



УДК 615.224+615.213 +54.062+ 54.056

СВОЙСТВА НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО L-АРГИНИНА И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ

А.А. Кролевец, д-р хим. наук, академик РАН, профессор кафедры технологии продуктов питания, заведующий лабораторией «Синтез микро- и наноструктур», ЧОУ Региональный открытый социальный институт;

Н.И. Мячикова, доцент, канд. тех. наук, заведующая кафедрой технологии продуктов питания, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;

О.В. Левченко, инженер лаборатории «Синтез микро- и наноструктур» ЧОУ ВО Региональный открытый социальный институт;

С.Г. Глотова, доцент кафедры технологии продуктов питания и товароведения, ЧОУ ВО Региональный открытый социальный институт;

К.М. Семичев, лаборант-исследователь лаборатории «Синтез микро- и наноструктур», ЧОУ Региональный открытый социальный институт

В работе приведены данные самоорганизации и размера наночастиц на основе L-аргинина в различных оболочках методом NTA. Показано, что наименьший размер нанокapsул в ксантановой камеди (259 нм), а наибольший размер в натрий карбоксиметилцеллюлозе (344 нм).

Ключевые слова: наноструктурированный L-аргинин, самоорганизация, метод NTA, функциональные продукты.

PROPERTIES OF NANOSTRUCTURED L-ARGININE AND ITS USE IN FUNCTIONAL FOOD

A.A. Krolevets, PhD in Chemistry, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Department of Food Technology, Head of the Laboratory for Synthesis of Micro- and Nanostructures, Regional Open Social Institute;

N.I. Myachikova, Candidate of Engineering, Associate Professor, Head of the Department of Food Technology, Belgorod State National Research University;

O.V. Levchenko, Engineer of the Laboratory for Synthesis of Micro- and Nanostructures, Regional Open Social Institute;

S.G. Glotova, Associate Professor of the Department of Food Technology and Commodity Research, Regional Open Social Institute;

K.M. Semichev, Laboratory assistant and Researcher of the Laboratory for Synthesis of Micro- and Nanostructures, Regional Open Social Institute

The data on the self-organization and size of nanoparticles on the basis of L-arginine in various shells by the NTA method are presented in the work. It was shown that the smallest size of nanocapsules was in xanthan gum (259 nm), and the largest size in sodium carboxymethylcellulose (344 nm).

Keywords: nanostructured L-arginine, self-organization, nanoparticle tracking analysis (NTA method), functional products.

Данная работа является продолжением наших исследований по изучению наноструктурированных биологически активных соединений [1-4].

Аминокислоту L-аргинин: еще вчера она использовалась только в спортивном питании, сегодня же препарат рекомендуют для лечения самых разных недугов, от сердечных до эректильной дисфункции.

Здоровый взрослый организм сам способен синтезировать ее из других полезных компонентов (или получить недостаток с едой). Но организм ребенка или пожилого человека вырабатывать чудесную аминокислоту не может. А если человек болеет, устал или отработал лишнее в спортзале, запасы аргинина тоже страдают.

Долгое время схемы применения аргинина базировались только на одном эффекте. Аминокислота служит сырьем для образования в клетках креатина и улучшает его транспортировку к мышечным клеткам. А креатин незаменим для спортсменов и любителей здорового образа жизни: он улучшает физическую силу, в разы ускоряет рост мышц, помогает сжигать жиры, сохраняя мышечную массу, и поддерживает отличный жизненный тонус.

На сегодняшний день смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает лидирующие позиции в развитых странах мира. Основным предиктором данной группы заболеваний выступает эндотелиальная дисфункция, которая проявляется нарушениями релаксационных, антиагрегационных и ряда других свойств сосудистого эндотелия [5-7]. Эндотелиальная дисфункция выступает также одним из важнейших звеньев патогенеза таких социально значимых заболеваний, как гипертоническая болезнь, гестоз, сахарный диабет, остеопороз. Ключевым звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции выступает дефицит эндогенного оксида азота. Ок-

сид азота — это ведущий гуморальный фактор релаксации сосудов, вырабатываемый эндотелием [5-9]. В организме человека и животных оксид азота синтезируется из аминокислоты L-аргинина под действием фермента эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS). В последние годы большое значение в патогенезе дефицита оксида азота придают феномену «эндогенного ингибирования» e-NOS. В качестве таких ингибиторов выступают метилированные аналоги L-аргинина — асимметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (L-NMMA). Таким образом, очевидным является стратегия преодоления ингибирующего влияния ADMA на e-NOS путем введения экзогенного L-аргинина. Однако эффективная доза L-аргинина, достаточная для получения эндотелиопротективного эффекта для человека, оказалась более 15 грамм в сутки, а это затрудняет использование L-аргинина в качестве лекарственного средства. С развитием нанотехнологий стало возможным производить препараты в форме наночастиц, что может быть использовано для целевой доставки лекарственных веществ к органу-мишени, уменьшить объем распределения препарата за счет предотвращения выхода за пределы сосудистого русла и пролонгирования фармакологического эффекта. Указанный подход позволяет увеличить биологическую активность и эффективность лекарственных средств, а также уменьшить побочные эффекты от их использования. Таким образом, использование наночастиц для целевой доставки лекарственных средств представляет большой интерес для фармакологии и современной медицины в целом, т.к. с помощью наночастиц можно влиять на клеточные процессы в их естественных масштабах.

Супрамолекулярная химия опирается на более или менее жестко организованные, синтетические молекулярные рецепторы, позволяющие осуществлять

молекулярное распознавание, катализ и процессы переноса, а также создавать молекулярные устройства. Использование микро- и макрополициклических структур было продиктовано необходимостью достижения лучшего контроля за геометрией и жесткостью молекулярных рецепторов. К такой предорганизации изначально стремились при дизайне краун-эфиров, криптандов, сферандов и т.д. За пределами предорганизации, основанной на ковалентном связывании, лежит область создания систем, способных к самоорганизации, т.е. к спонтанной генерации при заданных условиях хорошо определенной (функциональной) супрамолекулярной архитектуры из отдельных составных компонентов.

Термины «самосборка» и «самоорганизация» могут употребляться применительно к различным понятиям [10] и часто использовались довольно свободно как синонимы других нечетко определенных терминов и выражений, имеющих неоднозначные значения [11].

Использование компонентов на основе биологических структур может позволить получать разнообразные, имеющие теоретическое и прикладное значение биоматериалы [12], такие как биомезогены, т.е. жидкие кристаллы на основе биологических молекул, биоминералы [13], наноархитектуры на основе каркасов нуклеиновых кислот [14] или белков [15].

Для создания новых материалов можно в полной мере использовать те

возможности, которые предоставляет контроль, осуществляемый информационно-зависимыми супрамолекулярными процессами, за синтезом крупномасштабных архитектур, подобно своеобразной молекулярной и супрамолекулярной тектонике, ведущий к появлению нанотехнологии и наноматериалов органической и неорганической природы. Важно отметить, что технологии, основанные на процессах самоорганизации, должны позволить исключить стадии микропроизводства за счет спонтанной генерации не просто соединений, но желаемых суперструктур и устройств из соответствующим образом подобранных и запрограммированных функциональных строительных блоков. Объединив супрамолекулярную химию с материаловедением, можно было бы создать богатую палитру структур и свойств.

Исследование самоорганизации микрокапсул проводили следующим образом. Порошок наноструктурированного L-аргинина растворяли в воде, каплю наносили на покровное стекло и выпаривали. Высушенную поверхность сканировали методом конфокальной микроскопии на микроспектрометре OmegaScore, производства AIST-NT (г. Зеленоград), совмещенном с конфокальным микроскопом. Результаты приведены на рис. 1. Поскольку в водном растворе микрокапсул при их достаточно низкой концентрации обнаружены

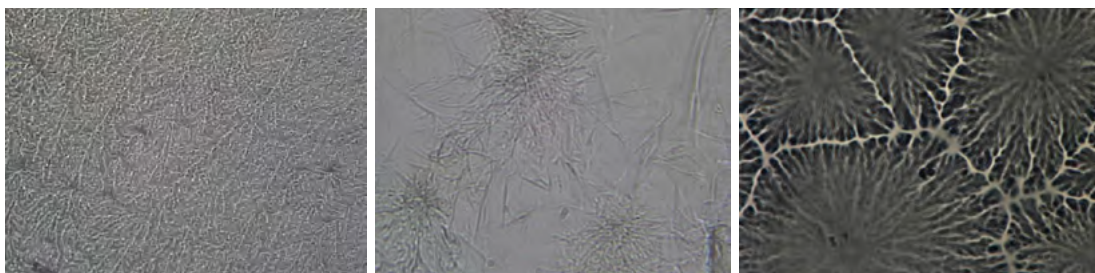


Рис. 1. Конфокальное изображение микрокапсул L-аргинина:

а) в альгинате натрия, соотношение ядро:оболочка 1:3, в концентрации 0,25%, увеличение в 505 раз; б) в альгинате натрия, соотношение ядро:оболочка 5:1, в концентрации 0,125%, увеличение в 2830 раз; в) в натрий карбоксиметилцеллюлозе, соотношение ядро:оболочка 5:1, в концентрации 0,125%, увеличение в 920 раз

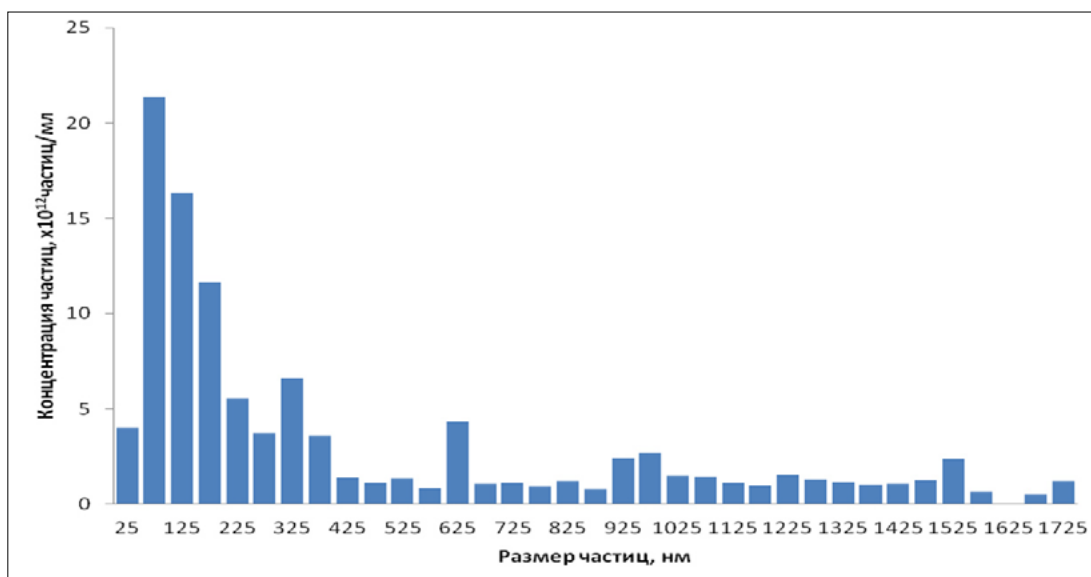


Рис. 2. Распределение частиц по размерам в образце нанокапсул L-аргинина в ксантановой камеди (соотношение ядро:оболочка 1:3)

Статистические характеристики распределений приведены в табл. 1

Таблица 1.

Параметр	Значение
Средний размер, нм	259
D10, нм	70
D50, нм	112
D90, нм	955
Коэффициент полидисперсности, (D90- D10)/D50	5.22
Общая концентрация частиц, x10 ¹² частиц/мл	0.66

фрактальные композиции, они обладают самоорганизацией. Образование нанокапсул происходит спонтанно за счет нековалентных взаимодействий и это говорит о том, что для них характерна самосборка.

На рисунке 1 представлены самоподобные объекты, инвариантные относительно локальных дилатаций, т.е. фракталы. Известно, что фракталы являются естественным заполнением множеств между известными евклидовыми объектами с целочисленными размерностями. Наличие фрактала указывает на возможность получения совершенно другого полимера при практически неизменном составе макромолекулы. Этот «новый полимер» будет иметь другие молекулярные характеристики и отличающуюся надсегментальную структуру.

Фрактальная композиция также указывает на процесс самосборки, что указывает на образование нанокапсул.

Поскольку в водном растворе нанокапсул при их достаточно низкой концентрации обнаружены фрактальные композиции, они обладают самоорганизацией. Образование нанокапсул происходит спонтанно за счет нековалентных взаимодействий и это говорит о том, что для них характерна самосборка (см. рис. 1).

Как видно из таблиц 1-3, наименьший размер нанокапсул в ксантановой камеди (259 нм), а наибольший размер в натрий карбоксиметилцеллюлозе (344 нм). Эти размеры позволяют говорить о перспективности использования наноструктурированного L-аргинина в продуктах функционального питания, например, в кисломолочных продуктах [16-19].

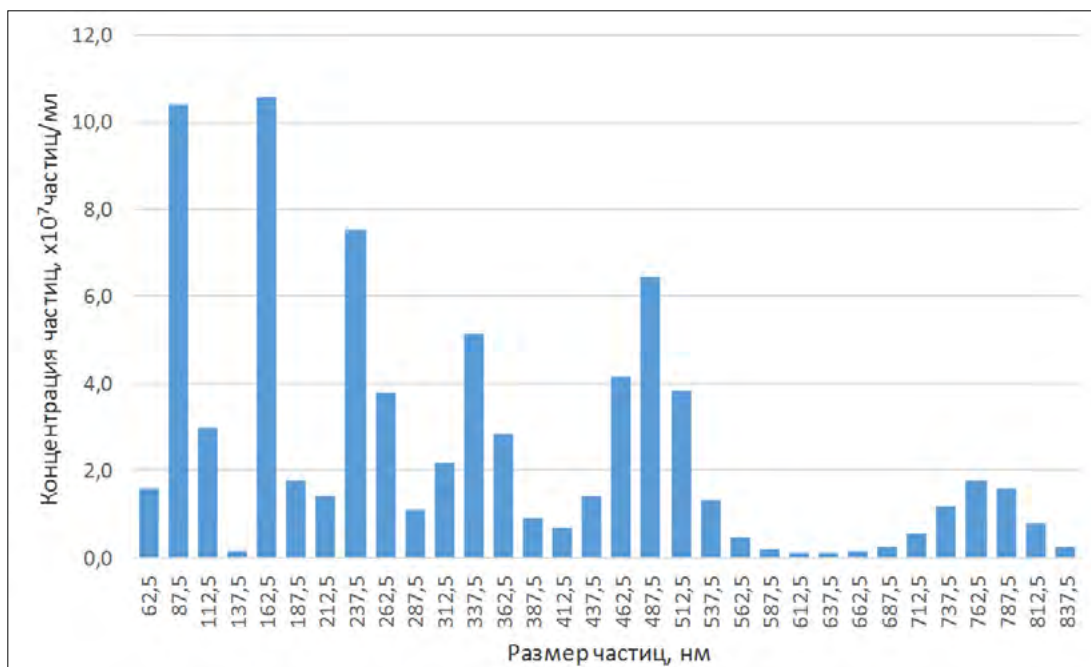


Рис. 3. Распределение частиц по размерам в образце нанокapsул L-аргинина в натрий карбоксиметилцеллюлозе (соотношение ядро:оболочка 1:3)

Статистические характеристики распределений приведены в табл. 2

Таблица 2.

Параметр	Значение
Средний размер, нм	344,1
D10, нм	65,4
D50, нм	247,9
D90, нм	691,2
Коэффициент полидисперсности, (D90-D10)/D50	2,52
Общая концентрация частиц, $\times 10^8$ частиц/мл	7,99

Библиографический список

1. Быковская Е.Е., Крелевец А.А. Пат. РФ № 2496483 (2013); Б.И., 2013. — №30.

2. Навальнева И.А., Крелевец А.А., Богачев И.А., Никитин К.С., Бойко Е.Е., Медведева Я.В. The priorities of the word science: experiments and scientific debate. Proceedigs of the IV international scientific conference. North Charleston, SC, USA. — 2014. — p. 23.

3. Крелевец А.А., Мячикова Н.И., Андреевков В.С. Свойства наноструктурированных адаптогенов растительного происхождения. Товаровед продовольственных товаров. — 2018. — № 1. — С. 6–11.

4. Крелевец А.А., Воронцова М.Л., Кутина О.И., Корничная В.К. Свойства нанокapsул

сулированного элеутерококка. Товаровед продовольственных товаров. — 2016. — № 4. — С. 12–17.

5. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств: Монография. — М.: Вузовская книга, 2004. — 360 с.

6. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска атеросклероза // Тер. арх. — 1999. — № 7. — С. 80–83.

7. Böger R.H., Bode-Böger S.M., Brandes R.P. et al. Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits—comparison with

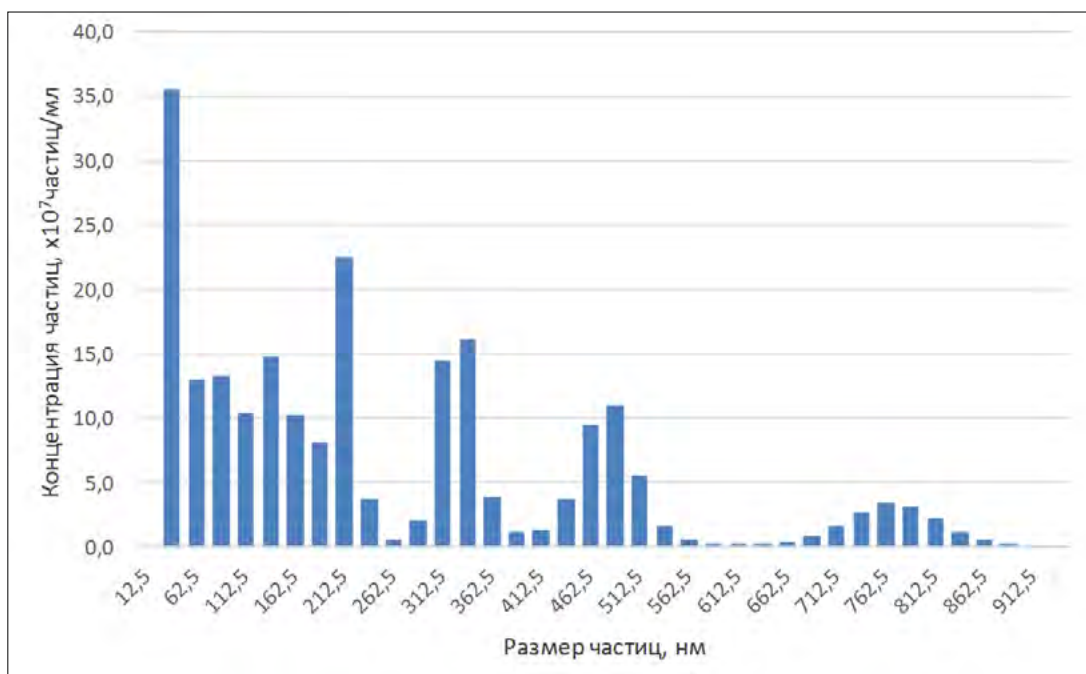


Рис. 4. Распределение частиц по размерам в образце нанокapsул L-аргинина в каррагинане (соотношение ядро:оболочка 1:3)

Статистические характеристики распределений приведены в табл. 3

Таблица 3.

Параметр	Значение
Средний размер, нм	303,4
D10, нм	25
D50, нм	186,4
D90, нм	708,6
Коэффициент полидисперсности, (D90-D10)/D50	3,67
Общая концентрация частиц, x10 ¹² частиц/мл	23,10

lovastatin // *Circulation* 1997. — Vol. 96. — P. 1282–1290.

8. Frisbee J.C. Stepp D.W. Impaired NO-dependent dilation of skeletal muscle arterioles in hypertensive diabetic obese Zucker rats // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. H1304–H1311.

9. Naderali E.K. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs / E.K. Naderali, P. J. Doyle, G. Williams // *Clin. Sci.* — 200. — Vol. 98. — P. 537–543.

10. Eigen M. *Naturwiss.* — 1971.

11. Nicolis G., Prigogine I. *Self-organization in non-equilibrium systems*, Wiley, NY, 1977.

12. S. Mann. *Nature.* — 1993.

13. Heywood B.R. and Mann S. *Adv. Mater.* — 1994.

14. Heuer A.H., Fink D.J., Laraia V.J., Arias J.L., Calvert P.D., Kendall K., Messing G.L., Blackwell J., Rieke P.C., Thompson D.H., Wheeler A.P., Veis A. and Caplan A.I. *Science.* — 1992.

15. Y. Zhang and N.C. Seeman, *J. Am Chem. Soc.* — 1994.

16. Кролевец А.А. Пат. РФ № 2644220. Б.И. — № 4. — 2018.

17. Кролевец А.А. Пат. РФ № 2644224. Б.И. — № 4. — 2018.

18. Кролевец А.А. Пат. РФ № 2644230. Б.И. № 4. — 2018.

19. Кролевец А.А. Пат. РФ № 2644218. Б.И. № 4. — 2018.