

<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2024.25.4.683-690>

УДК 619:571.27

Влияние композиции, содержащей липосомы с инкапсулированным оротатом калия, на макрофагальное звено иммунитета при лечении ран

© 2024. В. В. Мосягин¹✉, В. С. Попов¹, Г. Ф. Рыжкова²¹ФГБНУ «Курский федеральный аграрный научный центр», г. Курск, Российская Федерация,²ФГБОУ ВО «Курский государственный аграрный университет имени И. И. Иванова», г. Курск, Российская Федерация

В ветеринарной медицине одним из важнейших направлений является лечение ран. Возможный путь решения проблемы лечения ран – активация собственных защитных резервов организма, в первую очередь иммунной системы. Для активации иммунной системы широко используют различные иммуностимуляторы и иммуномодуляторы. Известными иммуностимуляторами являются производные пиримидиновых оснований, в частности, оротат калия (калиевая соль оротовой кислоты). Оротовая кислота содержится в молоке и молозиве животных. Использование оротовой кислоты или ее солей в качестве иммуностимуляторов затруднено в связи с их низкой биодоступностью, определяемой растворимостью в воде. Повысить эффективность иммуностимуляторов на основе оротата калия возможно путём его включения в липосомы. Получение липосом с инкапсулированным оротатом калия проводили методом встряхивания. Цель исследований – изучение активации макрофагального звена иммунитета липосомами с инкапсулированным оротатом калия. Оценку эффективности липосомального препарата проводили на моделях ран у крыс и послекастрационных ранах у поросят-сосунов. Опыты на животных проводились согласно биоэтическим нормам. Полное заживление ран у крыс при применении липосомального геля наступило на двое суток раньше, чем в контроле при использовании препарата «Монклавит-1», при этом в опытной группе по сравнению с контрольной отмечено достоверно выше содержание лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов и гранулоцитов. Заживление операционных ран у поросят после кастрации при использовании липосомального геля наступило на двое суток раньше, чем при применении препарата «Монклавит-1». В обеих группах не отмечено каких-либо осложнений. На основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований предложена схема механизма действия липосомального препарата. Высказана гипотеза о механизме влияния липосомальной композиции на макрофагальное звено иммунитета.

Ключевые слова: иммуностимулятор, макрофаги, активация макрофагов, цитокины**Благодарности:** работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ в рамках выполнения Государственного задания ФГБНУ «Курский федеральный аграрный научный центр» (тема № FGZU-2022-0004).

Авторы благодарят рецензентов за их вклад в экспертную оценку этой работы.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.**Для цитирования:** Мосягин В. В., Попов В. С., Рыжкова Г. Ф. Влияние композиции, содержащей липосомы с инкапсулированным оротатом калия, на макрофагальное звено иммунитета при лечении ран. Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2024;25(4):683–690. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2024.25.4.683-690>

Поступила: 09.01.2024

Принята к публикации: 04.07.2024

Опубликована онлайн: 28.08.2024

The effect of liposomal composition with encapsulated potassium orotate on the macrophage link of immunity in the treatment of wounds

© 2024. Vladimir V. Mosyagin¹✉, Victor S. Popov, Galina F. Ryzhkova²¹Federal Agricultural Kursk Research Center, Kursk, Russian Federation,²Kursk State Agrarian University named after I. I. Ivanov, Kursk, Russian Federation

In veterinary medicine, treatment of wounds is one of the most important areas. A possible way to solve the problem of wound treatment is to activate the body's own protective reserves, primarily the immune system. Various immunostimulants and immunomodulators are widely used to activate the immune system. Known immunostimulants are derivatives of pyrimidine bases, in particular, potassium orotate (potassium salt of orotic acid). Orotic acid is found in milk and colostrum of animals. The use of orotic acid or its salts as immunostimulants is difficult due to their low bioavailability determined by their solubility in water. It is possible to increase the effectiveness of immunostimulators based on potassium orotate by including it in liposomes. Liposomes with encapsulated potassium orotate were obtained by shaking. The aim of the research was to study

the activation of immunity macrophage link by liposomes with encapsulated potassium orotate. Evaluation of the effectiveness of the liposomal drug was carried out on rat wound models and on post-castration wounds of suckling pigs. Animal experiments were conducted according to bioethical norms. Complete wound healing in rats with the use of liposomal gel occurred on day 2, earlier than in the control with the use of Monclavit-1, while in the experimental group, compared with the control group, the content of leukocytes, lymphocytes, monocytes, platelets and granulocytes was significantly higher. The healing of surgical wounds in piglets after castration with the use of liposomal gel occurred 2 days earlier than with the use of the drug "Monclavit-1". There were no complications in both groups. Based on the analysis of literature data and the results of our own research, a scheme of the mechanism of action of a liposomal drug was proposed. The hypothesis about the mechanism of influence of liposomal composition on the macrophage link of immunity has been presented.

Keywords: immunostimulator, macrophages, macrophage activation, cytokines

Acknowledgements: the research was carried out under 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 No. FGZU-2022-0004).

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

Conflict of interests: the authors stated that there was no conflict of interests.

For citation: Mosyagin V. V., Popov V. S., Ryzhkova G.F. New approaches to stimulation of macrophage immunity by liposomal composition. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka = Agricultural Science Euro-North-East*. 2024;25(4):683-690. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2024.25.4.683-690>

Received: 09.01.2024

Accepted for publication: 04.07.2024

Published online: 28.08.2024

В ветеринарной медицине одним из важнейших направлений является лечение ран. Возможный путь ее решения – активация собственных защитных резервов организма, в первую очередь иммунной системы. Для активации иммунной системы широко используют различные иммуностимуляторы и иммуномодуляторы.

Известными иммуномодуляторами являются производные пиримидиновых оснований, к которым относят, например, оротат калия [1, 2] и метилурацил [3].

Оротат калия препарат анаболического типа действия, который применяют при нарушениях белкового обмена и как общий стимулятор обменных процессов [4].

Оротат калия – калиевая соль оротовой кислоты, называемая также витамин В₁₃. Оротовая кислота (от др.-греч. ὀρός «сыворотка») впервые выделена из сыворожки коровьего молока, небольшое количество ее содержится в материнском молоке, что свидетельствует о важности оротовой кислоты для организма. Она синтезируется в организме и является предшественником для синтеза пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, участвующих в синтезе белковых молекул.

Оротовая кислота является обязательным компонентом молока [5]. Известно, что включение труднорастворимых действующих веществ в липосомальные везикулы позволяет повысить их биодоступность [6]. В связи с этим оротат калия был инкапсулирован в липосомы [7].

Липосомы используют для адресной доставки действующих веществ в клетки-мишени [8]. Липосома – (греч. lipos – жир и

soma – тело) – это искусственно получаемые, замкнутые сферические частицы, образованные бимолекулярными липидными слоями, в пространстве между которыми содержится среда формирования. Липосомы называют также микрокапсулы, нанокапсулы или наноконтейнеры. Они имеют определенное сходство с мембранами клеток и полностью биодegradуемы [8].

Отмечено, что применение липосомальных форм лекарственных средств существенно расширяет возможности фармакотерапии [9].

Основными клетками-мишенями липосом являются макрофаги [10]. Этим клеткам принадлежит ведущая роль в иммунном ответе. Макрофаги различных фенотипов выполняют в организме антигенпрезентирующую функцию, уничтожение микроорганизмов, синтез цитокинов и другие [11].

В естественных условиях существования организмов, особенно при болезнях, происходит контакт с микроорганизмами и вирусами, которые являются очень сильными иммуностимуляторами [12]. При этом активируются макрофаги. Они могут активироваться различными путями, в зависимости от силы активации и микроокружения (наличия в среде иммунных комплексов, тех или иных цитокинов и др.). В зависимости от пути активации выделяют фенотипы M1 и M2, которые в настоящее время считаются условными в виду пластичности макрофагального фенотипа [13].

Есть мнение, что M1 фенотип является «провоспалительным», а M2 фенотип – «противовоспалительным». Установлено, что макрофаги M1 фенотипа продуцируют цитокины

IL-12, IL-18, IL-1 β , TNF- α , активные формы кислорода и оксид азота, благодаря чему проявляют бактерицидную активность. Макрофаги M2 фенотипа продуцируют IL-10, IL-13, TGF- β .

Выделяемые макрофагами и лимфоцитами цитокины оказывают определенное биологическое действие, например, регулируют дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов, стимулируют пролиферацию и дифференцировку различных типов клеток-предшественников в костном мозге, среди прочих функций. На основе этих действий можно сделать заключение о типе активации макрофагов и преимущественно выделяемых ими цитокинах. В настоящее время существует множество методов получения липосом и загрузки в них лекарственных препаратов – это конвекционный, озвучивания, растворения и удаления детергента, испарения с обращением фаз и другие.

Поиск и анализ литературных источников и патентной базы показали, что широко используемыми методами получения липосом являются инъекционный и ручного встряхивания [14]. Инъекционный метод заключается во впрыскивании под большим давлением через малое отверстие органического раствора фосфолипидов в водный раствор лекарственного вещества [15]. Метод ручного встряхивания заключается в смешивании водной фазы, содержащей инкапсулируемое вещество, с неводной фазой — органическим раствором фосфолипидов [16].

В качестве антисептического компонента препарата был выбран йодофор – соединение йода с поливиниловым спиртом (йодиол). Известно, что йодофоры обладают антисептическим, противовоспалительным и ранозаживляющим действием [17].

Цель исследований – изучение влияния липосомального геля, содержащего липосомы с инкапсулированным оротатом калия, на процессы ранозаживления и активацию макрофагального звена иммунитета.

Научная новизна – изучение воздействия липосомальной композиции на макрофагальное звено иммунитета при лечении хирургических ран.

Материал и методы. Получение липосом проводили методом встряхивания с использованием магнитной мешалки. Неводную фазу, содержащую соевый лецитин, α -токоферол, каприловую кислоту, рыбий жир и глицерин,

по каплям вносили в вихрь водной фазы насыщенного раствора оротата калия.

Для получения ранозаживляющего геля полученные липосомы в количестве 0,5-1,0 % вносили в раствор йодиола, и к смеси добавляли 0,1-0,2 % карбомера-940.

Оценку эффективности липосомального препарата проводили на моделях ран у крыс и на поросятах-сосунах согласно биоэтическим нормам.

В опытах использовали белых крыс массой 250-300 г из вивария факультета ветеринарной медицины Курской ГСХА. Из них случайным образом были сформированы две группы по 5 голов в каждой. В контрольной группе применяли препарат «Монклавит-1», в опытной — липосомальный.

Создание модели раны у крыс проводили после депиляции под наркозом хлоралгидратом, делая разрез кожи длиной 1,5-2,0 см в области холки. Препарат наносили однократно, после чего регулярно измеряли площадь раны, которую определяли с помощью компьютерной программы. В конце опыта отбирали кровь для гематологического анализа, который проводили на анализаторе PCE90Vet.

Оценка эффективности препарата при лечении послекастрационной раны у поросят была проведена в АО АФ «Открытие» Курской области Кореневского района, с. Благодатное. В опытах участвовали 4-дневные поросята, которым препараты наносили однократно сразу после операции. В каждой из опытной и контрольной групп было по 10 животных. Продолжительность опыта – 11 дней.

Результаты и их обсуждение. Используя метод встряхивания, были синтезированы моноламеллярные липосомы с диаметром от 10 до 50 нанометров (рис. 1), в которые инкапсулировали оротат калия. Полученные липосомы применяли в качестве основы для разработки средства, способствующего заживлению ран.

В ходе экспериментов на животных было установлено (рис. 2), что использование липосомального геля обеспечивает полное заживление ран у крыс к четвертым суткам. В то же время, у группы крыс, получавших лечение препаратом Монклавит-1, раны на этом этапе оставались незажившими. Эти данные подтверждают эффективность липосомального геля в стимулировании регенеративных процессов кожи и его превосходную ранозаживляющую активность.

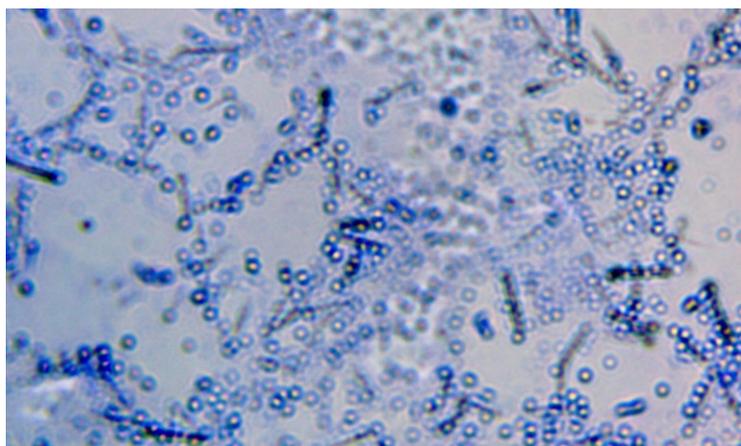


Рис. 1. Моноламеллярные липосомы, окрашенные гематоксилином, $\times 400$ /
Fig. 1. Monolamellar liposomes, with hematoxylin, $\times 400$

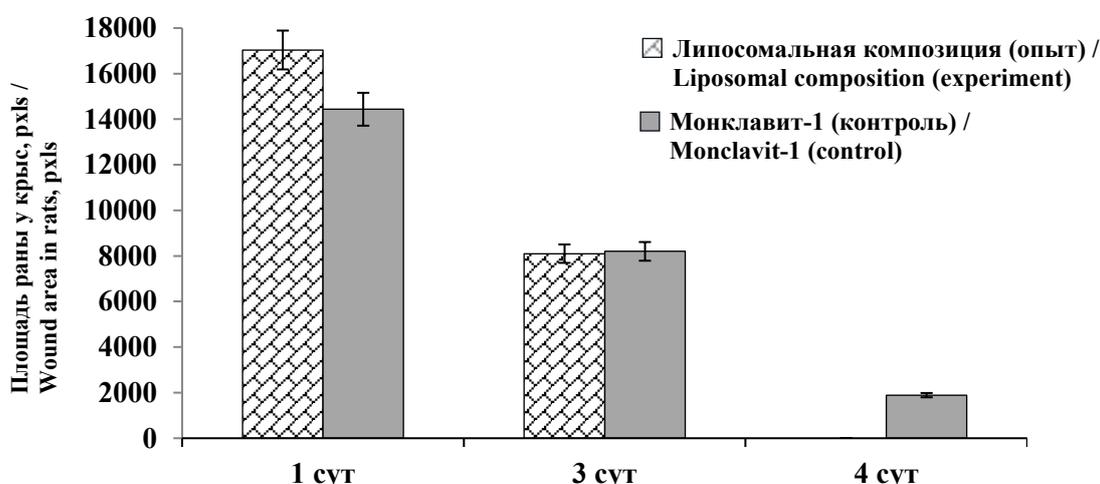


Рис. 2. Динамика площади ран у крыс в группах опыта /
Fig. 2. Dynamics of wound area in rats in experimental groups

Применение липосомального средства повлияло на морфологические показатели крови (рис. 3). В группе, получавшей липосомальный препарат, наблюдали статистически значимое увеличение уровня лейкоцитов, лимфоцитов,

моноцитов и гранулоцитов по сравнению с контрольной. Однако различий в количестве эритроцитов и тромбоцитов между двумя группами выявлено не было.

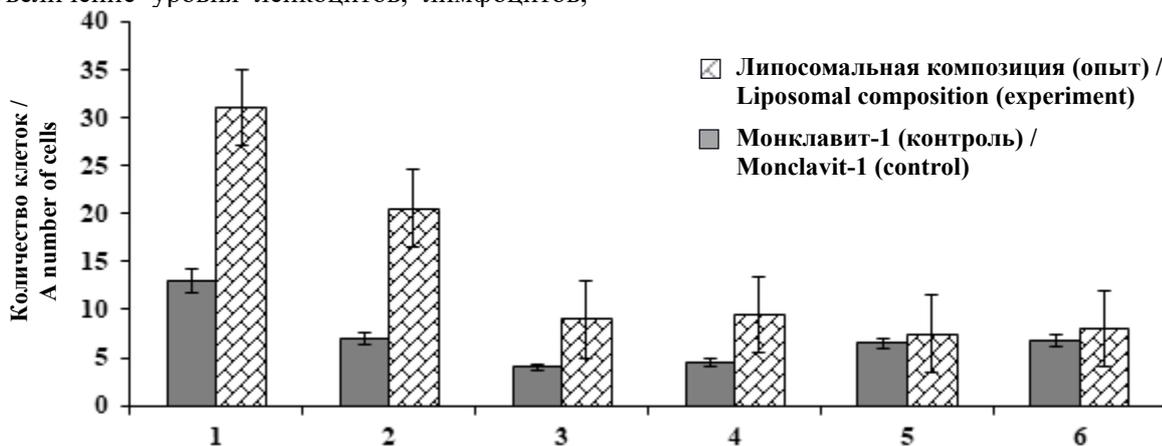


Рис. 3. Морфологические показатели крови подопытных крыс: 1 – лейкоциты, $\times 10^9$; 2 – лимфоциты, $\times 10^9$; 3 – моноциты, $\times 10^8$; 4 – гранулоциты, $\times 10^9$; 5 – эритроциты, $\times 10^{12}$; 6 – тромбоциты, $\times 10^{11}$ /
Fig. 3. Morphological parameters of blood of experimental rats: 1 – leukocytes, $\times 10^9$; 2 – lymphocytes, $\times 10^9$; 3 – monocytes, $\times 10^8$; 4 – granulocytes, $\times 10^9$; 5 – red blood cells, $\times 10^{12}$; 6 – platelets, $\times 10^{11}$

Исследование гематологических параметров в различных группах не выявило значимых различий в таких показателях, как гемоглобин, гематокрит, среднее содержание и концентрация гемоглобина в эритроците, ширина распределения эритроцитов и тромбоцитов, средний объем эритроцитов и тромбоцитов, а также тромбоцит.

Гистологический анализ тканевых срезов в области рубцов у крыс показал, что при лечении препаратом «Монклавит-1» эпителизация была полной. Коллагеновые волокна под эпителием с умеренной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией и новообразованными вертикально ориентированными сосудами также были заметны.

При использовании липосомального геля наблюдали полную эпителизацию, а в подле-

жащих слоях дермы – незначительную лимфоидную инфильтрацию и множество новообразованных вертикально расположенных сосудов.

Эти результаты указывают на слабо выраженную воспалительную реакцию и более активные процессы васкуляризации при использовании липосомального геля по сравнению с «Монклавит-1».

Положительные исходы экспериментов на крысах стали основанием для начала исследований воздействия липосомального препарата на заживление послекастрационных ран у поросят. Исследование показали, что при использовании липосомального геля заживление происходило на двое суток ранее, чем при лечении препаратом «Монклавит-1», при этом в обеих группах осложнений не наблюдали (рис. 4).

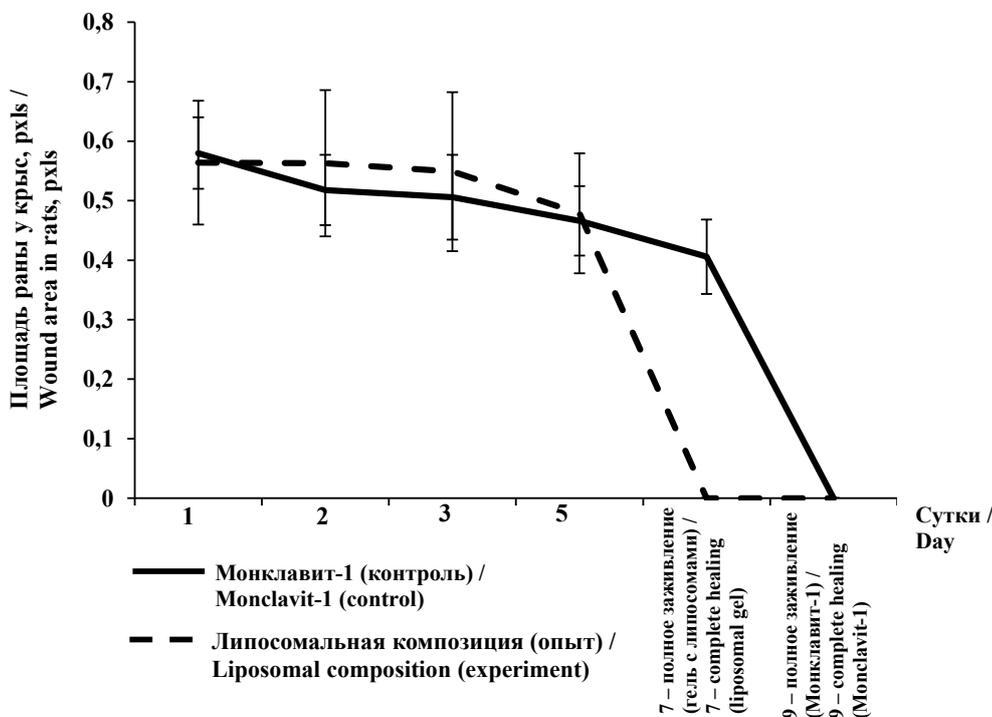


Рис. 4. Динамика площади ран у поросят опытной и контрольной групп / Fig. 4. Dynamics of the wound area in piglets of the experimental and control groups

Анализируя результаты опытов, можно сделать ряд заключений. В процессы ранозаживления вовлечены следующие звенья иммунной системы: макрофаги, активируемые по типу M1 и M2, Т-хелперы, активируемые в фенотипы Th1 и Th2 и выделяемые этими клетками провоспалительные (IL-12, IL-18, IL1 β , TNF α) и противовоспалительные цитокины (IL-10, IL-13, TGF- β).

При применении липосомальной ранозаживляющей композиции, выделенные цито-

кины вызывают ряд специфических процессов: ускорение регенерации тканей, усиление васкуляризации, увеличение количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Можно сделать предположение, что в ускорении регенерации тканей участвуют макрофаги, их циркулирующие предшественники моноциты [18]. Кроме этого, ускорение регенерации тканей вызывает TGF- β (transforming growth factor, трансформирующий фактор роста) [19]. Усиление васкуляризации проис-

ходит под действием фактора роста эндотелия сосудов – VEGF [20].

Для предположения о механизмах увеличения уровня лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов крови при действии иммуностимулирующей липосомальной композиции необходимо воспользоваться сведениями о роли цитокинов в воспалительном процессе. Иммунокомпетентные клетки (например, макрофаги) воспринимают липосомы с инкапсулированным оротатом калия как бактериальные липополисахариды или мурамилпептиды с активацией воспалительных реакций, направленных на уничтожение и удаление микробного агента. Так, в течение некоторого времени оседлые макрофаги в месте введения композиции запускают синтез цитокинов, которые активируют функцию всех иммунных клеток, усиливают синтез факторов роста [21]. При этом развивается аналог острой воспалительной реакции и секреция провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ1), фактор некроза опухоли (ФНО α), интерлейкина-6 (ИЛ6), которые и являются причиной увеличения количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов крови [21, 22].

В данном случае наблюдаемый лейкоцитоз не является проявлением классической воспалительной реакции, а лишь ее «имитация» и предшествует противовоспалительным процессам.

Предложенный механизм действия липосомального препарата не ограничивается только

макрофагальным звеном иммунитета, конечный эффект может оказаться существенно более многогранным в связи с изменением функциональной активности всей иммунной системы при действии иммуностимулирующего липосомального комплекса. Однако подтверждение данной гипотезы требует дальнейших исследований.

Выводы. Применение липосомальной композиции, содержащей йодиол, для лечения моделей хирургических ран у крыс показало ее высокую эффективность. У крыс в опытной группе отмечено ускорение ранозаживления и повышение его качества.

Исследование эффективности липосомальной композиции, содержащей йодиол, подтвердило ее эффективность на поросятах-сосудах в послекастрационный период в условиях производства по сравнению с используемым в контрольной группе животных препаратом «Монклавит-1». Это проявилось в сокращении сроков полного ранозаживления, интенсивном формировании новых сосудов и регенерации тканей, менее выраженной воспалительной реакции.

Сделано предположение, что липосомы с инкапсулированным оротатом калия, входящие в липосомальную композицию, вызывают активацию макрофагального звена иммунитета, выделение иммунными клетками цитокинов, способствующих сокращению сроков регенерации тканей раны, васкуляризации и качеству ранозаживления.

Список литературы

1. 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
2. Нагиев Э. Р., Нагиева С. Э., Исмаилова Ф. Э. Исследование содержания уридилловых 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
3. 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?edn=TMLUNM> EDN: TMLUNM
4. Козлов П. В., Иванников Н. Ю., Багаева И. И. Профилактика перинатальной патологии при синдроме задержки роста недоношенного плода. Трудный пациент. 2012;10(2-3):15–17.
5. Торшин И. Ю., Громова О. А. Молекулярные механизмы воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;4(5):63–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12791022> EDN: KTXOHV
6. 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>
7. 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: заяв. 17.01.2019; опубл. 16.08.2019. Бюл. № 23. 8 с. Режим доступа: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet

8. Павлов И. А. Разработка технологии получения липосомальной формы пеуценидина. Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2017;(2):43–46. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36347244> EDN: YMIAJX
9. 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
10. Горбик В. С., Шпрах З. С., Козлова Ж. М., Салова В. Г. Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор). Российский биотерапевтический журнал. 2021;20(1):33–41. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41> EDN: GJUXAF
11. Сарбаева Н. Н., Пономарева Ю. В., Милякова М. Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. Гены и клетки. 2016;11(1):9–17.
12. Гариб Ф. Ю., Ризопулу А. П. Стратегия иммунной эвазии патогенов: супрессия иммунного ответа путем активирования Т-регуляторных клеток хозяина. Иммунология. 2016;37(1):35–46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25672541> EDN: VPUPIF
13. Федоров А. А., Ермак Н. А., Геращенко Т. С., Тобольничский Е. Б., Шефер Н. А., Родионов Е. О., Стахеева М. Н. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. Сибирский онкологический журнал. 2022;21(4):124–136. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136> EDN: LYBKUG
14. Мамучиева М. Б., Компанцев Д. В., Саградян Г. В. Получение липосом с наночастицами селена для применения в дерматологии. Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровье. 2017;(4):132–135. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-4/23> EDN: YMNLNS
15. Хатков Э. М., Базиков И. А., Чеботарев В. В. Создание трансдермального нисосомального геля для лечения акне. Современная медицина: актуальные вопросы. 2014;(32):84–90. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21618423> EDN: SFBZEB
16. Попов И. В., Сафроненко А. В., Мазанко М. С., Тягливый А. С., Головин Н. С., Попов И. В., Ермаков А. М. История применения йодсодержащих веществ в асептике и антисептике. Ветеринарная патология. 2021;(4(78)):76–83. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47459952> EDN: BTKKDC
17. Юшков Б. Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(4):94–105. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-94-105> EDN: YQMYVO
18. Атькова Е. Л., Рейн Д. А., Ярцев В. Д., Суббот А. М. Влияние цитокина TGF- β и других факторов на процесс регенерации. Вестник офтальмологии. 2017;133(4):89–96. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133489-96> EDN: ZCHWRV
19. Белоглазова И. Б., Зубкова Е. С., Дергилев К. В., Ратнер Е. И., Гусева А. А., Меньшиков М. Ю., Парфенова Е. В. Участие VEGF в регуляции неканонического сигнального пути NOTCH в клетках эндотелия. Кардиологический вестник. 2022;17(2):33–39. DOI: <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702133> EDN: INDAMY
20. Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008;81(6):5–8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11701608> EDN: JWBSL
21. Зинина Е. П., Царенко С. В., Логунов Д. Ю., Тухвагулин А. И., Бабаянц А. В., Аврамов А. А. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2021;(1):77–89. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-77-89> EDN: TZDXAZ
22. Маянская Н. Н., Хидирова Л. Д., Маянская С. Д. Особенности вовлечения клеточных и молекулярных воспалительных механизмов в экспериментальное гормонально-опосредованное повреждение миокарда. Казанский медицинский журнал. 2013;94(5):723–726.

References

1. 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>
2. 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 perftoran. *Meditsinskaya 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
3. Evdokimenko P. V. Methyluracil – a forgotten indigenous medicine. Current problems of IVF prevention and ways to solve them: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference. *Pod obshch. red. D. V. Vorob'eva, N. V. Timushkinoy*. Saratov: Izd-vo "Saratovskiy istochnik", 2019. pp. 77–79. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=TMLUNM>
4. Kozlov P. V., Ivannikov N. Yu., Bagaeva I. I. Prevention of perinatal pathology in growth retardation of prematurely burned fetus syndrome. *Trudnyy patsient*. 2012;10(2-3):15–17. (In Russ.).
5. Torshin I. Yu., Gromova O. A. Molecular mechanisms of action of magnesium orotate on cardiovascular system. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4(5):63–66. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12791022>
6. 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>

7. Mosyagin V. V., Ryzhkova G. F., Sorokina Yu. E., Zernova A. V. Wound healing gel with liposomes and the method of its preparation: Patent RF, no. 2697669, 2019. URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet
8. Pavlov I. A. Development of technology to achieve peutsenidinaliposomal form. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina i farmatsiya* = BSU bulletin. Medicine and pharmacy. 2017;(2):43–46. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36347244>
9. 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 farmakologicheskyy vestnik* = Bulletin of veterinary pharmacology. 2019;(2(7)):29–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2019.2.29>
10. Gorbik V. S., Shprakh Z. S., Kozlova Z. M., Salova V. G. Liposomes as a targeted delivery system of drugs (review). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy. 2021;20(1):33–41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41>
11. Sarbaeva N. N., Ponomareva Yu. V., Milyakova M. N. Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Geny i kletki* = Genes & Cells. 2016;11(1):9–17. (In Russ.).
12. Garib F. Yu., Rizopulu A. P. Strategy of immune evasion of pathogens: the suppression of immune response by host's T-regulatory cells activation. *Immunologiya*. 2016;37(1):35–46. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25672541>
13. Fedorov A. A., Ermak N. A., Gerashchenko T. S., Topolnitskii E. B., Shefer N. A., Rodionov E. O., Stakheyeva M. N. Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = Siberian journal of oncology. 2022;21(4):124–136. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136>
14. Mamuchieva M. B., Kompantsev D. V., Sagradyan G. V. Obtaining the liposomes with nanoparticles of selenium for applying it in dermatology. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik. Chelovek i ego zdorov'e* = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2017;(4):132–135. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-4/23>
15. Khatkov E. M., Bazikov I. A., Chebotarev V. V. Creating transdermal niosomal gel for acne treatment. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy*. 2014;(32):84–90. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21618423>
16. Popov I. V., Safronenko A. V., Mazanko M. S., Tyaglivyy A. S., Golovin N. S., Popov I. V., Ermakov A. M. History of the application of iodine-containing substances in sepsis and antisepsis. *Veterinarnaya patologiya* = Veterinary Pathology. 2021;(4(78)):76–83. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47459952>
17. Yushkov B. G. Immune system and regulation of regeneration. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(4):94–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-94-105>
18. At'kova E. L., Reyn D. A., Yartsev V. D., Subbot A. M. Influence of TGF- β cytokine and a number of other biochemical factors on regenerative process. *Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(4):89–96. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133489-96>
19. Beloglazova I. B., Zubkova E. S., Dergilev K. V., Ratner E. I., Guseva A. A., Menshikov M. Yu., Parfenova E. V. VEGF in regulation of non-canonical NOTCH signaling pathway in endothelial cells. *Kardiologicheskyy vestnik* = Russian Cardiology Bulletin. 2022;17(2):33–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702133>
20. Serebrennikova S. N., Seminskiy I. Zh. The role of cytokines in the inflammatory process (part 1). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2008;81(6):5–8. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11701608>
21. Zinina E. P., Tsarenko S. V., Logunov D. Yu., Tukhvatulin A. I., Babayants A. V., Avramov A. A. The role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. review. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A. I. Saltanova* = Annals of Critical Care. 2021;(1):77–89. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-77-89>
22. Mayanskaya N. N., Hidirova L. D., Mayanskaya S. D. Features of cellular and molecular inflammatory mechanisms involvement in hormone-mediated myocardial experimental injury. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* = Kazan medical journal. 2013;94(5):723–726 (In Russ.).

Сведения об авторах

✉ **Мосягин Владимир Владимирович**, доктор биол. наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Курский федеральный аграрный научный центр», 70 б, ул. Карла 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

Попов Виктор Сергеевич, доктор вет. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Курский федеральный аграрный научный центр», 70 б, ул. Карла Маркса, г. Курск, Российская Федерация, 305021, e-mail: kurskfarc@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3404-1591>

Рыжкова Галина Федоровна, доктор биол. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и химии имени профессора А. А. Сысоева, ФГБОУ ВО «Курский государственный аграрный университет имени И. И. Иванова», 70, ул. Карла Маркса, г. Курск, Российская Федерация, 305021, e-mail: kursksau@kursksau.ru

Information about the authors

✉ **Vladimir V. Mosyagin**, DSc in Biology, senior researcher, 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

Victor S. Popov, DSc in Veterinary, leading researcher, Federal Agricultural Kursk Research Center, K. Marx Street. 70 b, Kursk, Russian Federation, 305021, e-mail: kurskfarc@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3404-1591>

Galina F. Ryzhkova, DSc in Biology, professor, Head of the Department of Physiology and Chemistry named after professor A. A. Sysoev, Kursk State Agrarian University named after I. I. Ivanov, K. Marx Street, 70, Kursk, Russian Federation, 305021, e-mail: kursksau@kursksau.ru

✉ – Для контактов / Corresponding author