

Влияние антибактериальных препаратов в свободной и липосомальной формах на отдельные показатели иммунного статуса экспериментальных животных

А.А.Ефременко¹, И.А.Базиков¹, Д.В.Ефременко², О.В.Логвиненко², Е.Л.Ракитина², Ф.И.Базиков¹, В.И.Ефременко²

¹ФБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация;

²ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Ставрополь, Российская Федерация

Было проведено сравнительное изучение влияния антибактериальных препаратов (рифампицин, азитромицин, ампициллин) в свободной и липосомальной формах на субпопуляции лимфоцитов (Т-лимфоциты, Т-хелперы, В-лимфоциты), провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α), противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у экспериментальных животных. Установлено, что антибиотики способствовали сдвигу лимфоцитарной формулы в сторону уменьшения процентного содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов, что может приводить к ослаблению клеточного иммунного ответа макроорганизма. Из общих закономерностей оказываемого на популяцию В-лимфоцитов эффекта антибактериальных препаратов в свободной и липосомальной формах можно отметить (так же как и в случае с Т-клетками) наименьшие отклонения у опытных групп животных от показателей контроля на 5-е сутки эксперимента, т.е. к этому времени происходила нормализация соответствующих значений. Однако в целом можно констатировать менее значимое влияние инкапсулированных в липосомы препаратов на субпопуляции лимфоцитов в эксперименте по сравнению с интактной формой. Воздействие антибиотиков на цитокинпродуцирующую активность заключалось в повышении выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли- α , угнетении секреции ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-4, что может способствовать нежелательным гипериммунным реакциям. Максимальные изменения фиксировались в первые сутки эксперимента, а к 5-м суткам значения приближались к норме. При этом включение антибиотиков в липосомы обеспечивало уменьшение вариативности секреторной функции клеток иммунной системы, таким образом позволяя ослабить влияние препаратов на показатели гомеостаза организма.

Ключевые слова: показатели иммунного статуса, рифампицин, азитромицин, ампициллин, липосомальная форма антибиотиков, субпопуляции лимфоцитов, цитокины

Для цитирования: Ефременко А.А., Базиков И.А., Ефременко Д.В., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Базиков Ф.И., Ефременко В.И. Влияние антибактериальных препаратов в свободной и липосомальной формах на отдельные показатели иммунного статуса экспериментальных животных. Бактериология. 2024; 9(1): 38–45. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-38-45

Effect of antibacterial preparations in free and liposomal forms on individual indicators of immune status of experimental animals

А.А.Ефременко¹, И.А.Базиков¹, Д.В.Ефременко², О.В.Логвиненко², Е.Л.Ракитина², Ф.И.Базиков¹, В.И.Ефременко²

¹Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation;

²Stavropol Research Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Stavropol, Russian Federation

A comparative study of the effect of antibacterial drugs (rifampicin, azithromycin and ampicillin) in free and liposomal forms on lymphocyte subpopulations (T-lymphocytes, T-helpers, B-lymphocytes), pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α), anti-inflammatory cytokine IL-4 in experimental animals was conducted. It has been found that antibiotics have contributed to a shift in the lymphocytic formula towards a decrease in the percentage of T-lymphocytes and their subpopulation of T-helpers, which may lead to a weakening of the cellular immune response of the macro-organism. Of the general patterns, it can be noted (as

Для корреспонденции:

Ефременко Анна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии ФБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310
Телефон: (8652) 35-2475

Статья поступила 28.09.2023, принята к печати 29.03.2024

For correspondence:

Anna A. Efremenko, PhD, MD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Stavropol State Medical University

Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation
Phone: (8652) 35-2475

The article was received 28.09.2023, accepted for publication 29.03.2024

well as in the case of T-cells) the smallest deviations in experimental groups of animals from the control indicators on the 5th day of the experiment, i.e. by this time the corresponding values were normalized. In general, however, a less significant effect of liposomal drugs on lymphocyte subpopulations can be noted in the experiment compared to intact form. The effect of antibiotics on cytokine-producing activity was to increase the production of proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α , inhibition of IL-6 secretion and anti-inflammatory IL-4, which may contribute to undesirable hyperimmune reactions. The maximum changes were recorded on the first day of the experiment, and by 5 days the values approached the norm. At the same time, the inclusion of antibiotics in liposomes ensured a decrease in the variability of the secretory function of the cells of the immune system, thus allowing to weaken the effect of drugs on the homeostasis indicators of the body.

Key words: indicators of immune status, rifampicin, azithromycin, ampicillin, liposomal form of antibiotics, lymphocyte subpopulations, cytokines

For citation: Efremenko A.A., Bazikov I.A., Efremenko D.V., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Bazikov F.I., Efremenko V.I. Effect of antibacterial preparations in free and liposomal forms on individual indicators of immune status of experimental animals. *Bacteriology*. 2024; 9(1): 38–45. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-38-45

В соответствии с «Научным нанорубрикаторм» липосомы являются бионаноструктурами, поскольку толщина их мембран, построенных из липидов, не превышает 8–10 нм. Упакованные в нанокапсулы липосом различные лекарственные препараты приобретают новые полезные свойства, связанные со способностью этих наноконтейнеров преодолевать анатомические и клеточные барьеры организма, пролонгировать действие лекарств, снижать их токсичность [1–6].

Введенные различными путями экспериментальным животным пустые (интактные) липосомы, являясь биологическими образованиями, вызывают функциональные изменения биохимических показателей, характеризующих состояние белкового, углеводного, липидного обмена, уровня активности некоторых ферментов организма [7–10]. Как правило, эти изменения нормализуются в течение 10 суток после введения липосом. Наряду с влиянием интактных липосом на биохимический статус организма, они также активируют различные показатели иммунной системы, способствуют повышению эффективности иммунного ответа на вводимые экспериментальным животным иммуногены, оказывают протективный эффект при их заражении вирулентными микроорганизмами [11–13].

Имеются опытные данные, показывающие, что введение пустых липосом сопровождается увеличением популяции Т-лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов и не оказывает существенного влияния на количество В-лимфоцитов [14–16]. Однако сведения о влиянии вводимых в организм липосомальных форм лекарственных препаратов на различные иммунологические показатели носят отрывочный характер, не являясь достаточными для полноценного понимания данного вопроса.

Цель: сравнительное изучение влияния антибиотиков в свободной и липосомальной формах на субпопуляции лимфоцитов, некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у экспериментальных животных.

Материалы и методы

Мембраны липосом формировали из липидов и фосфолипидов головного мозга свиней, которые экстрагировали хлороформно-этанольной экстракцией с дальнейшим осаждением липидов добавлением ацетона [17].

Водорастворимые антибиотики азитромицин и ампициллин включали во внутреннюю полость липосом методом «ручного встряхивания» с последующими шестью циклами «замораживания-оттаивания». Жирорастворимый антибио-

тик рифампицин иммобилизовали в мембрану липосом методом «выпаривания в обращенной фазе». Данный способ позволяет получать крупные липосомы диаметром до 800 нм с высоким процентом иммобилизованных в них антибиотиков [18, 19]. От не связавшихся с липосомами водорастворимых антибиотиков освобождались диализом.

Количество включенного в липосомы антибиотика определяли методом серийных разведений, используя в качестве стандарта свободный антибиотик [20, 21]. Мембраны липосомальных препаратов разрушали добавлением Тритона X-100, высвобождая иммобилизованные антибиотики. Включение водорастворимых антибиотиков азитромицина и ампициллина в липосомальные везикулы составило $92 \pm 3\%$, жирорастворимого рифампицина – $99 \pm 1\%$.

Эксперимент проводили на нелинейных белых мышах обоего пола массой 18–20 г с соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных разных видов. Мыши находились в стандартных условиях с естественной сменой освещения и соблюдением стандартного пищевого рациона. У всех животных был свободный доступ к пище и воде.

Экспериментальным животным вводили в свободной и инкапсулированной в липосомы формах рифампицин и азитромицин перорально по 1 мл в концентрации 0,5 мг/мл и 0,6 мг/мл соответственно, ампициллин – по 0,1 мл внутримышечно в концентрации 1 мг/мл. Контролем служили чистые белые мыши. Каждая исследуемая группа состояла из 5 белых мышей.

Кровь на исследование брали на 1, 3 и 5-е сутки после введения препаратов. В крови определяли лимфоциты, экспрессирующие рецепторы CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы) и CD19 (В-лимфоциты), интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1 β), фактор некроза опухолей (ФНО).

Клетки, экспрессирующие CD⁺-антиген, фенотипировали с использованием однопараметрических моноклональных антител, меченных флуоресцинизоцианидом (FITC) и фикоэритрином (PE) производства Coltag laboratories, США (CD3 FITC, CD4 PE, CD19 PE). На каждую белую мышь брали 3 пробирки, вносили 20 мкл гепаринизированной крови и в каждую пробирку добавляли по 5 мкл моноклональных антител CD3, CD4, CD19. Экспозиция в темноте 30 мин при комнатной температуре. Затем в каждую пробирку добавляли по 450 мкл рабочего раствора для лизиса эритроцитов. Для приготовления рабочего раствора, лизирующего эритроциты, к 1 мл лизирующего основного раствора

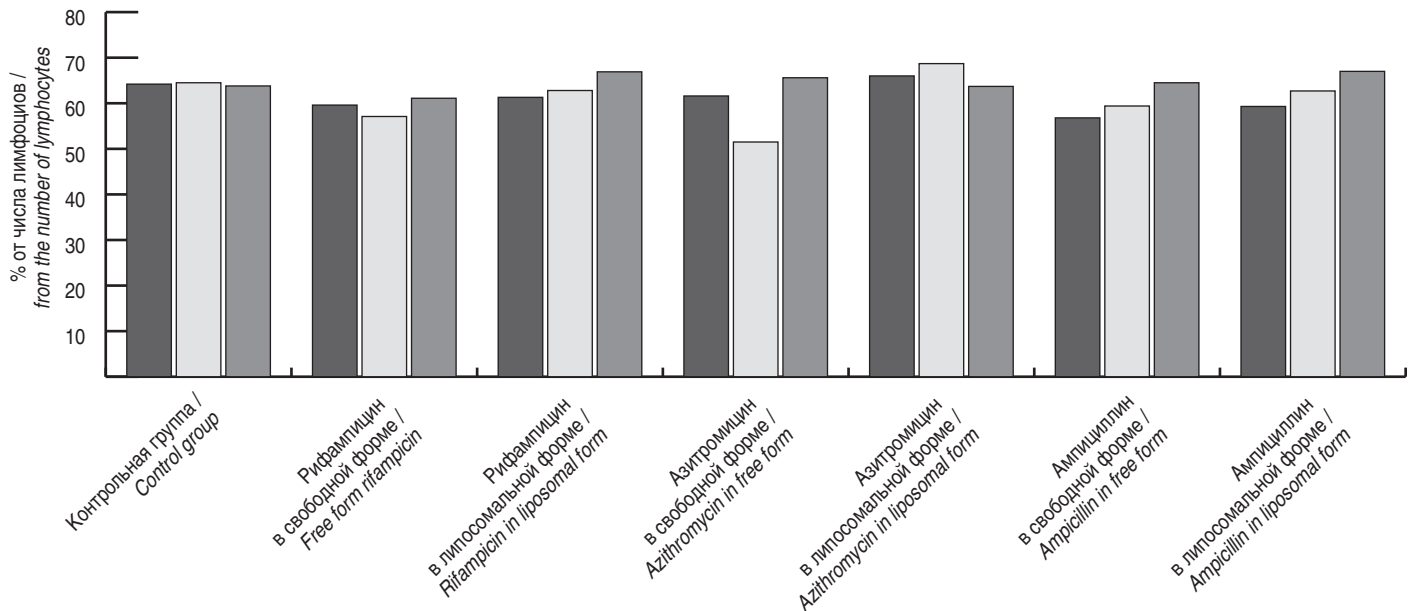


Рис. 1. Динамика показателя содержания Т-лимфоцитов при введении белым мышам антибиотиков в свободной и липосомальной формах: ■ – 1-е сутки, □ – 3-и сутки, ▒ – 5-е сутки.
 Fig. 1. Dynamics of the T-lymphocyte content when white mice are administered antibiotics in free and liposomal forms: ■ – 1 day, □ – 3 days, ▒ – 5 days.

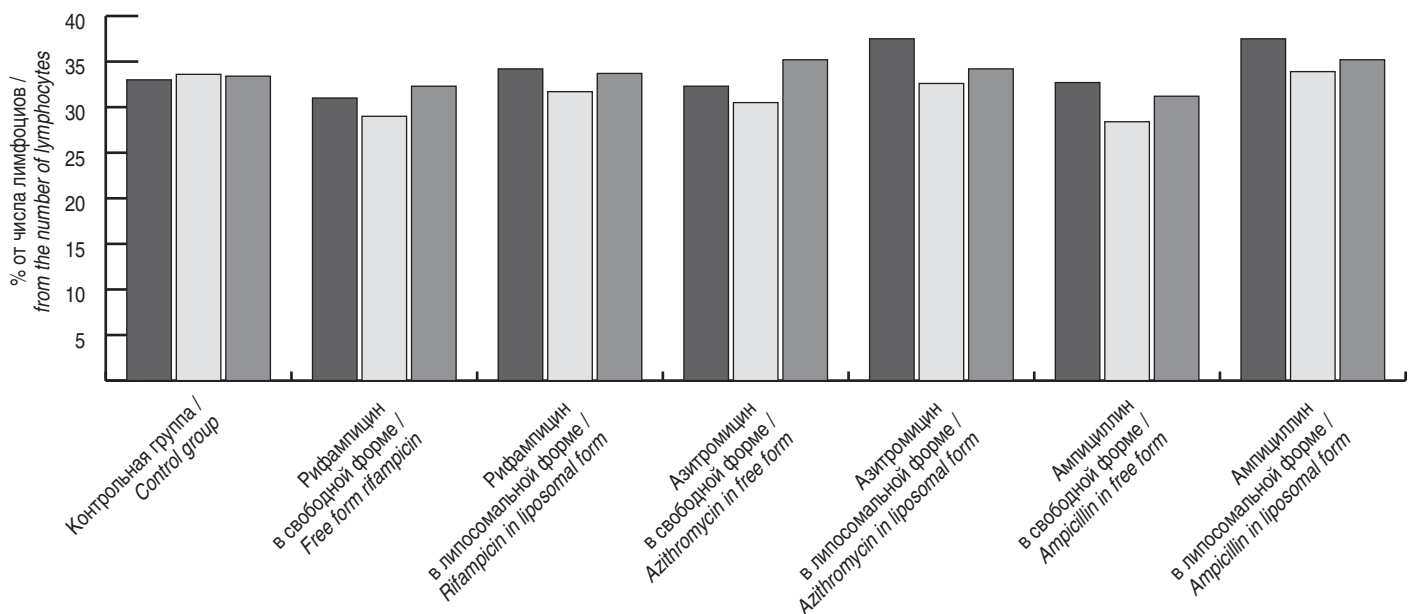


Рис. 2. Динамика показателя содержания Т-хелперов при введении белым мышам антибиотиков в свободной и липосомальной формах: ■ – 1-е сутки, □ – 3-и сутки, ▒ – 5-е сутки.
 Fig. 2. Dynamics of the T-helper content when white mice are administered antibiotics in free and liposomal forms: ■ – 1 day, □ – 3 days, ▒ – 5 days.

добавляли 9 мл дистиллированной воды. Пробирки помещали в темноту на 10 мин при комнатной температуре. Центрифугировали 5 мин при 2000 об./мин. Надосадочную жидкость удаляли и к осадку добавляли 450 мкл раствора для разведения клеток. Перемешивали на вортексе, затем в течение 5 мин центрифугировали при 2000 об./мин. Супернатант удаляли и добавляли в каждую пробирку по 450 мкл раствора для разведения клеток. Пробу фенотипировали на проточном цитометре FACSCalibur (США), используя универсальное программное обеспечение CellQuest.

Количество интерлейкинов в сыворотке крови биомоделей определяли методом иммуноферментного анализа [22]

с использованием диагностических тест-систем Biosource производства Immunoassay Kit (США) для определения количества ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО.

Величину оптической плотности измеряли при λ 450 нм на 8-канальном автоматическом фотометре Titertrek Multiskan Plus (Великобритания).

Количественный показатель содержания интерлейкинов определяли по графику, построенному при измерении оптической плотности образцов с известной концентрацией.

Статическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel, 2010.

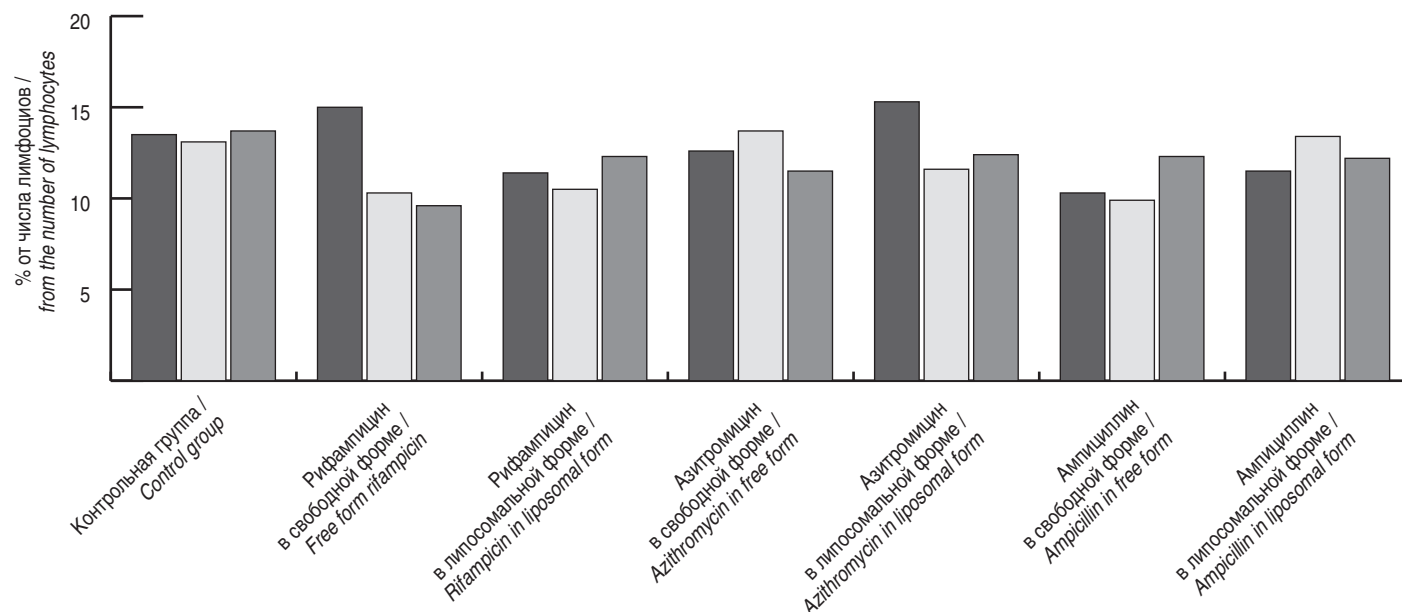


Рис. 3. Динамика показателя содержания В-лимфоцитов при введении белым мышам антибиотиков в свободной и липосомальной формах: ■ – 1-е сутки, □ – 3-и сутки, ▒ – 5-е сутки.

Fig. 3. Dynamics of the B-lymphocyte content when white mice are administered antibiotics in free and liposomal forms: ■ – 1 day, □ – 3 days, ▒ – 5 days.

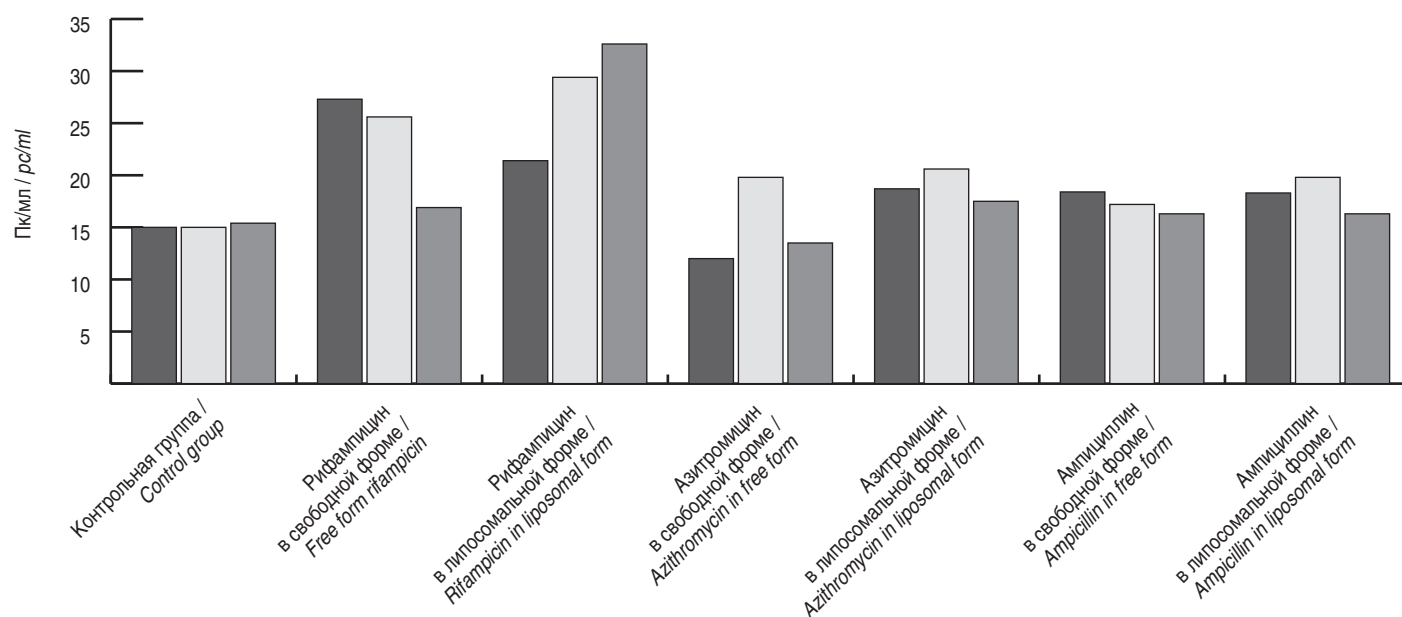


Рис. 4. Динамика показателя содержания ИЛ-1β при введении белым мышам антибиотиков в свободной и липосомальной формах: ■ – 1-е сутки, □ – 3-и сутки, ▒ – 5-е сутки.

Fig. 4. Dynamics of IL-1β content when white mice were administered antibiotics in free and liposomal forms: ■ – 1 day, □ – 3 days, ▒ – 5 days.

Результаты исследования и их обсуждение

Для изучения действия антибиотиков на иммунокомпетентные клетки нами были исследованы популяции Т- и В-лимфоцитов и субпопуляция Т-хелперов у контрольной группы животных при введении антибиотиков в свободном виде и антибиотиков, инкапсулированных в липосомы. Результаты представлены на рис. 1–3.

После введения антибиотиков в свободной и липосомальной формах наблюдали снижение содержания клеток, экспрессирующих CD3⁺- и CD4⁺-рецепторы, на 1-е и 3-и сутки эксперимента (в некоторых случаях снижение носило стати-

стически не значимый характер) по сравнению с результатами, полученными у контрольной группы животных. К 5-м суткам у опытных животных наблюдалось восстановление показателя Т-лимфоцитов и Т-хелперов до контрольных значений, а в отдельных случаях – превышение их. При этом липосомальная форма способствовала минимальному отклонению Т-клеток от нормы после введения препаратов (не более 8%), тогда как свободные антибиотики приводили к снижению показателя до 20% (в частности азитромицин).

Из общих закономерностей оказываемого на популяцию В-лимфоцитов эффекта антибактериальных препаратов в свободной и липосомальной формах можно отметить (так

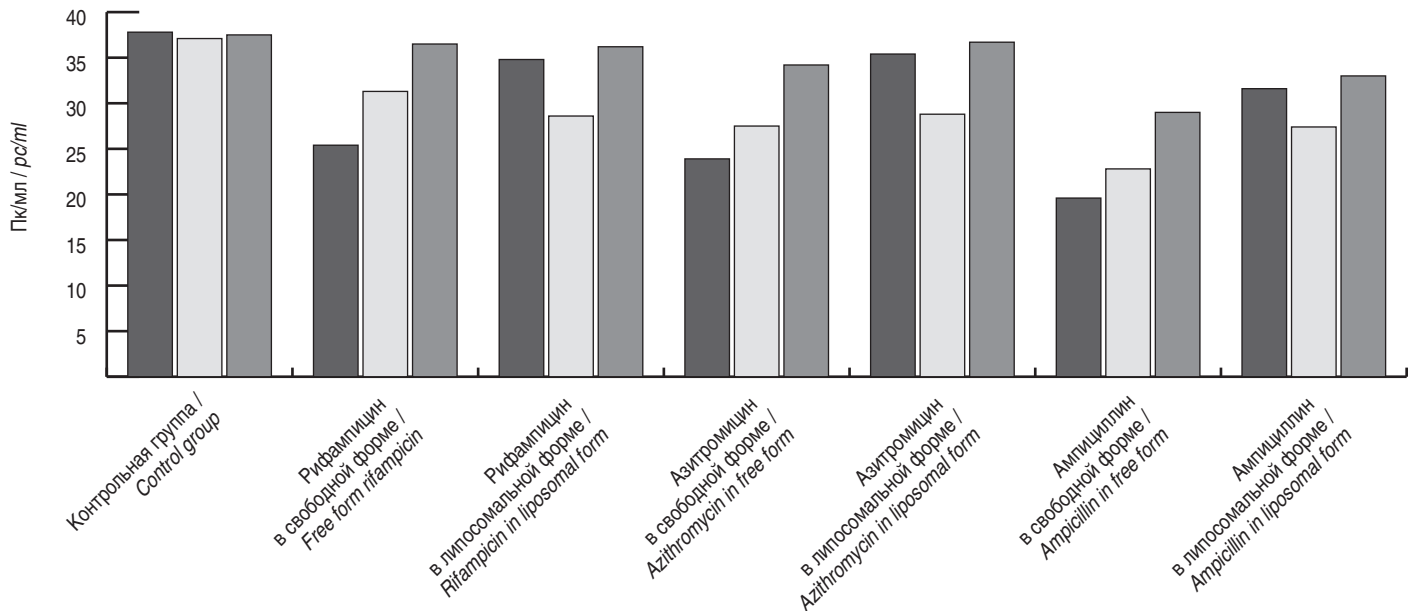


Рис. 5. Динамика показателя содержания ИЛ-6 при введении белым мышам антибиотиков в свободной и липосомальной формах: ■ – 1-е сутки, □ – 3-и сутки, ▒ – 5-е сутки.
 Рис. 5. Dynamics of the IL-6 content when white mice are administered antibiotics in free and liposomal forms: ■ – 1 day, □ – 3 days, ▒ – 5 days.

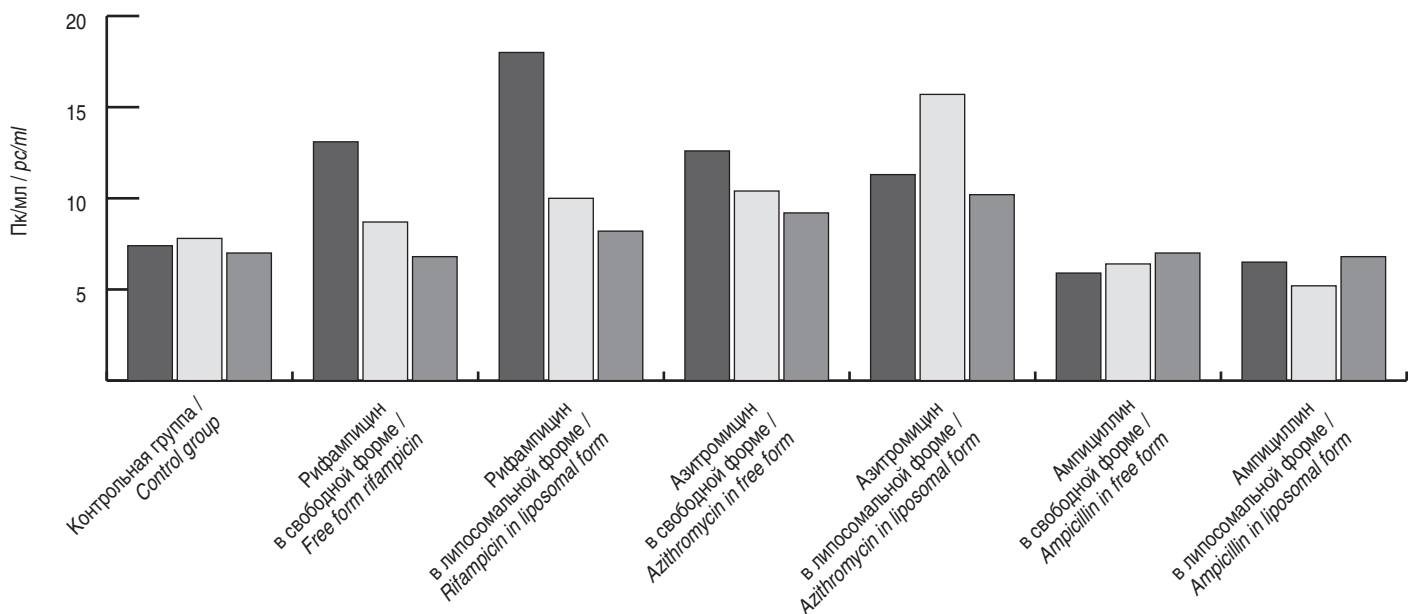


Рис. 6. Динамика показателя содержания ФНО-α при введении белым мышам антибиотиков в свободной и липосомальной формах: ■ – 1-е сутки, □ – 3-и сутки, ▒ – 5-е сутки.
 Рис. 6. Dynamics of TNF-α content during administration of antibiotics in free and liposomal forms to white mice: ■ – 1 day, □ – 3 days, ▒ – 5 days.

же как и в случае с Т-клетками) наименьшие отклонения у опытных групп животных от показателей контроля на 5-е сутки эксперимента, т.е. к этому времени происходила нормализация соответствующих значений. В случае с рифампицином и азитромицином был получен разнонаправленный эффект при введении антибиотиков в свободной и липосомальной формах. Однако в целом можно констатировать менее значимое влияние инкапсулированных в липосомы препаратов на популяцию В-лимфоцитов в эксперименте по сравнению с интактной формой.

Следующей задачей было сравнительное изучение влияния свободной и липосомальной форм антибактериальных

препаратов на провоспалительные цитокины ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, играющие важное значение для координации клеточно-опосредованного иммунного ответа, и противовоспалительный цитокин ИЛ-4, выполняющий регулируемую роль в специфических иммунных реакциях и ограничивающий развитие воспаления (рис. 4-7).

Изучение цитокинпродуцирующей активности клеток показало, что наибольшее влияние на выработку ИЛ-1β оказывал рифампицин, увеличивая ее в отдельные сроки эксперимента в 1,5–2 раза. Однако изменения концентрации этого пептида было разнонаправленным при введении препарата в свободной и липосомальной формах. Если

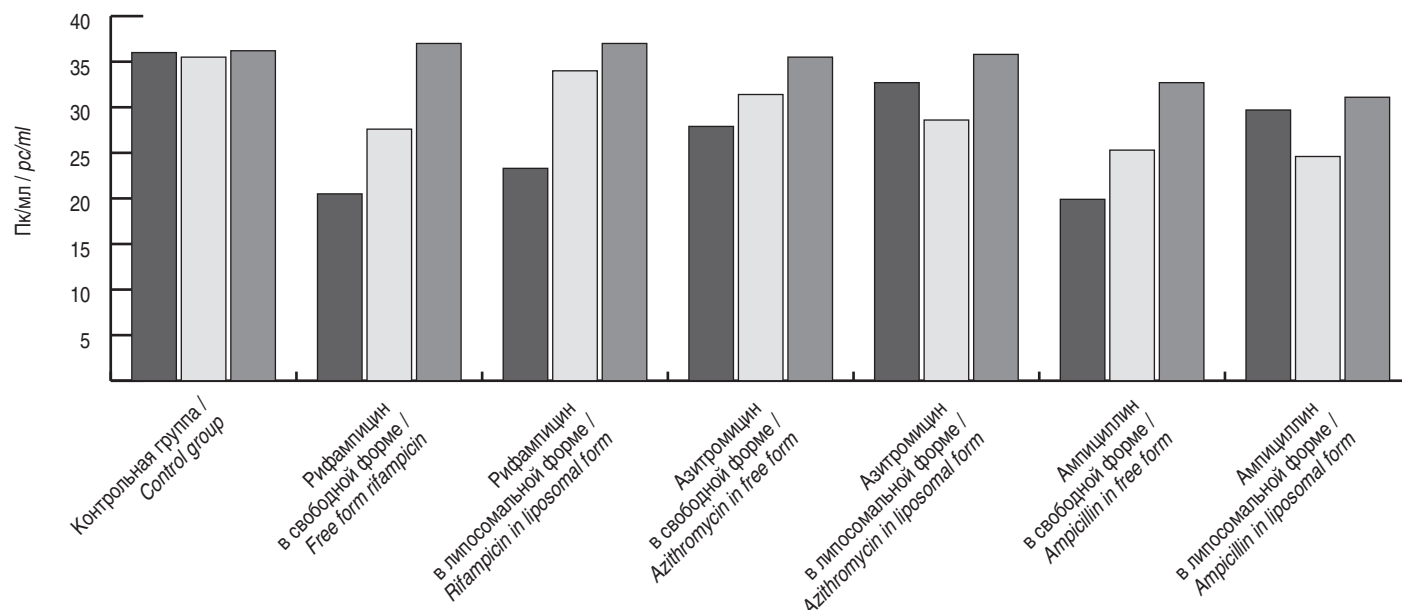


Рис. 7. Динамика показателя содержания ИЛ-4 при введении белым мышам антибиотиков в свободной и липосомальной формах: ■ – 1-е сутки, □ – 3-и сутки, ▒ – 5-е сутки.
 Rice. 7. Dynamics of IL-4 content when white mice were administered antibiotics in free and liposomal forms: ■ – 1 day, □ – 3 days, ▒ – 5 days.

максимальный уровень секреции при введении интактного антибиотика наблюдался через 24 ч, приближаясь к 5-м суткам к контрольным значениям, то иммобилизованный в мембрану липосом рифампицин вызывал постепенное увеличение синтеза ИЛ-1 β , достигая наибольших значений на 5-е сутки.

Азитромицин и ампициллин вызывали изменения в уровне секреции ИЛ-1 β в пределах 30–40%. Единственный препарат, способствующий снижению выработки этого провоспалительного интерлейкина на 1-е и 5-е сутки эксперимента, – азитромицин в свободной форме.

Концентрация ИЛ-6, напротив, снижалась после введения антибиотиков. Липосомальная форма препаратов способствовала меньшему отклонению от нормальных значений через 24 ч после начала эксперимента. В дальнейшем наблюдалось постепенное восстановление показателя.

Рифампицин и азитромицин стимулировали повышенную выработку ФНО- α . Максимальные значения наблюдались при введении липосомальных форм – через 24 ч для рифампицина и на 3-и сутки эксперимента для азитромицина. В свою очередь, ампициллин вызывал незначительное снижение секреции этого цитокина. На 5-е сутки во всех случаях наблюдались значения наиболее близкие к контрольной группе животных.

Антибиотики способствовали угнетению секреции ИЛ-4 во все сроки исследования (в отдельных случаях изменения носили статистически незначимый характер). При этом к 5-м суткам уровень ИЛ-4 восстанавливался, приближаясь к контрольному. Сравнивая действия препаратов в свободной и липосомальной формах, можно отметить, что липосомы способствовали меньшему отклонению от нормы концентрации этого противовоспалительного цитокина (за исключением рифампицина на 3-и и 5-е сутки).

Таким образом, в ходе эксперимента антибактериальные препараты как в свободной, так и в липосомальной форме

оказывали существенное влияние на иммунный статус экспериментальных животных. При изучении популяции лимфоцитов установлено, что они способствовали сдвигу лимфоцитарной формулы в сторону уменьшения процентного содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов, что может приводить к ослаблению клеточного иммунного ответа макроорганизма. Воздействие антибиотиков на цитокинпродуцирующую активность заключалось в повышении выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , угнетении секреции ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-4, что может способствовать нежелательным гипериммунным реакциям. Максимальные изменения фиксировались в 1-е сутки эксперимента, а к 5-м суткам значения приближались к норме. Однако включение антибиотиков в липосомы обеспечивало уменьшение вариативности секреторной функции клеток иммунной системы, таким образом позволяя ослабить влияние препаратов на показатели гомеостаза организма.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования.

Financial support

The work was carried out within the framework of budget funding.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Бурдаев НИ, Николаева ЛЛ, Косенко ВВ, Шпрах ЗС, Бунятян НД. Липосомы как носители лекарственных средств: классификация, методы получения и применение. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского

- применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2023;13(2-1):316-332. DOI: 10.30895/1991-2919-2023-508
2. Almeida B, Nag OK, Rogers KE, Delehanty JB. Recent Progress in Bioconjugation Strategies for Liposome-Mediated Drug Delivery. *Molecules*. 2020 Dec 1;25(23):5672. DOI: 10.3390/molecules25235672
3. Andra VVSNL, Pammi SVN, Bhatraju LVKP, Ruddaraju LK. A Comprehensive Review on Novel Liposomal Methodologies, Commercial Formulations, Clinical Trials and Patents. *Bionanoscience*. 2022;12(1):274-291. DOI: 10.1007/s12668-022-00941-x
4. Krasnopol'skii YM, Grigoreva AS, Katsai O, Konakhovich NF, Prokhorov VV, Stadnichenko AV, et al. Technologies and perspectives of liposomal drug application in clinical practice. *Nanotechnologies in Russia*. 2017;12(7-8):461-70. DOI: 10.1134/S1995078017040139
5. Горбик ВС, Шпрах ЗС, Козлова ЖМ, Салова ВГ. Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор). *Российский биотерапевтический журнал*. 2021;20(1):33-41. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41
6. Choudhury A, Ahmed FRS, Hossen MN, et al. Liposome: a carrier for effective drug delivery. *J of Applied Pharmaceutical Research*. 2020;8(1):22-28. DOI: 10.3923/pjbs.2006.1181.1191
7. Новикова АА, Кезимана П, Станишевский ЯМ. Методы получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;19(2):134-138.
8. Sanarova E, Lantsova A, Oborotova N, Orlova O, Polozkova A, Dmitrieva M, et al. Liposome drug delivery. *J Pharm Sci & Res*. 2019;11(3):1148-55.
9. Shvets VI, Kaplun AP, Krasnopol'skii YM, Stepanov AE, Chekhonin VP. From liposomes of the 1970s to 21st century nanobiotechnology. *Nanotechnol Russia*. 2008;3:643-55. DOI: 10.1134/S1995078008110013
10. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*. 2013;8(1):102. DOI: 10.1186/1556-276X-8-102
11. Lamichhane N, Udayakumar TS, D'Souza WD, Simone CB, Raghavan SR, Polf J, et al. Liposomes: clinical applications and potential for image-guided drug delivery. *Molecules*. 2018;23(2):288. DOI: 10.3390/molecules23020288
12. Ефременко ДВ, Таран ТВ, Кочарян АС, Головинская ТМ, Кузнецова ИВ, Бабий АМ, и др. Изучение возможности направленной доставки липосомальных препаратов в органы и ткани макроорганизма. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;3(11):3-5.
13. Ефременко ДВ, Ефременко ВИ, Кузнецова ИВ, Таран ТВ, Ефременко АА, Коготкова ОИ. Распределение антибактериальных липосомальных препаратов в организме экспериментальных животных в зависимости от состава мембран наноконтейнеров. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013;8(4):5-9. DOI: 10.14300/mnnc.2013.08028
14. Борздов АА, Логвиненко ОВ, Борздова ИЮ, Ефременко ВИ. Оценка иммуногенности интактных липосом по показателям гуморального и клеточного иммунитета. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;3:6-8.
15. Ефременко ВИ. Влияние интактных бионаноструктур-липосом на биохимический и иммунологический статус организма. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015;92(5):80-88.
16. Ефременко ДВ, Борздов АА, Борздова ИЮ, Кочарян АС, Логвиненко ОВ. Влияние липосом – потенциальных транспортеров лекарственных препаратов на морфологические и иммунологические показатели у экспериментальных животных. *Вестник Российской военно-мед. академии*. 2008;2(22), приложение:154-155.
17. Ефременко ВИ, Оверченко ВВ, Мисетова ЕН, и др. Способ получения комплекса фосфолипидов. Патент РФ №2192265 от 10.11.2002.
18. Таран ТВ. Биотехнология получения лекарственных и иммуногенных липосомальных композиций, используемых в лечении особо опасных инфекций и получении сырья для производства медицинских иммунобиологических препаратов. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ставрополь, 2009.
19. Ефременко ВИ. Липосомы (получение, свойства, аспекты применения в биологии и медицине). М-во здравоохранения РФ. Ставроп. науч.-исслед. противочум. ин-т. Ставрополь, 1999.
20. Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллез, сеп, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010.
21. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований. Под ред. Лабинской АС, Блинковой ЛП. СПб.: Лань, 2021.
22. Кишкун АА. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009.

References

1. Burdaev NI, Nikolaeva LL, Kosenko VV, Shprakh ZS, Bunyatyan ND. Liposomes as drug carriers: classification, preparation methods, and medicinal use. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2-1):316-332. DOI: 10.30895/1991-2919-2023-508 (In Russian).
2. Almeida B, Nag OK, Rogers KE, Delehanty JB. Recent Progress in Bioconjugation Strategies for Liposome-Mediated Drug Delivery. *Molecules*. 2020 Dec 1;25(23):5672. DOI: 10.3390/molecules25235672
3. Andra VVSNL, Pammi SVN, Bhatraju LVKP, Ruddaraju LK. A Comprehensive Review on Novel Liposomal Methodologies, Commercial Formulations, Clinical Trials and Patents. *Bionanoscience*. 2022;12(1):274-291. DOI: 10.1007/s12668-022-00941-x
4. Krasnopol'skii YM, Grigoreva AS, Katsai O, Konakhovich NF, Prokhorov VV, Stadnichenko AV, et al. Technologies and perspectives of liposomal drug application in clinical practice. *Nanotechnologies in Russia*. 2017;12(7-8):461-70. DOI: 10.1134/S1995078017040139
5. Горбик VS, Шпрах ЗС, Козлова ЗМ, Салова ВГ. Liposomes as a targeted delivery system of drugs (review). *Russian Journal of Biotherapy*. 2021;20(1):33-41. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41 (In Russian).
6. Choudhury A, Ahmed FRS, Hossen MN, et al. Liposome: a carrier for effective drug delivery. *J of Applied Pharmaceutical Research*. 2020;8(1):22-28. DOI: 10.3923/pjbs.2006.1181.1191
7. Novikova AA, Kezimana P, Stanishevskiy YaM. Methods of obtaining liposomes, used as drug delivery systems (review). *Drug Development & Registration*. 2017;19(2):134-138. (In Russian).
8. Sanarova E, Lantsova A, Oborotova N, Orlova O, Polozkova A, Dmitrieva M, et al. Liposome drug delivery. *J Pharm Sci & Res*. 2019;11(3):1148-55.
9. Shvets VI, Kaplun AP, Krasnopol'skii YM, Stepanov AE, Chekhonin VP. From liposomes of the 1970s to 21st century nanobiotechnology. *Nanotechnol Russia*. 2008;3:643-55. DOI: 10.1134/S1995078008110013
10. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*. 2013;8(1):102. DOI: 10.1186/1556-276X-8-102
11. Lamichhane N, Udayakumar TS, D'Souza WD, Simone CB, Raghavan SR, Polf J, et al. Liposomes: clinical applications and potential for image-guided drug delivery. *Molecules*. 2018;23(2):288. DOI: 10.3390/molecules23020288
12. Efremenko DV, Taran TV, Kocharyan AS, Golovinskaya TM, Kuznetsova IV, Babiy AM, et al. Study of the possibility of targeted delivery of liposomal drugs to organs and tissues of the macro-organism. *Medical News of The North Caucasus*. 2008;3(11):3-5. (In Russian).
13. Efremenko DV, Efremenko VI, Kuznetsova IV, Taran TV, Efremenko AA, Kogotkova OI. Distribution of liposomal forms of antibiotics in laboratory animals depending on the composition of membranes of nanocontainers. *Medical News of The North Caucasus*. 2013;8(4):5-9. DOI: 10.14300/mnnc.2013.08028 (In Russian).

14. Borzdov AA, Logvinenko OV, Borzdova IYu, Efremenko VI. Evaluation of immunogenicity of intact liposomes by humoral and cellular immunity. *Medical News of The North Caucasus*. 2008;3:6-8. (In Russian).
15. Efremenko VI. Effect of intact bionanostructures-liposomes on the biochemical and immunological status of the organism. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2015;92(5):80-88. (In Russian).
16. Efremenko DV, Borzdov AA, Borzdova IYu, Kocheryan AS, Logvinenko OV. Effect of liposomes – potential drug transporters on morphological and immunological parameters in experimental animals. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2008;2(22), prilozhenie:154-155. (In Russian).
17. Efremenko VI, Overchenko VV, Misetova EN, et al. Method for producing a phospholipid complex. Patent RF No. 2192265, 10.11.2002. (In Russian).
18. Taran TV. Biotechnology for the preparation of medicinal and immunogenic liposomal compositions used in the treatment of especially dangerous infections and the production of raw materials for the production of medical immunobiological preparations. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Stavropol', 2009. (In Russian).
19. Efremenko VI. Liposomes (Preparation, properties, aspects of application in biology and medicine). M-vo zdravookhraneniya RF. Stavrop. nauch.-issled. protivochum. in-t. Stavropol', 1999. (In Russian).
20. Determination of the sensitivity of pathogens of dangerous bacterial infections (plague, anthrax, cholera, tularemia, brucellosis, melioidosis) to antibacterial drugs: Guidelines. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2010. (In Russian).
21. General and sanitary microbiology with microbiological research technique. Labinskoy AS, Blinkovoy LP. Saint-Petersburg: Lan' Publ., 2021. (In Russian).
22. Kishkun AA. Immunological research and methods for diagnosing infectious diseases in clinical practice. M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2009. (In Russian).

Информация о соавторах:

Базиков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ФБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Ефременко Дмитрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора

Логвиненко Ольга Васильевна, кандидат биологических наук, заведующая сектором иммунологии и патоморфологии особо опасных инфекционных заболеваний лаборатории бруцеллеза ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора

Ракитина Екатерина Львовна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, сектор иммунологии и патоморфологии особо опасных инфекционных заболеваний лаборатории бруцеллеза ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора

Базиков Филипп Игоревич, аспирант кафедры микробиологии ФБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Ефременко Виталий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории подготовки специалистов ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Igor A. Bazikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Stavropol State Medical University

Dmitry V. Efremenko, PhD, MD, leading researcher at the Laboratory of Epidemiology, Stavropol Research Anti-Plague Institute of Rosпотребнадzor

Olga V. Logvinenko, PhD in Biological Sciences, Head of the Sector of Immunology and Pathomorphology of Particularly Dangerous Infectious Diseases, Laboratory of Brucellosis, Stavropol Research Anti-Plague Institute of Rosпотребнадzor

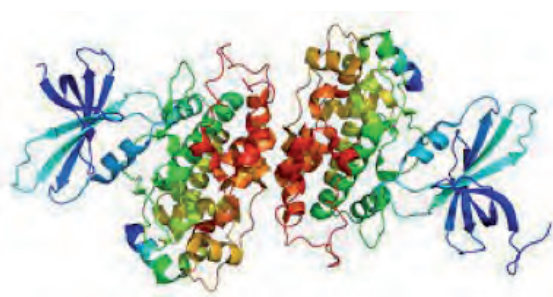
Ekaterina L. Rakitina, PhD, MD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Sector of Immunology and Pathomorphology of Particularly Dangerous Infectious Diseases, Brucellosis Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute of Rosпотребнадzor

Philipp I. Bazikov, graduate student of the Department of Microbiology, Stavropol State Medical University

Vitaly I. Efremenko, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Specialist Training Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute of Rosпотребнадzor

Соединение, которое обещает остановить инфекции

Исследователи идентифицировали соединение, которое на первых порах обещает остановить инфекции, вызванные целым рядом коронавируса, включая все варианты SARS-CoV-2 и простуду. Их тестирование дало несколько ингибиторов GSK3, которые показали высокий уровень эффективности против коронавируса и низкую токсичность для клеток человека. Ведущее соединение, идентифицированное как T-1686568, ингибировало как SARS-CoV-2, так и вирус простуды, основные критерии, которые авторы использовали при поиске защиты широкого спектра действия. Полученные данные открывают потенциальный путь к противовирусному лечению, которое можно было бы использовать против многих различных патогенов.



Shapira T., et al.

Inhibition of glycogen synthase kinase-3-beta (GSK3β) blocks nucleocapsid phosphorylation and SARS-CoV-2 replication. Molecular Biomedicine. 2022;1(3):43.