes by Tween 80 solubilisation and UV spectrophotometry / Sh. Xia, Xu Sh. // J. of the Science of Food and Agriculture.– 2006.– V. 86. N. 13. –P. 2119-2127. **77.** Zhang J. Topical use of Coenzyme Q10-loaded liposomes coated with trimethyl chitosan: Tolerance, precorneal retention and anti-cataract effect / J. Zhang, S. Wang // International journal of pharmaceutics.– 2009.– V. 372. N. 1-2 –P. 66-75.

Надійшла до редакції 20.11.2012

УДК 615.012.8

**Получение липосомальных форм гидрофобных антиоксидантов/ А. Е. Шахмаев, Ю. М. Краснополяский//** Вісник НТУ «ХПІ». Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – X: НТУ «ХПІ», – 2012. - № 66 (972). – С. 141-157. – Бібліогр.: 77 назв.

Представлені дані, що підтверджують ефективність гідрофобних антиоксидантів в ліпосомальній формі для лікування захворювань різної етіології. Показано, що наночастинки - ліпосоми – дуже перспективні носії для гідрофобних антиоксидантів. У роботі наведені дані, отримані авторами, при створенні ліпосомальних форм коензиму Q10 і вітаміну Е. Вивчена залежність розміру ліпосом від технології отримання та складу зразка.

**Ключові слова:** ліпосома, фосфоліпіди, гідрофобні антиоксиданти, перекисне окислення ліпідів, кверцетин, коензім Q10, вітамін Е (α-токоферол).

The data proving effectiveness of hydrophobic antioxidants in liposomal form for treating diseases of different etiologies was presented. It is shown that nanoparticles - liposomes are very perspective carriers for hydrophobic antioxidants. The article presents the data obtained by the authors in creating liposomal forms of koenzim Q10 and vitamin E. The dependence of liposome size on technology of obtaining and the composition of the sample was studied.

**Keywords:** liposome, phospholipids, hydrophobic antioxidants, lipid peroxidation, quercetin, koenzim Q10, vitamin E (α-tocopherol).