

<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.4.517-526>

УДК 619:571.27

Стимуляция иммунной системы липосомами с оротатом калия (обзор)

© 2023. В. В. Мосягин ✉

ФГБНУ «Курский федеральный аграрный научный центр», г. Курск,
Российская Федерация

В обзорной статье проанализирован имеющийся мировой опыт получения липосом для адресной доставки лекарственного вещества – оротата калия в тканевые макрофаги для стимуляции иммунной системы. Подбор литературных источников осуществлялся на основе актуальности информации и глубины проведенных исследований. Установлено, что липосомы – наноконтейнеры, везикулы (пузырьки), образованные двухслойной липидной мембраной, во внутреннее пространство которых заключено действующее лекарственное вещество. Липосомы применяют в медицине, ветеринарии и косметологии для адресной доставки веществ в клетки мишени. Они могут быть получены конвекционным методом, а также методами озвучивания, растворения и удаления детергента, испарения с обращением фаз и другими. Поиск и анализ литературных источников и патентной базы показал, что широко используемыми методами получения липосом являются инъекционный и ручного встряхивания. Другим перспективным средством доставки активных компонентов являются ниосомы – везикулы на основе поверхностно-активного вещества. Для получения ниосом используют метод обработки растворов в ультразвуковом дезинтеграторе. В качестве активного вещества выбрано известное иммуностимулирующее средство – оротат калия. Клетками-мишенями для липосом являются тканевые макрофаги – начальное звено в иммунологической цепи. Они, в частности, выполняют антигенпрезентирующую функцию, выделяют ряд цитокинов и другие. Испытания препарата, содержащего липосомы с инкапсулированным оротатом калия, в опытах на крысах и свиньях показали его высокую регенерационную способность, антибактериальную активность и противовоспалительный эффект. На основании литературных данных предложена схема действия липосом с инкапсулированным оротатом калия.

Ключевые слова: макрофаги, фенотипы макрофагов, провоспалительные цитокины, противовоспалительные, иммуностимулятор, ниосомы, клетки-мишени

Благодарности: работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках Государственного задания ФГБНУ «Курский федеральный аграрный научный центр» (тема FGZU-2022-0004).

Автор благодарит рецензентов за их вклад в экспертную оценку этой работы.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мосягин В. В. Стимуляция иммунной системы липосомами с оротатом калия (обзор). Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2023;24(4):517-526. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.4.517-526>

Поступила: 14.04.2023

Принята к публикации: 17.07.2023

Опубликована онлайн: 30.08.2023

Stimulation of the immune system by liposomes with potassium orotate (review)

© 2023. Vladimir V. Mosyagin ✉

Federal Agricultural Kursk Research Center, Kursk, Russian Federation

The review article analyzes the existing world experience in obtaining liposomes for targeted delivery of a medicinal substance potassium orotate to tissue macrophages to stimulate the immune system. The selection of literary sources was carried out on the basis of the relevance of the information and the depth of the research. It has been established that liposomes are nanocontainers, vesicles (vacuoles) formed by a two-layer lipid membrane in the inner space of which the active medicinal substance is enclosed. Liposomes are used in medicine, veterinary medicine and cosmetology for targeted delivery of substances to target cells. They can be obtained by convection method as well as the method of voicing, the method of dissolution and removal of detergent, the method of evaporation with phase reversal, etc. The search and analysis of literature sources and patent database showed that injection method and manual shaking method are widely used methods of liposome production. Another promising means of delivering active components are niosomes – vesicles based on surface-active substance. To obtain niosomes, the method of processing solutions in an ultrasonic disintegrator is used. The well-known immunostimulating agent potassium orotate was chosen as the active substance. The target cells for liposomes are tissue macrophages as the initial link in the immunological chain. In particular, they perform an antigen-presenting function, secrete a number of cytokines, etc. Testing of a drug containing liposomes with encapsulated potassium orotate in experiments on rats

and pigs showed its high regenerative ability, antibacterial activity and anti-inflammatory effect. Based on the literature data, a scheme of action of liposomes with encapsulated potassium orotate is proposed.

Keywords: macrophages, macrophage phenotypes, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory, immunostimulator, liposomes, target cells

Acknowledgements: the work was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the state assignment of the Federal Agricultural Kursk Research Center (theme FGZU-2022-0004).

The author thank the reviewers for their contribution to the expert evaluation of this work.

Conflict of interest: the author has stated that there is no conflict of interest.

For citation: Mosyagin V. V. Stimulation of the immune system by liposomes with potassium orotate (review). *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = Agricultural Science Euro-North-East. 2023;24(4):517-526. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.4.517-526>

Received: 14.03.2023

Accepted for publication: 17.07.2023

Published online: 30.08.2023

В настоящее время в медицине, ветеринарии и косметологии происходит качественный переход к инновационным средствам и препаратам, для профилактики болезней, коррекции состояния иммунитета и в других ситуациях [1]. Особое внимание уделяется созданию современных препаратов с направленной доставкой действующих веществ непосредственно в клетку-мишень [2].

Традиционно для устранения механических повреждений целостности тканей, например кожи, и восстановления их целостности применяют различные препараты, в первую очередь противомикробные (антибиотики, антисептики, в частности офлоксацин, мирамистин и др.) [3, 4] и препараты, усиливающие регенерацию, например, солкосерил (стандартизированный экстракт плазмы крови молодых телят), оротат магния, оротат калия [5, 6, 7], метилурацил [8]. Применение антибиотиков и антисептиков приводит к уничтожению микробов, что устраняет стимулы для иммунной системы [9].

Однако в естественных условиях существования организмов, особенно при болезнях, происходит контакт организма животного с микроорганизмами и вирусами, которые являются очень сильными иммуностимуляторами [10, 11]. Они запускают механизмы иммунитета, направленные не только на удаление генетически чужеродных субстанций, но и на регенерацию поврежденных тканей.

Цель обзора – обобщить актуальные научные данные по использованию липосом в медицине, ветеринарии и косметологии, проанализировать литературные сведения по методам получения липосом, их взаимодействию с клетками-мишенями. Выяснить роль тканевых макрофагов в развитии воспалительного процесса, особенности их активации в различные фенотипы, связь с другими элементами иммунной системы и выделяемыми ими специфическими белками – цитокинами.

Материал и методы. Материалом для исследования служили научные публикации отечественных и зарубежных авторов, база данных патентов РФ, посвященных изучению возможности использования липосом в медицине, ветеринарии и косметологии, способов получения липосом и их взаимодействие с клетками, основным клеткам-мишеням, путям активации макрофагов, выделению цитокинов, участию макрофагов в иммунных реакциях. Поиск научных источников осуществляли в базах данных e-Library, Cyberleninka, PubMed, NCBI, ResearchGate, CABI, Google Scholar. В поисковых запросах были использованы следующие основные комбинации ключевых слов: липосомы; методы получения липосом; оротат калия; активация макрофагов; провоспалительные и противовоспалительные цитокины; иммунитет; стимуляторы иммунитета. Глубина поиска составляла 30 лет.

Литературные источники были включены в обзор по следующим критериям: актуальность, детальное описание методологии работы, наличие раздела «Обсуждение полученных результатов» с другими авторами.

Основная часть. Цитокины и цитокиновая сеть. Реализация многих защитных механизмов напрямую связана с цитокинами – особыми белками-регуляторами иммунной системы [12]. В настоящее время цитокины и цитокиновую сеть выделяют в особую систему регуляции функций в организме, наряду с нервной и эндокринной системами.

Цитокины выделяются всеми клетками организма, но особенно клетками иммунной системы [13, 14].

Роль макрофагов в иммунном ответе. Ведущая роль в иммунном ответе принадлежит макрофагам. Макрофаги различных фенотипов выполняют в организме защитные функции – уничтожение микроорганизмов, синтез цитокинов и другие [15].

Липосомы и их взаимодействие с клетками. Для направленной доставки действующих веществ в клетки тканей и органов используются липосомы. Липосома (греч. lípos – жир и soma – тело) – это искусственно получаемые, замкнутые сферические частицы, образованные бимолекулярными липидными слоями, в про-

странстве между которыми содержится среда формирования (рис. 1). Липосомы называют также микрокапсулы, нанокапсулы или наноконтейнеры. Они имеют определенное сходство с мембранами клеток и полностью биодegradуемы [16].

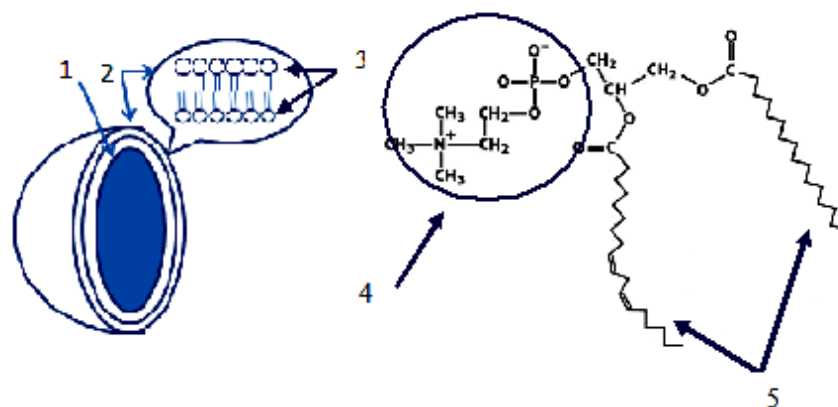


Рис. 1. Липосома в разрезе с инкапсулированным лекарственным веществом: 1 – инкапсулированное вещество; 2 – фосфолипидный бислой; 3 – молекулы фосфолипида; 4 – полярная головка; 5 – неполярные «хвосты» фосфатидилхолина /

Fig. 1. Liposome in section with encapsulated drug substance: 1 – encapsulated substance; 2 – lipid bilayer; 3 – phospholipid molecules; 4 – polar head; 5 – nonpolar phosphatidylcholine "needles"

Отмечено, что применение липосомальных форм лекарственных средств существенно расширяет возможности фармакотерапии [17]. Например, действующее вещество защищено липидной мембраной от действия ферментов организма.

Установлено, что липосомы взаимодействуют с клеткой путем поглощения или

эндоцитоза (рис. 2) [17, 18]. Кроме этого, некоторые клетки организма, в том числе макрофаги, имеют специальные рецепторы (SR) для захвата «мусора» [19], к которому относят окисленные липопротеины низкой плотности, ацетилированные ЛПНП, старые клетки, эритроциты и т. п.

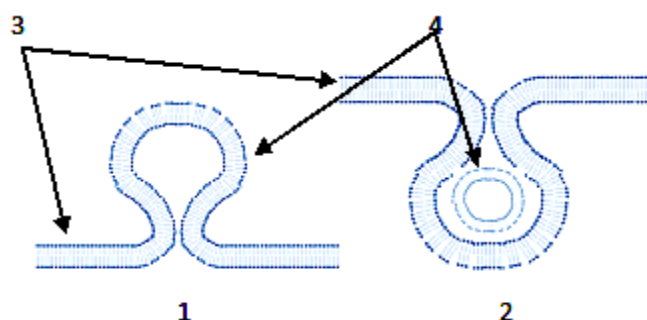


Рис. 2. Взаимодействие липосом с клеткой:

1 – слияние мембран; 2 – эндоцитоз (поглощение); 3 – цитоплазматическая мембрана; 4 – липосома /
Fig. 2. Interaction of liposomes with the cell: 1 – membrane fusion; 2 – endocytosis (absorption); 3 – cytoplasmic membrane; 4 – liposome

Включение труднорастворимых действующих веществ в липосомальные везикулы позволяет повысить его биодоступность [20, 21]. Это особенно актуально для оротата калия.

Методы получения липосом. В настоящее время существует большое количество методов получения липосом и загрузки в них лекарственных препаратов (конвекционный, озвучивания, растворения и удаления детер-

гента, испарения с обращением фаз и др.). Все существующие методы получения липосом можно разделить на две большие группы: восходящие (формирование малых везикул из отдельных фосфолипидов) [22, 23]; нисходящие (получение липосом большого размера и их уменьшение) [23, 24, 25].

Поиск и анализ литературных источников и патентной базы показал, что широко

используемыми методами получения липосом являются инъекционный и ручного встряхивания [26].

Инъекционный метод заключается во впрыскивании под большим давлением через малое отверстие органического раствора фосфолипидов в водный раствор лекарственного вещества. Липосомы с инкапсулированным оротатом калия были получены инъекционным методом. Для этого спиртовой раствор лецитина инжесктировали в насыщенный водный раствор оротата калия с помощью специально разработанного устройства [27, 28].

Перспективной технологией получения липосом является метод ручного встряхивания, заключающийся в том, что сборка липосом осуществляется смешиванием водной фазы, включающей инкапсулируемое вещество, и неводной – органический раствор фосфолипидов [29].

При некоторых способах получения липосом в их состав включают люминесцент-

ные красители, по наличию которых судят о доставке действующих веществ в адресные клетки [30].

Важным этапом создания липосомальных препаратов для парентерального введения является их стерилизация. Мембраны липосом, содержащие фосфолипиды, холестерол и жирные кислоты, подвержены перекисному окислению и гидролизу, термолабильны. В связи с этим стерилизацию везикул проводят фильтрацией через мембранные фильтры с диаметром пор 1,2-0,22 мкм [31, 32].

Некоторые авторы допускают возможность тепловой стерилизации липосом при наличии в их составе мембран насыщенных жирных кислот и стабилизаторов, например сульфит натрия [33, 34].

Перспективным средством доставки активных компонентов являются ниосомы [35, 36] – везикулы, оболочка которых состоит из амфифильного поверхностно-активного вещества (ПАВ) (рис. 3).

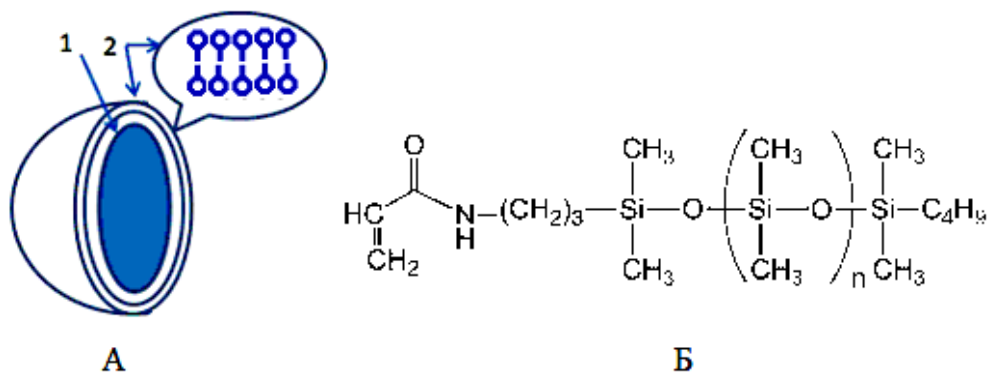


Рис. 3. А – Ниосома в разрезе с инкапсулированным лекарственным веществом: 1 – бислоем одноцепочечной ПАВ; 2 – инкапсулированное вещество; Б – Monomethacryloxypropyl terminated polydimethylsiloxane | Gelest

Fig. 3. A – Niosome in section with encapsulated medicinal substance: 1 – bilayer of a single-stranded surfactant; 2 – encapsulated substance; B – Monomethacryloxypropyl terminated polydimethylsiloxane | Gelest

Основное отличие между ниосомами и липосомами заключается в том, что оболочка ниосомы содержит холестерин и ПАВ с гидрофобной цепочкой вместо фосфолипидов. Ниосомы не подвержены окислительной деградации и более стабильны. В настоящее время они являются более простыми и дешевыми носителями активных веществ.

Одним из методов получения ниосом является обработка смесей неводного и водного растворов на ультразвуковом дезинтеграторе [36].

Клетки-мишени липосом. При внутривенном введении липосомы быстро фагоцитируются макрофагами, дендритными клетками, клетками Купфера печени и другими. [37]. Для

предотвращения этого в онкологии предложен метод обработки липосом полиэтиленгликолем [38]. В результате во много раз увеличивается время циркулирования липосом в кровотоке [39, 40]. Таким образом, одними из основных клеток-мишеней липосом являются макрофаги [41], которые в организме выполняют антигенпрезентирующую функцию [42]. Они инициируют иммунный ответ при внедрении в организм чужеродного агента, за счет выделения цитокинов и медиаторов воспаления. При этом они активируются различными путями, в зависимости от силы активации и микроокружения (наличия в среде тех или иных цитокинов и др.). В зависимости от пути активации

выделяют фенотипы M1 и M2. Но, в настоящее время они считаются условными ввиду пластичности макрофагального фенотипа [14].

Полагается, что M1-фенотип «провоспалительный», M2 – «противовоспалительный». Установлено, что макрофаги M1-фенотипа продуцируют цитокины IL-12, IL-18, IL-1 β , TNF α , активные формы кислорода и оксид азота, за счет чего проявляют бактерицидную активность. Макрофаги M2-фенотипа – IL-10, IL-13, TGF- β , оказывающие регулирующее воздействие на процесс воспаления, ремоделирование и репарацию поврежденных тканей, ангиогенез и опухолевый рост [43]. Кроме этого, макрофаги фенотипа M1 участвуют в формировании лимфоцитов Th1, макрофаги M2 – Th2. Разделение лимфоцитов на Th1 и Th2 основано на изучении секретируемых ими цитокинов. После этого цитокины Th1 могут усиливать программирование M1, цитокины Th2 – фенотипов M2 [44].

Выделяемые макрофагами и лимфоцитами цитокины оказывают определенное биологическое действие, в частности регуляцию дифференцировки Т-лимфоцитов хелперов, стимуляцию пролиферации и дифференцировки различных типов клеток-предшественников в костном мозге и другие. По этому действию можно сделать заключение о типе активации

макрофагов и преимущественно выделяемых цитокинов.

Производные пиримидиновых оснований, например оротат калия [7] и метилурацил [45], являются известными иммуностимуляторами. Оротовая кислота (урацил-6-карбоновая кислота) – природное соединение, содержащееся в молоке и молозиве животных. Установлено, что соль оротовой кислоты – оротат калия – стимулирует биосинтез коллагена в организме [6]. Действие оротата калия основано на стимуляции обмена нуклеиновых кислот и синтеза белков.

Оротовая кислота синтезируется в организме и входит в состав всех клеток. Ее соли – оротаты (например, оротат калия) имеют очень низкую растворимость, содержание в молоке составляет 2-10 мг%, или 20-100 мг/л [46]. Включение труднорастворимых действующих веществ в липосомальные везикулы позволяет повысить их биодоступность [47].

Липосомальный иммуностимулятор. Применение препарата, содержащего липосомы с инкапсулированным оротатом калия, в опытах на крысах и свиньях показали его высокую регенерационную способность, антибактериальную активность и противовоспалительный эффект [26, 27].

На основании литературных данных, нами предложена схема действия липосом с инкапсулированным оротатом калия (рис. 4).

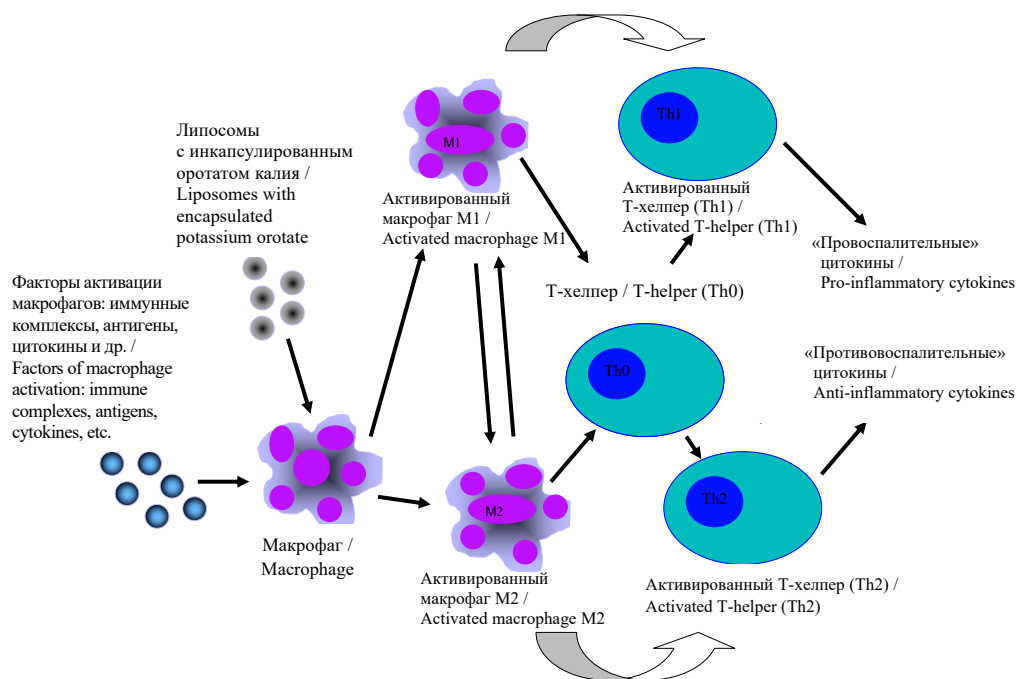


Рис. 4. Механизм действия липосом с оротатом калия /

Fig. 4. Mechanism of action of liposomes with potassium orotate

Закключение. На основании анализа данных литературы, установлено, что липосомы могут активировать макрофаги и выработку ими специфических цитокинов. Возможно, что липосомы с инкапсулированным оротатом калия

могут стимулировать иммунную систему, активировать выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, влияющих на иммунологические процессы и регенерацию тканей в организме животных.

Список литературы

1. Белоусов Ю. Б. Инновационные лекарственные препараты в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2006;11(S):38-43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13046421> EDN: KZMWKF
2. Каплун А. П. Нанофармацевтика – фармацевтика будущего. Нанотехнологии и охрана здоровья. 2009;3(1):22-27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13291250> EDN: LEWEDF
3. Якубина М. В. Исследование по разработке состава и экстемпоральной технологии ранозаживляющей мази с антибиотиком доксициклином. Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты: сб. тез. конф. Самара: ООО «Офорт», 2020. С. 280-281. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44245822> EDN: PFVUXH
4. Журба В. А., Ковалев И. А. Клинические испытания опытных образцов изделия «Антисептические нетканые материалы на основе биodeградируемых пористых нановолокон». Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2019;(2):148-152. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38246151> EDN: QJMUEJ
5. Филатова А. В., Тураев А. С., Выпова Н. Л., Азимова Л. Б., Джарабаев Д. Т., Худойназаров И. А. Исследование ранозаживляющих свойств гидрофильного геля. Universum: химия и биология. 2020;(3-1(69)):33-36. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42557034> EDN: TSVFFR
6. Лазаренко В. А., Иванов С. В., Иванов И. С., Иванов А. В., Цуканов А. В., Тарабрин Д. В., Кулабухов А. С., Тарабрина О. В. Сравнительный анализ влияния витамина С и оротата калия на морфологическую картину при имплантации герниоимплантата в эксперименте. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2019;(1):33-40. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-1/04> EDN: ISFQQY
7. Нагиев Э. Р., Нагиева С. Э., Исмаилова Ф. Э. Исследование содержания уридиловых нуклеотидов и активности аспартаткарбамоилтрансферазы в тканях облученных крыс при введении оротовой кислоты и перфторана. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017;62(5):5-10. DOI: https://doi.org/10.12737/article_59f2ef130f5421.00591025 EDN: ZTSXLX
8. Белоусова Т. А. Фармакологические свойства метилурацила (Обзор литературы). В сб.: Ретиноиды. М.: ЗАО «Ретиноиды», 2009. С. 11-43. Режим доступа: <https://retinoids.ru/pub/articles/farmakologicheskie-svoistva-metiluratsila?print>
9. Артемьев Д. А., Красников А. В., Красникова Е. С., Козлов С. В. Особенности механизма иммунной системы крупного рогатого скота (обзор литературы). Научная жизнь. 2019;14(6): 975-982. DOI: <https://doi.org/10.35679/1991-9476-2019-14-6-975-982> EDN: OPDSBT
10. Иммунотерапия: руководство для врачей. Под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова, А. Е. Шульженко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453728.html>
11. Железникова Г. Ф. Механизмы взаимодействия возбудителя инфекции и иммунной системы хозяина. Инфекционные болезни. 2006;4(3):69-77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9535525> EDN: IARIBP
12. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004;(2):16-22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124580> EDN: HRRMZV
13. Радаева О. А., Костина Ю. А., Еремеев В. В., Искандарова М. С., Солодовникова Г. А. Цитокины как потенциальная мишень иммунотерапии артериальной гипертензии и вторичных сердечно-сосудистых осложнений. Современные проблемы науки и образования. 2021;(3):191. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.30941> EDN: PFDDGC
14. Каштальян О. А., Ушакова Л. Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. Медицинские новости. 2017(9):3-7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30053928> EDN: ZHRKTB
15. Ческидова Л. В., Брюхова И. В., Григорьева Н. А. Перспективные направления создания лекарственных средств нового поколения для животных с применением биотехнологий (обзор). Ветеринарный фармакологический вестник. 2019;(2(7)):29-38. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2019.2.29> EDN: EPQCVF
16. Дудниченко А. С., Краснопольский Ю. М., Швец В. И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. Харьков: Каравелла, 2001. 143 с.
17. Wissing S. A., Kayser O., Muller R. H. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56:1257-1272. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2003.12.002>
18. Mandal M., Mathew E., Provoda C., Dall-Lee K. Delivery of macromolecules into cytosol using liposomes containing hemolysin. Medods Enzimol. 2003;(378):319-339.

19. Гусев Е. Ю., Зотова Н. В., Журавлева Ю. А., Черешнев В. А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. Медицинская иммунология. 2020;22(1):7-48. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PAP-1893> EDN: QDCQCU
20. Mohammed A. R., Weston N., Coombes A. G. A., Fitzgerald M., Perrie Y. Liposome formulation of poorly water soluble drugs: optimisation of drug loading and ESEManalysis of stability. International Journal of Pharmaceutics. 2004;285(1-2):23-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.07.010>
21. Wang C. X., Li C. L., Zhao X., Yang H. Y., Wei N., Li Y. H., Zhang L., Zhang L. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and tissue distribution of liposomal mitoxantrone hydrochloride. Yao Xue Xue Bao. 2010;45(12):1565-1569. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21351498/>
22. Новикова А. А., Кезимана П., Станишевский Я. М. Методы получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017;(2):134-138. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34994629> EDN: XOQJQD
23. Дмитриева М. В., Тимофеева Т. А., Оборотова Н. А., Краснюк И. И., Степанова О. И. Характеристика и оценка стабильности липосомальных препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018;(3):36-44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35538460> EDN: OYVYLF
24. Crites T. J., Maddox M., Padhan K., Muller J., Eigsti C., Varma R. Supported Lipid Bilayer Technology for the Study of Cellular Interfaces. Current Protocols in Cell Biology. 2015;(68):24.5.1-25.5.31. DOI: <https://doi.org/10.1002/0471143030.cb2405s68>
25. Королёва А. И., Безруков Д. А., Михайлова Н. А., Каплун А. П., Швеи В. И. Способ получения липосом: пат. №2325150 Российская Федерация. № 2007114164/15: заявл. 17.04.2007; опубл. 27.05.2008. Бюл. №15. 5 с.
26. Мосягин В. В., Рыжкова Г. Ф., Сорокина Ю. Е., Зернова А. В. Ранозаживляющий гель с липосомами и способ его получения: пат. №2697669 Российская Федерация. № 2019101382: заявл. 17.01.2019; опубл. 16.08.2019. Бюл. №23. 8 с.
27. Мосягин В. В., Рыжкова Г. Ф. Влияние геля с липосомами с инкапсулированным оротатом калия на процессы регенерации кожи у животных. Ветеринария и кормление. 2022;(1):33-36. DOI: <https://doi.org/10.30917/att-vk-1814-9588-2022-1-7> EDN: ZHFXRI
28. Анталь Й., Вайда З., Такатши Ж., Надь Б. Способ двухфазного получения липосом и способы их применений при изготовлении диагностических реагентов: пат. №2567746 Российская Федерация. №2012157015/10: заявл. 28.05.2010; опубл. 10.11.2015. Бюл. №31. 25 с.
29. Таскаев С. Ю., Каньгин В. В., Мухамадияров Р. А., Кичигин А. И. Способ доставки борсодержащих препаратов для бор-нейтронозахватной терапии: пат. №2589822 Российская Федерация. №2014148670/15: заявл. 02.12.2014; опубл. 10.07.2016. Бюл. № 19. 17 с.
30. Ламажапова Г. П., Жамсаранова С. Д. Влияние липосом из жира байкальской нерпы на активность макрофагов. Успехи современного естествознания. 2003;(6):63-64. Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=14466&ysclid=lgeu15n0zp552344627>
31. Qi N., Tang X., Lin X., Gu P., Cai C., Xu H., He H., Zhang Yu. Sterilization stability of vesicular phospholipid gels loaded with cytarabine for brain implant. International Journal of Pharmaceutics. 2012;427(2):234-241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.02.008>
32. Гулякин И. Д., Краснюк И. И. (мл.), Краснюк И. И., Беляцкая А. В., Степанова О. И., Плахотная О. Н., Жукова А. А., Григорьева В. Ю., Мазяркин Е. В., Tianlong Li. Создание липосомальной лекарственной формы нового отечественного противоопухолевого препарата ЛХС-1208. Advances in Science and Technology: сб. ст. XXIX международ. научн.-практ. конф. М.: Изд-во ООО "Актуальность. РФ", 2020. Часть I. С. 57-59. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_43783018_85876748.pdf
33. Тазина Е. В., Полозова А. П., Игнатьева Е. В. Стерилизующая фильтрация термолипосомальной дисперсии с доксорубицином. Отечественные противоопухолевые препараты: мат-лы IX Всеросс. научн.-практ. конф. Нижний Новгород, 2010. С. 90-91.
34. Гаврилов С. Г. Трансдермальные системы доставки местных средств: новые перспективы. Лечебное дело. 2021;(2):25-32. DOI: <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12328> EDN: JIAKV
35. Базиков И. А., Омелянчук П. А. Система доставки биологически активных веществ с помощью ниосом: пат. №2320323 Российская Федерация. № 2006128323/15: заявл. 03.08.2006; опубл. 27.03.2008. Бюл. №9. 6 с.
36. Поздеев А. В., Щербаков Н. П., Вагин К. Н., Низамов Р. Н. Методика получения липосомальных систем доставки лекарственных веществ в организм животных. Ветеринарный врач. 2021;(3):33-39. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46171438> EDN: TZDGHV
37. Круглякова А. А. Особенности фармакокинетики липосомальных препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2012;(1):37-40. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18911055> EDN: PXVPIR
38. Саквина О. И., Барышников А. Ю. Липосомы в направленной доставке противоопухолевых препаратов. Российский биотерапевтический журнал. 2008;7(4):80-85. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13035323> EDN: KZGOFT

39. Huang Z., Szoka F. C. Jr. Bioresponsive liposomes and their use for macromolecular delivery. In: Gregoriadis G., ed. Liposome technology. Boca Raton, Florida: CRC Press. 2006;2:165-196.
40. Schiffelers R. M., Koning G. A., Hagen T., Fens M. H. A. M., Schraa A. J., Janssen A. P. C. A., Kok R. J., Molema G., Storm G. Anti-tumor efficacy of tumor vasculature-targeted liposomal doxorubicin. *Journal of Controlled Release*. 2003;91(1-2):115-122. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(03\)00240-2](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(03)00240-2)
41. Гордова В. С., Дьячкова И. М. Антигенпрезентирующие клетки лимфоидных органов. Вестник Чувашского университета. 2014;(2):217-224. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21815581> EDN: SJKDSB
42. Лямина С. В., Малышев И. Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10-5):930-935. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22564527> EDN: SZUGUF
43. Лямина С. В., Круглов С. В., Веденикин Т. Ю., Малышев И. Ю. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка d как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов. *Фундаментальные исследования*. 2011;(1):90-97. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15548207> EDN: NCGHBP
44. Mosmann T., Cherwinski H., Bond M., Giedlin M., Coffman R. Two types of murine helper T cell clone. 1. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of Immunology*. 1986;136(7):2348-2357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2419430/>
45. Евдокименко П. В. Метилурацил – забытый отечественный лекарственный препарат. Актуальные проблемы экопрофилактики и пути их решения: мат-лы Всеросс. научн.-практ. конф. Под общ. ред. Д. В. Воробьева, Н. В. Тимушкиной. Саратов: изд-во «Саратовский источник», 2019. С. 77-79. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39207230> EDN: TMLUNM
46. Шидловская В. П. Небелковые азотистые вещества и их роль в оценке качества молока. *Молочная промышленность*. 2008;(3):48-51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13793851> EDN: LPWDBH
47. Mohammed A. R., Weston N., Coombes A. G. A., Fitzgerald M., Perrie Y. Liposome formulation of poorly water soluble drugs: optimisation of drug loading and ESEM analysis of stability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004;285(1-2):23-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.07.010>

References

1. Belousov Yu. B. Innovative drugs in real clinical practice. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2006;11(S):38-43. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13046421>
2. Kaplun A. P. Nanopharmaceuticals are pharmaceuticals of the future. *Nanotekhnologii i okhrana zdorov'ya*. 2009;3(1):22-27. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13291250>
3. Yakubina M. V. Research on the development of the composition and extemporaneous technology of a wound healing ointment with the antibiotic doxycycline. Student science and medicine of the XXI century: traditions, innovations and priorities: Sat. abstract conf. Samara: ООО «Ofort», 2020. pp. 280-281. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44245822>
4. Zhurba V. A., Kovalev I. A. Clinical trials of prototype products "Antiseptic non-woven materials based on biodegradable porous nanofibers". *Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* = Bulletin of Altai State Agricultural University. 2019;(2):148-152. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38246151>
5. Filatova A. V., Turaev A. S., Vypova N. L., Azimova L. B., Djyrbayev D. T., Khudoynazarov I. A. The study of wound-healing properties of the gidrofilic gel. *Universum: khimiya i biologiya*. 2020;(3-1(69)):33-36. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42557034>
6. Lazarenko V. A., Ivanov S. V., Ivanov I. S., Ivanov A. V., Tsukanov A. V., Tarabrin D. V., Kulabukhov A. S., Tarabrina O. V. Comparative analysis of the effect of vitamin C and potassium orotate on the morphological picture during the implantation of a hernia mesh in an experiment. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2019;(1):33-40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-1/04>
7. Nagiev E. R., Nagieva S. E., Ismailova F. E. Study of uridylic nucleotides contents and the investigation aspartate carbamoyltransferase in liver and small intestine mucosa exposed when administered to rats orotic acid and perforan. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* = Medical Radiology And Radiation Safety. 2017;62(5):5-10. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.12737/article_59f2ef130f5421.00591025
8. Belousova T. A. Pharmacological properties of methyluracil (Literature review). In: Retinoids. Moscow: ZAO «Retinoidy», 2009. pp. 11-43. URL: <https://retinoids.ru/pub/articles/farmakologicheskie-svoystva-metiluratsila?print>
9. Artemyev D. A., Krasnikov A. V., Krasnikova E. S., Kozlov S. V. Features of cattle immune system mechanism (research digest). *Nauchnaya zhizn'*. 2019;14(6): 975-982. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.35679/1991-9476-2019-14-6-975-982>
10. Immunotherapy: a guide for physicians. *Pod red. R. M. Khaitova, R. I. Ataullakhanova, A. E. Shul'zhenko*. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 768 p. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453728.html>

11. Zheleznikova G. F. Ways of interaction between pathogens and host immune system. *Infektsionnye bolezni* = Infectious diseases. 2006;4(3):69-77. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9535525>
12. Simbirtsev A. S. Cytokines - classification and biologic functions. *Tsitokiny i vospalenie* = Cytokines and Inflammation. 2004;(2):16-22. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124580>
13. Radaeva O. A., Kostina Yu. A., Ereemeev V. V., Iskandaryarova M. S., Solodovnikova G. A. Cytokines as a potential target for immunotherapy of arterial hypertension and secondary cardiovascular complications. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2021;(3):191. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.30941>
14. Kashtalyan O. A., Ushakova L. Yu. Cytokines as universal regulation system. *Meditsinskie novosti*. 2017(9):3-7. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30053928>
15. Cheskidova L. V., Bryukhova I. V., Grigoreva N. A. Advanced research directions of creation of new generation medicines for animals with application of biotechnologies (review). *Veterinarnyy farmakologicheskii vestnik* = Bulletin of veterinary pharmacology. 2019;(2(7)):29-38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2019.2.29>
16. Dudnichenko A. S., Krasnopol'skiy Yu. M., Shvets V. I. Liposomal drugs in experiment and clinic. Khar'kov: Karavella, 2001. 143 p.
17. Wissing S. A., Kayser O., Muller R. H. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56:1257-1272. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2003.12.002>
18. Mandal M., Mathew E., Provoda C., Dall-Lee K. Delivery of macromolecules into cytosol using liposomes containing hemolisin. *Methods Enzymol*. 2003;(378):319-339.
19. Gusev E. Yu., Zotova N. V., Zhuravleva Yu. A., Chereshev V. A. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Meditsinskaya immunologiya* = Medical Immunology (Russia). 2020;22(1):7-48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PAP-1893>
20. Mohammed A. R., Weston N., Coombes A. G. A., Fitzgerald M., Perrie Y. Liposome formulation of poorly water soluble drugs: optimisation of drug loading and ESEM analysis of stability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004;285(1-2):23-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.07.010>
21. Wang C. X., Li C. L., Zhao X., Yang H. Y., Wei N., Li Y. H., Zhang L., Zhang L. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and tissue distribution of liposomal mitoxantrone hydrochloride. *Yao Xue Xue Bao*. 2010;45(12):1565-1569. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21351498/>
22. Novikova A. A., Kezimana P., Stanishevskiy Ya. M. Methods of obtaining liposomes, used as drug delivery systems (review). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* = Drug development & registration. 2017;(2):134-138. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34994629>
23. Dmitrieva M. V., Timofeeva T. A., Oborotova N. A., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I. Characteristics and stability assessment of liposomal preparations. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* = Drug development & registration. 2018;(3):36-44. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35538460>
24. Crites T. J., Maddox M., Padhan K., Muller J., Eigsti C., Varma R. Supported Lipid Bilayer Technology for the Study of Cellular Interfaces. *Current Protocols in Cell Biology*. 2015;(68):24.5.1-25.5.31. DOI: <https://doi.org/10.1002/0471143030.cb2405s68>
25. Koroleva A. I., Bezrukov D. A., Mikhaylova N. A., Kaplun A. P., Shvets V. I. Method for obtaining liposomes: patent RF no. 2325150. 2008.
26. Mosyagin V. V., Ryzhkova G. F., Sorokina Yu. E., Zernova A. V. Wound healing gel with liposomes and method for its production: patent RF no. 2697669. 2019.
27. Mosyagin V. V., Ryzhkova G. F. The effect of gel with liposomes containing encapsulated potassium orotate on skin regeneration processes in animals. *Veterinariya i kormlenie*. 2022;(1):33-36. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30917/att-vk-1814-9588-2022-1-7>
28. Antal' Y., Vayda Z., Takatshi Zh., Nad' B. Method for biphasic production of liposomes and methods for their use in the manufacture of diagnostic reagents: patent RF no. 2567746. 2015.
29. Taskaev S. Yu., Kanygin V. V., Mukhamadiyarov R. A., Kichigin A. I. Delivery method for boron-containing preparations for boron neutron capture therapy: patent RF no. 2589822. 2016.
30. Lamazhapova G. P., Zhamsaranova S. D. The effect of liposomes from the fat of the Baikal seal on the activity of macrophages. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2003;(6):63-64. (In Russ.). URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=14466&ysclid=lgcu15n0zp552344627>
31. Qi N., Tang X., Lin X., Gu P., Cai C., Xu H., He H., Zhang Yu. Sterilization stability of vesicular phospholipid gels loaded with cytarabine for brain implant. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;427(2):234-241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.02.008>
32. Gulyakin I. D., Krasnyuk I. I. (jr.), Krasnyuk I. I., Belyatskaya A. V., Stepanova O. I., Plahotnaya O. N., Zhukova A. A., Grigoryeva V. Yu., Mazyarkin E. V., Tianlong Li. Creation of a liposomal dosage form of the new domestic antitumor drug LXS-1208. *Advances in Science and Technology: Sat. Art. XXIX international scientific-practical conf. Moscow: Izd-vo OOO "Aktual'nost'. RF", 2020. Part I. pp. 57-59.* URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_43783018_85876748.pdf

33. Tazina E. V., Polozkova A. P., Ignateva E. V. Sterilizing filtration of thermoliposomal dispersion with doxo-rubicin. Domestic anticancer drugs: materials of the IX All-Russian. scientific-practical conf. Nizhny Novgorod, 2010. pp. 90-91.
34. Gavrilov S. G. Transdermal drug delivery systems: new perspectives. *Lechebnoe delo*. 2021;(2):25-32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12328>
35. Bazikov I. A., Omelyanchuk P. A. System for the delivery of biologically active substances using niosomes: patent RF no.2320323. 2008.
36. Pozdeev A. V., Shcherbakov N. P., Vagin K. N., Nizamov R. N. Method of obtaining liposomal systems of delivery of medicines to animals. *Veterinarnyy vrach*. 2021;(3):33-39. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46171438>
37. Kruglyakova A. A. Features of the pharmacokinetics of liposomal drugs. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* = Drug development & registration. 2012;(1):37-40. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18911055>
38. Sakvina O. I., Baryshnikov A. Yu. The potential of drug-carrying immunoliposomes as anticancer agents. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy. 2008;7(4):80-85. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13035323>
39. Huang Z., Szoka F. C. Jr. Bioresponsive liposomes and their use for macromolecular delivery. In: Gregoriadis G., ed. *Liposome technology*. Boca Raton, Florida: CRC Press. 2006;2:165-196.
40. Schiffelers R. M., Koning G. A., Hagen T., Fens M. H. A. M., Schraa A. J., Janssen A. P. C. A., Kok R. J., Molema G., Storm G. Anti-tumor efficacy of tumor vasculature-targeted liposomal doxorubicin. *Journal of Controlled Release*. 2003;91(1-2):115-122. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(03\)00240-2](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(03)00240-2)
41. Gordova V. S., Djachkova I. M. Antigen-presenting cells of lymphoid organs. *Vestnik Chuvashskogo universiteta* = Bulletin of the Chuvash University. 2014;(2):217-224. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21815581>
42. Lyamina S. V., Malyshev I. Yu. Macrophage polarization in the modern concept of immune response development. *Fundamental'nye issledovaniya* = Fundamental research. 2014;(10-5):930-935. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22564527>
43. Lyamina S. V., Kruglov S. V., Vedenikin T. Yu., Malyshev I. Yu. New strategy of immune response management in pulmonary diseases – role of surfactant protein d as bivalent macrophages reprogramming factor. *Fundamental'nye issledovaniya* = Fundamental research. 2011;(1):90-97. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15548207>
44. Mosmann T., Cherwinski H., Bond M., Giedlin M., Coffman R. Two types of murine helper T cell clone. 1. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of Immunology*. 1986;136(7):2348-2357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2419430/>
45. Evdokimenko P. V. Methyluracil – a forgotten indigenous medicine. Current problems of ecological prevention and the ways of solving the problems: Proceedings of All-Russian scientific and practical Conference. *Pod obshch. red. D. V. Vorobeva, N. V. Timushkinoy*. Saratov: izd-vo «Saratovskiy istochnik», 2019. pp. 77-79. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39207230>
46. Shidlovskaya V. P. Nonprotein nitrogenous substances and their role in milk quality determination. *Molochnaya promyshlennost'* = Dairy Industry. 2008;(3):48-51. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13793851>
47. Mohammed A. R., Weston N., Coombes A. G. A., Fitzgerald M., Perrie Y. Liposome formulation of poorly water soluble drugs: optimisation of drug loading and ESEM analysis of stability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004;285(1-2):23-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.07.010>

Сведения об авторе

✉ **Мосягин Владимир Владимирович**, доктор биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории ветеринарной медицины и биотехнологии ФГБНУ «Курский федеральный аграрный научный центр», 70 б, ул. К. Маркса, г. Курск, Российская Федерация, 305021, e-mail: kurskfarc@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6970-395X>, e-mail: ugnoe_nebo@list.ru

Information about the author

✉ **Vladimir V. Mosyagin**, DSc in Biological science, senior researcher, the Laboratory of Veterinary Medicine and Biotechnology, Federal Agricultural Kursk Research Center, K. Marx Street. 70 b, Kursk, Russian Federation, 305021, e-mail: kurskfarc@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6970-395X>, e-mail: ugnoe_nebo@list.ru

✉ – Для контактов / Corresponding author