

ТАРГЕТНАЯ ДОСТАВКА АНТИОКСИДАНТОВ В МИОКАРД С ПОМОЩЬЮ НАНОРАЗМЕРНЫХ НОСИТЕЛЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К УМЕНЬШЕНИЮ ИШЕМИЧЕСКИ- РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Чебуркин Ю. В.¹, Смирнов Е. А.^{1,2}, Мурашко Е. А.¹,
Королев Д. В.^{1,3}, Колобов А. А.⁴, Бутко Д. Ю.⁵, Ситков Н. О.^{1,2},
Галагудза М. М.^{1,6}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный электротехнический университет “ЛЭТИ” имени
В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-
исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии
человека» Федерального медико-биологического агентства,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт аналитического приборостроения» Российской академии
наук, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Галагудза Михаил Михайлович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15, лит. Б,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 04.08.2025
и принята к печати 17.09.2025

Резюме

Ишемическая болезнь сердца остается одной из наиболее частых причин смерти человека в мире и лидирует в структуре смертности. Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, представляющее собой патогенетическую основу ишемической болезни сердца, включает избыточное образование активных форм кислорода, приводящих к оксидативному повреждению миокарда. Наиболее логичным способом борьбы с избытком активных форм кислорода является использование антиоксидантов, показавших свою эффективность в экспериментальных исследованиях. Однако для системного

использования лекарственных средств на основе антиоксидантов в условиях клиники необходимы соответствующие способы их таргетной доставки. В настоящем обзоре рассматриваются механизмы генерации и действия активных форм кислорода при ишемически-реперфузионном повреждении сердца, а также последствия оксидативного повреждения миокарда. Авторами раскрываются принципы направленной доставки антиоксидантов в сердце, основанные как на пассивном способе, так и на активном способе доставки, при котором используются тропные к ишемизированной ткани лиганды, например, таргетные хоуминг-пептиды. Представленный в обзоре анализ результатов различных исследований показывает, что доставка с использованием подобных специфических лигандов может способствовать повышению биодоступности антиоксидантов, а также кардиопротективной эффективности лекарств, созданных на их основе. В будущем использование искусственного интеллекта для дизайна высокоаффинных таргетных пептидов может открыть новые возможности для персонализированной терапии ишемической болезни сердца. Таким образом, разработка систем направленного транспорта лекарственных средств представляет собой одну из наиболее перспективных стратегий для повышения эффективности терапии ишемически-реперфузионного повреждения миокарда.

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, активные формы кислорода, оксидативный стресс, кардиопротективный эффект, направленная доставка лекарственных средств, антиоксиданты, наночастицы, таргетные хоуминг-пептиды

Для цитирования: Чебуркин Ю.В., Смирнов Е.А., Мурашко Е.А. и др. Таргетная доставка антиоксидантов в миокард с помощью наноразмерных носителей: современный подход к уменьшению ишемически-реперфузионного повреждения. *Трансляционная медицина*. 2025;12(4):352-372. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-352-372.. EDN: LWVIOU

TARGETED DELIVERY OF ANTIOXIDANTS TO THE MYOCARDIUM USING NANOSCALE CARRIERS: A MODERN APPROACH TO REDUCING ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY

Yuri V. Cheburkin¹, Evgeny A. Smirnov^{1,2}, Ekaterina A. Murashko¹,
Dmitry V. Korolev^{1,3}, Alexey A. Kolobov⁴, Dmitry Yu. Butko⁵,
Nikita O. Sitkov^{1,2}, Mikhail M. Galagudza^{1,6}

Corresponding author:

Mikhail M. Galagudza,
Almazov National Medical Research Centre,
Parkhomenko str., 15, Lit. B, Saint
Petersburg, Russia, 194156.
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Saint Petersburg, Russia

⁵ Pediatric Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁶ Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Received August 4, 2025; accepted
September 17, 2025

Abstract

Coronary heart disease remains one of the leading causes of death worldwide. Myocardial ischaemia-reperfusion injury, the underlying cause of coronary heart disease, involves the excessive formation of reactive oxygen species, which leads to myocardial oxidative damage. The most logical way to combat excess ROS is to use antioxidants, which have been shown to be effective in experimental studies. However, appropriate targeting delivery methods are needed for the systemic use of antioxidant-based drugs in a clinical setting. This review discusses the mechanisms of ROS generation and action in cardiac coronary heart disease, as well as the consequences of oxidative damage. The authors present the principles of targeted antioxidant delivery using both passive and active methods involving ligands that are specific to ischaemic tissue, such as targeted homing peptides. Analysis of the results of the various studies presented in this review shows that delivery using such specific ligands may increase the bioavailability of antioxidants and the cardioprotective efficacy of drugs based on them. In the future, the use of artificial intelligence to design high-affinity targeted peptides may open new possibilities for personalized therapy for coronary heart disease. Thus, the development of targeted drug delivery systems represents one of the most promising strategies for improving the effectiveness of treatment for myocardial ischemia-reperfusion injury.

Key words: myocardial ischemia-reperfusion injury, reactive oxygen species, oxidative stress, cardioprotective effect, targeted drug delivery, antioxidants, nanoparticles, targeted homing peptides

For citation: Cheburkin YV, Smirnov EA, Murashko EA, et al. Targeted delivery of antioxidants to the myocardium using nanoscale carriers: a modern approach to reducing ischemic-reperfusion injury. Translational Medicine. 2025;12(4):352-372. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-352-372. EDN: LWVIOU

Список сокращений: АФК — активные формы кислорода, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение, КАТ — каталаза, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксные металлопротеиназы, МТП — митохондриальные поры, МТХ — митохондрии, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СОД — супероксиддисмутаза, ФВ — фракция выброса, ФУ — фракция укорочения, ЭПР — электронно-парамагнитный резонанс, ЭТЦ — электрон-транспортная цепь, ИМТР — таргетирующий ишемизированный миокард.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время лидирует среди причин смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях во всем мире [1]. Повышение средней ожидаемой продолжительности жизни приводит к увеличению заболеваемости ИБС, в связи с чем, согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения, распространенность ИБС в мире будет увеличиваться до 2030 г. [2]. Наиболее серьезным проявлением ИБС является инфаркт миокарда (ИМ), который в большинстве случаев возникает в результате атеротромбоза коронарных артерий. Широкое внедрение методов экстренной реваскуляризации миокарда при ИМ привело к существенному улучшению прогноза, уменьшению летальности в остром периоде и снижению частоты развития постинфарктной сердечной недостаточности. Восстановление кровоснабжения миокарда приводит к прекращению прогрессирования ишемического повреждения, но сопровождается развитием дополнительного реперфузионного повреждения сердечной мышцы, выраженность которого зависит как от продолжительности предшествующей ишемии, так и от состава реперфузата и методики проведения реперфузии. Поскольку реперфузионное повреждение не может состояться без предшествующего ему ишемического воздействия, в литературе появился устойчивый оборот — ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) миокарда. Вместе с тем, к специфическим механизмам повреждения миокарда, доминирующим в реперфузионной фазе, относят оксидативный стресс (или окислительный стресс, или оксидативное повреждение), набухание кардиомиоцитов и их гиперконтрактуру, феномен no-reflow, открытие митохондриальных пор и запуск программируемой клеточной гибели [3]. Работы, посвященные изучению механизмов ИРП миокарда, показали ключевую роль активных форм кислорода (АФК) и азота в процессе необратимого

повреждения кардиомиоцитов как в ишемической, так и, в особенности, в реперфузионной фазе.

Известно, что в физиологических условиях 1–2 % электронов, проходящих по электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий (МТХ), в процессе взаимодействия с кислородом (O_2) образуют супероксиданион-радикал ($\bullet O_2^-$) [4]. Это происходит путем неферментативного переноса электрона на молекулу O_2 с убисемихинона (комплекс III) или восстановленного флавиномононуклеотида (комплекс I). Базовый уровень продукции $\bullet O_2^-$ не ассоциирован с оксидативным повреждением биомолекул; напротив, в небольших количествах АФК обеспечивают редокс-регуляцию таких важных биологических процессов, как метаболизм, пролиферация клеток и регенерация тканей. Более того, АФК выполняют сигнальную функцию и при реализации кардиопротективных феноменов, включая пре- и посткондиционирование миокарда [5]. Однако в условиях ИРП миокарда процесс образования АФК многократно усиливается, что приводит к преобладанию их повреждающего действия, которое начинает формироваться в ходе ишемии и резко усиливается при реперфузии. В настоящем обзоре рассмотрены механизмы генерации АФК при ИРП сердца, а также последствия оксидативного повреждения миокарда. Убедительные данные об участии АФК в механизмах ИРП миокарда послужили основой для использования различных групп антиоксидантов в качестве средств патогенетической терапии ИРП. Хотя кардиопротективные эффекты антиоксидантов были продемонстрированы в сотнях экспериментальных работ, системное их применение не приводит к улучшению результатов лечения ИМ в клинических исследованиях [6]. В связи с этим актуальной задачей является разработка инновационных способов доставки этих препаратов в зону ишемии-реперфузии миокарда. В последние годы интенсивно изучается возможность селективного накопления препаратов с антиоксидантной активностью в миокарде за счет их пассивной и активной направленной доставки с помощью различных наночастиц. Представленный в обзоре анализ результатов этих исследований показывает, что таргетная доставка может способствовать повышению биодоступности антиоксидантов, а также их эффективности [7].

Роль активных форм кислорода в ишемически-реперфузионном повреждении миокарда

Концепция реперфузионного повреждения миокарда начала формироваться в 1973 г., когда Hearse и соавторы обнаружили увеличение маркеров

цитолита и ультраструктурных нарушений в миокарде при его реоксигенации после эпизода аноксии [8]. Это явление получило название «кислородного парадокса», а в дальнейшем трансформировалось в понятие «реперфузионного парадокса». В связи с этим одной из первых гипотез о механизмах возникновения реперфузионного повреждения миокарда стала свободнорадикальная. В основу представлений о патогенетической роли оксидативного стресса в ИРП миокарда легли несколько основных групп фактов. Так, в начале 1980-х гг. в экспериментах на кроликах и собаках было показано, что применение супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) сопровождается уменьшением ИРП миокарда, а именно: значимым улучшением функции левого желудочка (ЛЖ) [9, 10]. Напротив, при добавлении в перфузионный раствор молекул-генераторов АФК отмечалось повреждение миокарда кролика и крысы [11, 12]. Важной вехой в изучении процесса образования АФК при реперфузии изолированного сердца стало использование высокочувствительного электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР) [13]. Финальным этапом стали работы группы Bolli и коллег, в которых в 1989 г. было проведено не-

посредственное определение концентрации АФК в миокарде при реперфузии после регионарной ишемии *in vivo* и с использованием ферментативных антиоксидантов доказана роль оксидативного стресса в формировании реперфузионного повреждения миокарда, проявляющегося как обратимым подавлением сократимости, так и увеличением размера ИМ [14]. Необходимо учитывать, что оксидативный стресс при ИРП миокарда возникает не только в результате усиления образования АФК, но и вследствие нарушения их нейтрализации эндогенными антиоксидантными системами. Таким образом, оксидативный стресс формируется в условиях дисбаланса между процессами генерации АФК и их инактивации.

Источники образования активных форм кислорода при ишемии и реперфузии миокарда

Семейство АФК включает такие высоко реакционноспособные короткоживущие соединения, как супероксиданион-радикал ($\bullet\text{O}_2^-$), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород ($^1\text{O}_2$), гидроксильный радикал ($\bullet\text{OH}$) и гипохлорит-анион (OCl^-) (рис. 1). При взаимодействии монооксида азота (NO) с $\bullet\text{O}_2^-$ образуется пероксинитрит (ONOO^-), который

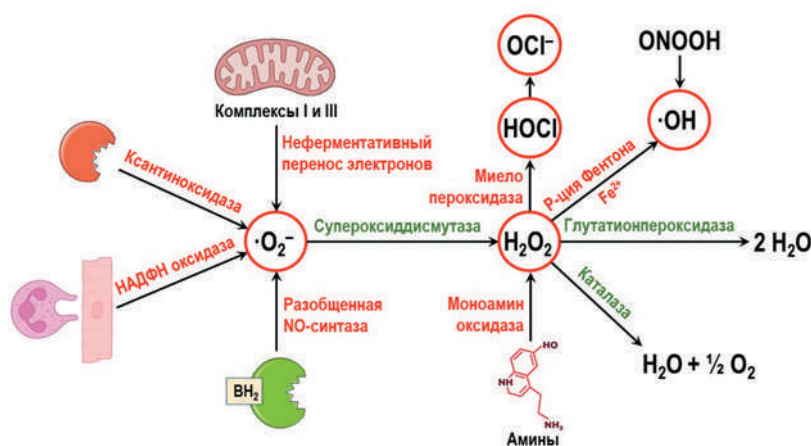


Рис. 1. Механизмы образования, взаимного превращения и ферментативной нейтрализации активных форм кислорода (АФК) при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда.

Красным цветом выделены источники образования АФК, а также обведены основные представители группы АФК. Зеленым цветом обозначены ферментативные антиоксиданты.

Пояснения в тексте

Примечания: $\bullet\text{O}_2^-$ — супероксиданион-радикал, H_2O_2 — перекись водорода, $\bullet\text{OH}$ — гидроксильный радикал, OCl^- — гипохлорит-анион, HOCl — хлорноватистая кислота, ONOOH — пероксиазотистая кислота, BH_2 — дигидробиоптерин.

Figure 1. Mechanisms of formation, mutual transformation and enzymatic neutralization of reactive oxygen species (ROS) during myocardial ischemia-reperfusion injury. Sources of ROS formation are highlighted in red, and the main representatives of the ROS group are circled. Green color indicates enzymatic antioxidants. Explanations in the text

Note: $\bullet\text{O}_2^-$ — superoxidanion radical, H_2O_2 — hydrogen peroxide, $\bullet\text{OH}$ — hydroxyl radical, OCl^- — hypochlorite anion, HOCl — hypochlorous acid, ONOOH — peroxyazoic acid, BH_2 — dihydrobiopterin.

способен вызывать как оксидативный, так и нитрозативный стресс [15]. Наряду с другими негативными эффектами, ONOO^- подавляет тканевое дыхание за счет нитрования комплексов I и IV ЭТЦ. $\bullet\text{O}_2^-$ образуется путем ферментативного (НАДФН-оксидаза, ксантинооксидаза) или неферментативного (от убисемихинона или восстановленного флавиномононуклеотида) присоединения электрона к молекуле O_2 . В течение 10^{-6} с под действием СОД либо в результате спонтанной дисмутации $\bullet\text{O}_2^-$ превращается в H_2O_2 . В реакции Фентона при взаимодействии Fe^{2+} с H_2O_2 образуется $\bullet\text{OH}$. В реакции Габера-Вейсса в ходе взаимодействия $\bullet\text{O}_2^-$ с H_2O_2 образуется O_2 и два $\bullet\text{OH}$. Миелопероксидаза лейкоцитов катализирует превращение H_2O_2 в хлорноватистую кислоту (HClO), которая диссоциирует с образованием ClO^- . Процесс образования АФК существенно усиливается при ишемии и, особенно, при реперфузии миокарда, что, наряду с другими механизмами, приводит к наступлению ИРП.

Генерация активных форм кислорода в ходе ишемии

Несмотря на то, что критическая ишемия миокарда сопровождается выраженным уменьшением парциального давления кислорода в тканях ($p\text{O}_2$), процесс образования АФК усиливается еще на стадии ишемии [16]. Основным источником АФК при ишемии выступает ЭТЦ МТХ. Транспорт электронов по ЭТЦ МТХ и образование АТФ путем окислительного фосфорилирования прекращаются в течение нескольких секунд после наступления ишемии, что совпадает с интенсификацией образования $\bullet\text{O}_2^-$. При этом происходит уход электронов из комплексов ЭТЦ, что облегчает образование АФК за счет их взаимодействия с остаточным количеством O_2 , парциальное давление которого в цитозоле даже при полной ишемии редко достигает значений < 4 мм рт. ст. Более того, при ишемии возможен обратный транспорт электронов по ЭТЦ, при котором комплекс II (сукцинатдегидрогеназа) осуществляет восстановление фумарата в сукцинат [17]. Показано, что у пациентов с ИМ повышается концентрация сукцината в плазме крови, причем степень повышения коррелирует с выраженностью ишемического повреждения [18]. Накопление сукцината в кардиомиоцитах в ходе ишемии создает условия для дополнительного образования АФК в начальном периоде реперфузии.

Образование активных форм кислорода при реперфузии

При реперфузии происходит восстановление поступления насыщенной кислородом артериальной

крови в участки миокарда, ранее страдавшие от ишемии. В результате в миокарде быстро повышается $p\text{O}_2$, что обеспечивает перенос электронов от комплекса IV ЭТЦ на O_2 . Сукцинатдегидрогеназа (комплекс II) переключается на обычный вариант превращения сукцината в фумарат, а комплексы III и IV осуществляют перенос протонов в межмембранное пространство МТХ, восстанавливая мембранный потенциал МТХ. Однако в начале реперфузии активность АТФ-синтазы ограничена низкой концентрацией аденин-нуклеотидов, которые разрушаются в ходе ишемии [19]. В этой ситуации окисление накопленного в ходе ишемии сукцината приводит к обратному транспорту электронов через комплекс I, приводя к усиленной продукции $\bullet\text{O}_2^-$ и H_2O_2 [20]. Наряду с обратным транспортом электронов, существенный вклад в образование $\bullet\text{O}_2^-$ при реперфузии вносит «утечка» электронов из комплексов I и III [21]. Необходимо отметить, что именно $\bullet\text{O}_2^-$ может рассматриваться в качестве первоисточника в каскаде формирования других АФК при реперфузии миокарда.

Существуют и другие, немитохондриальные источники образования повреждающих концентраций $\bullet\text{O}_2^-$ при ИРП миокарда. Так, ксантинооксидаза в присутствии O_2 катализирует превращение гипоксантина в ксантин, а затем в мочевую кислоту с образованием $\bullet\text{O}_2^-$ в качестве побочного продукта. В ходе ишемии в результате катаболизма аденозина в клетках образуется дополнительное количество гипоксантина, что усиливает процесс генерации $\bullet\text{O}_2^-$ под действием ксантинооксидазы [22]. Следует отметить, что тканевая и сывороточная активность ксантинооксидазы существенно отличается у разных видов млекопитающих, причем у человека активность данного фермента существенно ниже, чем у крысы, собаки, кролика и др. Еще один вариант образования $\bullet\text{O}_2^-$ при ИРП миокарда связан с активностью НАДФН оксидазного комплекса (рис. 2). Еще в конце 1980-х гг. с использованием ЭПР и спиновых ловушек было показано, что процесс образования АФК после ишемии миокарда *in vivo* продолжается в течение нескольких часов, тогда как на изолированном сердце, перфузируемом кристаллоидным буфером, он достигает максимума спустя минуту и затем возвращается к исходному уровню. Эти наблюдения позволили предположить, что в крови содержатся элементы, служащие дополнительным источником АФК. Основную роль в этом процессе играют нейтрофилы, инфильтрирующие очаг ишемии и экспрессирующие НАДФН-оксидазу [23]. Вместе с тем, вопрос о патогенетической роли АФК лейкоцитарного происхождения в механизмах ИРП

миокарда остается дискуссионным, поскольку инфильтрация ткани лейкоцитами является скорее следствием, а не причиной повреждения кардиомиоцитов. Определенные изоформы НАДФН-оксидазы присутствуют также в кардиомиоцитах и клетках сосудов [24]; при этом известно, что экспрессия НАДФН-оксидазы 4 типа усиливается в сердце с возрастом, а также при гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности [25]. ИРП сопровождается активацией НАДФН-оксидаз 2 и 4 типов в кардиомиоцитах, а образующиеся при этом АФК вызывают дополнительное повреждение [26].

Молекула монооксида азота (NO) содержит неспаренный электрон, выступая в качестве свободного радикала с высокой реакционной способностью и сравнительно высокой стабильностью (период полужизни от 1 до 6 с). Выделяют 2 источника образования NO при ИРП миокарда — активность фермента NO-синтазы и восстановление нитрита. В кардиомиоцитах постоянно экспрессируются две изоформы NO-синтазы — эндотелиальная и нейрональная, а также может происходить стимуляция экспрессии индуцибельной NO-синтазы [27]. Все NO-синтазы генерируют NO в реакции окисления L-аргинина в L-цитруллин. Нормализация pO_2 в ткани при реперфузии в сочетании с сохраняющейся повышенной концентрацией ионов Ca^{2+} способствует повышению активности эндотелиальной и нейрональной NO-синтаз в кардиомиоцитах, что сопровождается всплеском образования NO [28]. С другой стороны, восстановление кровотока приводит к увеличению напряжения сдвига и активирует NO-синтазу в эндотелиоцитах коронарных сосудов. Усиление продукции NO при одновременном повышении образования $\bullet O_2^-$ сопровождается их взаимодействием с образованием $ONOO^-$,

превосходящего по токсичности исходные реагенты. Продолжительная ишемия сопровождается окислением кофактора NO-синтазы тетрагидробиоптерина в дигидробиоптерин. Содержащая дигидробиоптерин NO-синтаза является «разобщенной» и катализирует оксидазную реакцию, в ходе которой O_2 превращается в $\bullet O_2^-$. Второй источник NO, восстановление нитрита, может осуществляться неферментативным и ферментативным путями. Неферментативное восстановление активируется в условиях ацидоза и, следовательно, может способствовать образованию NO в ходе ишемии, а ферментативный путь катализируется ксантиноксидазой как при ишемии, так и в процессе реперфузии [29].

Реоксигенация ткани миокарда при реперфузии приводит к повышению активности моноаминоксидазы, катализирующей окислительное дезаминирование биогенных аминов, в первую очередь, серотонина, с образованием H_2O_2 , служащей источником $\bullet OH$ в реакциях Фентона и Габера-Вейса. Ослабление выраженности ИРП миокарда под действием хелатирующего агента для железа — дефероксамина — свидетельствует о возможной патогенетической роли Fe^{2+} -опосредованного образования $\bullet OH$ в реакции Фентона [30]. Еще одним источником $\bullet OH$ является пероксиазотистая кислота ($ONOOH$), которая может подвергаться распаду с образованием $\bullet OH$ и $\bullet NO_2$ (рис. 1).

Таким образом, АФК при реперфузии ишемизированного миокарда образуются в результате нескольких процессов, а именно: обратного транспорта электронов через комплекс I ЭТЦ, «утечки» электронов из комплексов I и III ЭТЦ, активации ксантиноксидазы, NO-синтаз и моноаминоксидазы, а также действия лейкоцитарных и миокардиальных НАДФН-оксидаз.

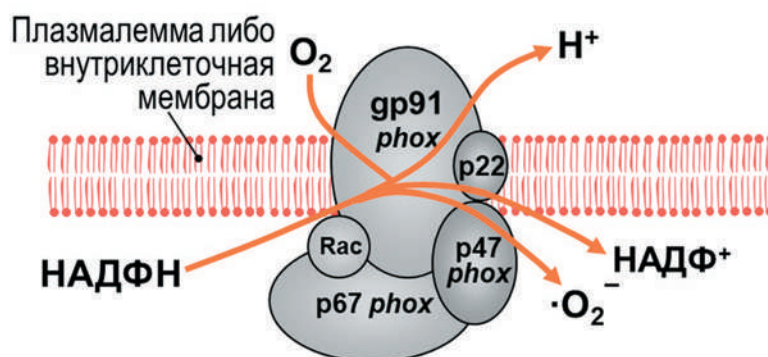


Рис. 2. Структура НАДФН-оксидазного комплекса в клетках сосудов. Представлены две цитозольные субъединицы (p67 и p47), а также цитохром b558, включающий gp91, p22 и Rac

Figure 2. Structure of the NADPH oxidase complex in vascular cells. Two cytosolic subunits (p67 and p47) are represented, as well as cytochrome b558 including gp91, p22 and Rac

Нарушения механизмов эндогенной антиоксидантной защиты

Показано, что ИРП сопровождается снижением активности в миокарде таких эндогенных ферментативных антиоксидантов, как СОД, КАТ и глутатионпероксидаза, что снижает эффективность защитных механизмов, в норме препятствующих оксидативному повреждению биомолекул [31]. Одним из механизмов подавления активности ферментов, обладающих антиоксидантными эффектами, является окисление их регуляторных сульфгидрильных групп образующимися АФК, что запускает своеобразный порочный круг в патогенезе оксидативного стресса [32]. Уменьшение ферментативной антиоксидантной защиты при ИРП происходит не только на уровне окислительной модификации белковых молекул, но и на геномном уровне, поскольку в ряде работ при ИРП обнаружено снижение активности транскрипционного фактора Nrf2, регулирующего экспрессию многих генов, обеспечивающих защиту как от оксидативного стресса, так и от экзогенных токсинов [33, 34]. Параллельно с дисфункцией ферментативных антиоксидантов в миокарде при ИРП в реперфузионной фазе происходит истощение низкомолекулярных гидрофильных (аскорбиновая кислота, глутатион) и липофильных (убихинол 9, витамин Е) антиоксидантов [35]. Эти данные дополнительно подкрепляют концепцию формирования оксидативного стресса в результате дисбаланса процессов образования АФК и их нейтрализации.

Последствия оксидативного стресса при ИРП миокарда

Основным механизмом повреждения клетки при оксидативном стрессе является окислительная модификация биомолекул — липидов, белков и ДНК. Так, взаимодействие АФК с мембранными липидами приводит к формированию алкоксильных радикалов и фосфолипидов с гидропероксидными группами, что в дальнейшем завершается процессом перекисного окисления липидов (ПОЛ) с формированием каналов повышенной проницаемости в сарколемме кардиомиоцитов [36]. Атакуя молекулы белков, АФК могут вызывать нарушения их конформации и функции за счет расщепления пептидных связей, сшивки функциональных групп (например, SH-групп цистеинов) или нарушения гидрофобности аминокислот на поверхности белка. Важные функциональные последствия также имеет окислительная модификация функциональных групп отдельных аминокислотных остатков в боковых

цепях белка. В частности, окисление фенольной группы тирозина, особенно интенсивно протекающее под действием ONOO^- , приводит к образованию дитирозина и 3-нитротирозина, что нарушает фосфорилирование остатков тирозина под действием тирозинкиназ. Реакция $\bullet\text{OH}$ с функциональной группой метионина приводит к образованию метионин сульфида. Окислительная модификация сульфгидрильных групп цистеина приводит к формированию дисульфидных мостиков либо к образованию цистеинсульфеновой кислоты. При оксидативном стрессе белки могут образовывать аддукты с липидами за счет электрофильной атаки продуктами расщепления липидов — малоновым диальдегидом и 4-гидроксинафтоном. Важное значение в формировании повреждения миокарда при ИРП имеет активация протеолитических ферментов. Показано, что ONOO^- и H_2O_2 повышают активность внутриклеточных матриксных металлопротеиназ (ММП) на уровне стимуляции расщепления профермента [37]. Активация внутриклеточных ММП, а также кальпаинов лежит в основе транзиторной постинфарктной сократительной дисфункции миокарда, известной также как станнирование [38].

Следует отметить, что окислительная модификация биомолекул при ИРП миокарда может протекать с разной интенсивностью в разных субклеточных компартментах. Поскольку основным источником АФК при ИРП являются МТХ, липиды митохондриальных мембран и митохондриальная ДНК становятся наиболее уязвимыми мишенями при оксидативном стрессе. Известно, что фосфолипид внутренней мембраны митохондрий кардиолипид, играющий важную роль в процессе сопряжения комплексов ЭТЦ, подвергается значительной модификации и деградации параллельно с процессами ПОЛ при ИРП миокарда [39].

Еще одним важнейшим механизмом реперфузионного повреждения миокарда, тесно связанным с действием АФК, является открытие митохондриальных пор (МТП). МТП — это мультипротеиновый комплекс, образующий потенциал-зависимый неселективный канал во внутренней мембране МТХ (рис. 3). В ходе ишемии МТП находится в закрытом состоянии; процесс ее открытия запускается в раннем реперфузионном периоде вследствие повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , интенсивного образования АФК и быстрой нормализации pH [40]. Другие факторы, способствующие открытию МТП, — это неорганический фосфат-ион, жирные кислоты и проапоптотические молекулы. Открытие МТП вызывает немедленную деполяризацию мембраны МТХ, то есть

снижение митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\psi\text{M}$), приводя к потере электрохимического градиента [41]. В этой ситуации АТФ-синтаза начинает функционировать в обратном режиме, направленном на нормализацию $\Delta\psi\text{M}$, и приобретает АТФазную активность. В результате МТХ превращаются из энергопродуцирующих органелл в энергопотребляющие. Открытие МТП сопровождается поступлением H_2O и небольших белков в матрикс МТХ и их набуханием, что может вызвать нарушение целостности наружной мембраны МТХ. В результате в саркоплазму поступают проапоптотические молекулы, содержащиеся в межмембранном пространстве МТХ. Это вызывает гибель кардиомиоцитов путем апоптоза. В последние годы описана роль АФК в запуске других вариантов программируемой клеточной гибели при ИРП миокарда. Наличие Fe^{2+}

в реакции Фентона приводит к усилению образования $\bullet\text{OH}$, который вызывает повреждение мембран МТХ, нарушение их целостности и ферроптоз [42]. Генерация АФК и высвобождение аларминов из поврежденных кардиомиоцитов способствуют сборке NLRP3 инфламмасомы с активацией каспазы 1 и запуском пироптоза [43].

Таким образом, основными патогенетическими подходами к уменьшению повреждающих эффектов оксидативного стресса при ИРП миокарда являются сокращение генерации АФК в МТХ, подавление активности оксидаз, стимуляция эндогенных ферментативных антиоксидантов либо повышение их уровня за счет дополнительного введения извне, а также нейтрализация избыточного количества образующихся АФК посредством экзогенных веществ с антиоксидантными свойствами.

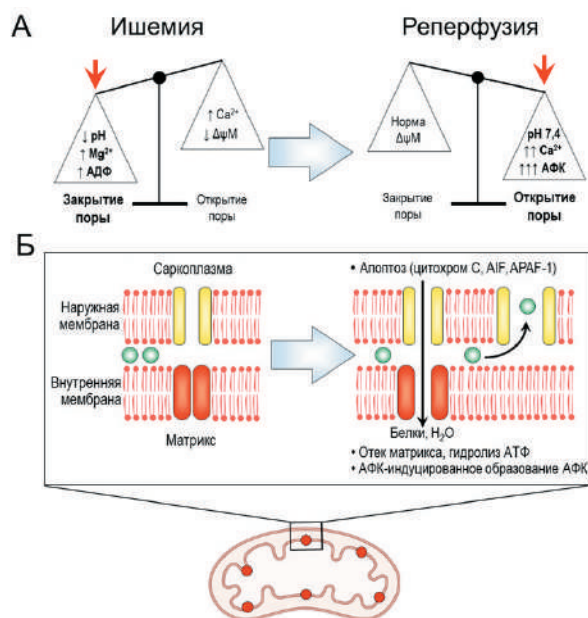


Рис. 3. Регуляция митохондриальной поры (МТП) и ее роль в развитии реперфузионного повреждения миокарда. Пояснения в тексте. А — факторы, определяющие вероятность перехода МП из закрытого состояния в открытое, и их соотношение в фазе ишемии и реперфузии; Б — локализация структурных элементов МТП в митохондриях и последствия открытия МТП в контексте реперфузионного повреждения миокарда

Примечания: АДФ — аденозиндифосфат, $\Delta\psi\text{M}$ — митохондриальный мембранный потенциал, АФК — активные формы кислорода, AIF — апоптоз-индуцирующий фактор, APAF-1 — фактор, активирующий апоптотическую протеазу.

Figure 3. Mitochondrial pore (MTP) regulation and its role in the development of myocardial reperfusion injury. Explanation in the text. A — factors determining the probability of MTP transition from closed to open state and their ratio in the phase of ischemia and reperfusion; B — localization of MTP structural elements in mitochondria and consequences of MTP opening in the context of myocardial reperfusion injury

Note: ADP — adenosine diphosphate, $\Delta\psi\text{M}$ — mitochondrial membrane potential, ROS — reactive oxygen species, AIF — apoptosis-inducing factor, APAF-1 — apoptotic protease activating factor.

Таргетная доставка молекул, ослабляющих оксидативный стресс при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда

Наличие кардиопротективного эффекта при системном введении разнообразных молекул, обладающих антиоксидантным действием, показано во многих экспериментальных исследованиях на разных моделях ИРП и видах животных [44]. При этом результаты клинических исследований антиоксидантов у пациентов с ИБС не показали значимого улучшения конечных точек, что свидетельствует о «трансляционном разрыве» в данной области [45]. Эксперты рассматривают следующие факторы в качестве причин неудачной трансляции результатов в клиническую практику: 1) недостаточность сведений о фармакологических эффектах антиоксидантов в клинических условиях [46]; 2) отсутствие данных о зависимости «доза-эффект» [47]; 3) прием других лекарственных средств, влияющих на фармакокинетику антиоксидантов [48]; 4) отсутствие молекулярных и инструментальных биомаркеров, отражающих клиническую эффективность антиоксидантов [49]. Существуют и другие объективные причины, которые могут снижать эффективность действия антиоксидантов при их системном (например, пероральном или парентеральном) введении пациентам. Это ограниченная биодоступность, недостаточная стабильность и низкая концентрация в очаге патологического процесса, то есть непосредственно в зоне ишемии-реперфузии миокарда [50]. В связи с этим особенно большое значение приобретает разработка способов направленной доставки молекул, подавляющих оксидативный стресс, в миокард при ишемии-реперфузии. Чаще всего для этой цели используется связывание действующего вещества-антиоксиданта с наноразмерными частицами. Если свободный антиоксидант, имеющий небольшую молекулярную массу, равномерно распределяется во всех тканях, то нагруженный препаратом носитель накапливается в тканях с поврежденными микрососудами, реализуя эффект так называемой пассивной направленной доставки. Присоединение к поверхности носителя направляющих лигандов позволяет дополнительно увеличить специфичность накопления препарата в тканях. Ниже рассмотрены работы, посвященные направленной доставке в миокард молекул с доказанным антиоксидантным эффектом для предотвращения ИРП. В анализ не включены публикации, описывающие эффекты доставки молекул с множественными и недостаточно изученными механизмами действия, а также исследования, выполненные на клеточных культурах. Также не были включены данные, полученные на моделях изопротеренол-индуцированного ИМ и доксорубициновой кардиомиопатии.

Пассивная направленная доставка антиоксидантов

Пассивная направленная доставка основана на феномене повышенной проницаемости и задержки, впервые описанном в 1986 г. Matsumura и Maeda применительно к селективному выходу препарат-полимерных конъюгатов в ткани опухоли вследствие сильного увеличения проницаемости сосудов микроциркуляторного русла опухоли и уменьшенного лимфатического дренажа [51]. В настоящее время, в особенности в последние 5 лет, стали появляться работы, посвященные пассивной доставке антиоксидантов в миокард при ИРП (табл. 1). Для этого используются разнообразные наноразмерные платформы, включающие липосомы, полимеросомы, наночастицы золота, а также наночастицы пористого кремнезема. Диаметр наночастиц варьировал в диапазоне от 10 до 400 нм, однако в большинстве случаев применялись наночастицы с диаметром 100–300 нм. В некоторых исследованиях используются для доставки нанозимы на основе CeO_2 , сами обладающие активностью СОД и КАТ [63].

Достаточно обширен и набор антиоксидантов с разными механизмами действия. Исследования начались с применения коэнзима Q10, упакованного в липосомы, для уменьшения образования АФК в МТХ [52]. Для доставки в миокард применялись ванилиновый спирт, нитроксильный радикал ТЕМРО (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил), тритерпеновый гликозид гинзенозид Rg3 из женьшеня, билирубин, кверцетин, куркумин, галлат эпигаллокатехина, селен. В двух работах в роли антиоксиданта выступало золото, из которого были изготовлены и сами наночастицы [55, 57]. В исследовании [63] хороший эффект был достигнут за счет доставки в миокард плазмиды транскрипционного фактора Nrf2, связанной с наночастицами CeO_2 . В этом случае можно констатировать наличие сочетанного эффекта, обусловленного собственной антиоксидантной активностью нанозима-носителя и экспрессией генов антиоксидантной защиты, находящихся под контролем Nrf2. В исследовании [62] также попытались совместить эффект доставки галлата эпигаллокатехина и коэнзима Q10, одновременно упакованных в липосомы. Эффекты пассивной доставки тестировали на разных видах животных, наиболее часто на лабораторных грызунах — мышах и крысах. Наиболее клинически релевантной моделью является модель ишемии-реперфузии миокарда; при этом в 30 % работ применялась модель постоянной перевязки коронарной артерии [66]. Большой интерес для анализа представляет способ введения

Таблица 1. Исследования, посвященные пассивной направленной доставке антиоксидантов в зону ишемически-реперфузионного повреждения миокарда

Table 1. Studies on passive targeted delivery of antioxidants to the zone of myocardial ischemia-reperfusion injury

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Вид животного и способ введения	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем) и источник
Липосомы (177 нм)	Коэнзим Q10	Кролик, интракоронарно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 3 ч.	↓ размера инфаркта [52]
Наночастицы кополиоксалата ваниллилового спирта (400 нм)	Ваниллиловый спирт	Мышь, внутривенно	Ишемия 45 мин. + реперфузия 24 ч. или 2 нед.	↓ размера инфаркта; ↑ ФУ ЛЖ и СВ; ↓ апоптоза кардиомиоцитов; ↓ воспаления; ↓ АФК; ↓ экспрессии НАДФН-оксидазы 2 и 4 [53]
Полимеросомы (метокси-ПЭГ- <i>b</i> -поли[4-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид)оксиметилстерол])	Нитроксильный радикал (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид)	Собака, внутривенно	Ишемия 90 мин. + реперфузия 6 ч.	↓ размера инфаркта; ↓ апоптоза; ↑ NO в венозной крови из коронарного синуса [54]
Наночастицы Au, покрытые ПЭГ (10 нм)	Au	Мышь, внутривенно	Перманентная ишемия 7 дней	↓ размера инфаркта; ↓ фиброза; ↑ ФВ ЛЖ; ↓ воспаления [55]
Сополимер ПЭГ и полипропиленсульфида (120 нм)	Гинзенозид Rg3	Крыса, интрамиокардиально	Ишемия 30 мин. + реперфузия 2 ч.	↓ размера инфаркта; ↓ АФК; ↓ апоптоза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ ЛДГ, КФК-MB; ↑ СОД; ↓ МДА; ↓ воспаления; ↓ фиброза; активация транскрипционного фактора FoxO3a [56]
Наночастицы Au (25 нм) в составе инъекционной формы, содержащей белки внеклеточного матрикса и кардиомиоциты	Au	Мышь C57BL/6, интрамиокардиально	Ишемия 45 мин. + реперфузия 1 или 6 нед.	↓ размера рубца; ↓ АФК; ↑ ФВ и ↓ ремоделирования; ↑ васкуляризации; ↓ воспаления [57]
Связанный с ПЭГ билирубин (100 нм)	Билирубин	Мышь C57BL/6, внутривенно	Ишемия 45 мин. + реперфузия 2 нед.	↓ размера инфаркта; ↓ апоптоза кардиомиоцитов; ↓ ремоделирования ЛЖ; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ АФК; ↓ воспаления [58]
Мезопористый SiO ₂ (100–150 нм)	Кверцетин	Крыса, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 4 ч.	Активация JAK/STAT пути; ↓ размера инфаркта; ↓ АФК; ↓ апоптоза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ [59]

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Вид животного и способ введения	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем) и источник
Полимеросомы (кополимер ПЭГ-полибутилен + кополимер ПЭГ – полипропиленоксид, 116 нм)	СОД	Крыса, интрамиокардиально	Ишемия 60 мин. + реперфузия 3 ч. или 28 дней	Накопление СОД в сердце; ↑ ФВ ЛЖ; ↓ МДА; ↓ площади рубца; ↓ фиброза; ↑ функции ЛЖ [60]
Графеновые квантовые точки, покрытые ПЭГ (15 нм)	Кукурмин	Крыса, внутривенно	Перманентная ишемия 2 нед.	↓ размера инфаркта; ↓ АФК; ↓ фиброза; ↓ КДД ЛЖ; отсутствие токсичности [61]
Липосомы (278 нм)	Галлат эпигаллокатехина и коэнзим Q10	Крыса Sprague-Dawley, внутривенно	Перманентная ишемия 1 мес.	↓ размера инфаркта; ↓ фиброза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ [62]
SeO ₂ (нанозим) (326 нм)	Плазмида транскрипционного фактора Nrf2	Мышь, внутривенно	Перманентная ишемия 3 дня или 14 дней	↓ размера инфаркта; ↓ фиброза; ↓ воспаления; ↓ АФК; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ апоптоза кардиомиоцитов [63]
Наносферы из пористого SiO ₂ (55 нм)	Se	Мышь, интрамиокардиально	Перманентная ишемия 3 дня	↓ размера инфаркта; ↓ апоптоза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ ЛДГ, КФК-MB; ↑ СОД; ↓ воспаления; ↓ дисфункции митохондрий; ↓ фиброза; ↑ ангиогенеза; модуляция функций митохондрий, окислительного фосфорилирования, митофагии по данным транскриптомного анализа [64]
Наносферы из пористого SiO ₂ (63–85 нм)	Se (квантовые точки)	Мышь, интрамиокардиально	Ишемия 45 мин. + реперфузия 24 ч. или 14 дней	↓ размера инфаркта; ↓ ферроптоза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ КСО и КДО ЛЖ; ↓ ТнI, ЛДГ, КФК-MB; ↑ СОД; ↓ воспаления; ↓ дисфункции митохондрий; ↓ фиброза; модуляция функций митохондрий, окислительного фосфорилирования, митофагии по данным транскриптомного анализа [65]

Примечания: ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение; ПЭГ — полиэтиленгликоль; ФУ — фракция укорочения; ЛЖ — левый желудочек; АФК — активные формы кислорода; ФВ — фракция выброса; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДА — малоновый диальдегид; КФК-MB — MB фракция креатинфосфокиназы; СОД — супероксиддисмутаза; КДД — конечное диастолическое давление; КДО — конечный диастолический объем.

Note: IRI — ischemia-reperfusion injury; PEG — polyethylene glycol; SF — shortening fraction; LV — left ventricle; ROS — reactive oxygen species; EF — ejection fraction; LDH — lactate dehydrogenase; MDA — malonyl dialdehyde; CPK-MB — MB fraction of creatine phosphokinase; SOD — superoxide dismutase; EDP — end-diastolic pressure; EDV — end-diastolic volume.

связанных с наночастицами антиоксидантов. Хотя с точки зрения классической концепции таргетной доставки в этом случае должен рассматриваться вариант системного введения, в ряде работ было использовано интрамиокардиальное введение наночастиц и их комбинаций с препаратами. В силу высокой инвазивности такой способ введения имеет меньше перспектив практического применения, но при этом достигается значительно более высокое накопление препарата в зоне ишемии-реперфузии, что компенсирует возможную невысокую специфичность пассивной доставки и приближает ее к активной.

Традиционно золотым стандартом в определении выраженности кардиопротекторного эффекта различных соединений является определение их способности к уменьшению размера зоны инфаркта в моделях острого нарушения кровоснабжения сердца. Во всех проанализированных исследованиях направленная доставка антиоксидантов сопровождалась дополнительным уменьшением размера зоны инфаркта по сравнению с применением свободных антиоксидантов и наночастиц. В некоторых работах морфологический анализ проводился в более поздние сроки — через месяц и более после ИРП. В этом случае аналогом размера зоны инфаркта выступал размер постинфарктного рубца. В подавляющем большинстве исследований последних 10 лет наряду с морфологическими критериями кардиопротекции были использованы функциональные измерения, полученные при эхокардиографии, такие как фракция выброса (ФВ) и фракция укорочения (ФУ) ЛЖ. Кроме показателей повреждения миокарда и его ремоделирования, исследователи часто используют в качестве конечных точек такие параметры, как интенсивность генерации АФК в миокарде, интенсивность воспаления и фиброза миокарда. В единичных исследованиях анализируются молекулярные механизмы наблюдаемого усиления эффекта антиоксидантов при их направленной доставке. Так, при доставке ванилинового спирта было обнаружено снижение экспрессии в миокарде НАДФН-оксидазы 2 и 4 типов [53], доставка гинзенозида Rg3 в составе полимеросом сопровождалась активацией транскрипционного фактора FoxO3a [56], а доставка связанного с наночастицами кремнезема кварцетина вызывала активацию JAK/STAT пути [59]. В работах последних лет для более углубленного анализа общей картины кардиопротекции при доставке антиоксидантов применяется транскриптомный анализ, позволяющий выявить доминирующие семейства дифференциально экспрессирующихся генов, в частности, регулирующих динамику MTX и энергообразование [64, 65].

Активная доставка антиоксидантов с использованием специфичных направляющих лигандов или редокс-чувствительных элементов

Активная доставка основана на присоединении к поверхности лекарственных наночастиц направляющих лигандов — соединений, способных распознавать специфические маркеры на поверхности клеток поврежденной ткани и вступать с ними во взаимодействие, обеспечивающее интернализацию наночастицы или ее задержку в ткани-мишени. Учитывая феномен антигенного атипизма опухолевых клеток, в онкологии в качестве направляющих лигандов наиболее часто используются моноклональные антитела и другие антиген-распознающие элементы. При этом для доставки препаратов в миокард при ИРП антитела в настоящее время не используются. В большинстве проанализированных исследований (табл. 2) для удержания нагруженных антиоксидантами наночастиц в миокарде и обеспечения их тропности к кардиомиоцитам использованы кардиальные хоуминг-пептиды и белки. Так, для доставки лютеина в составе липосом на их поверхность прививался хоуминг-пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка [75], ресвератрола — пептид, таргетирующий ишемизированный миокард (ИМТР) [68], пуэрарина — кардиотропный нонапептид [76], а для обеспечения селективного поступления в кардиомиоциты фенозима на основе MnO_2 — ферритин [70]. Возможны и непептидные направляющие лиганды, селективно накапливающиеся в кардиомиоцитах. К таким принадлежит липофильный катионный агент 2-метокси-изобутил-изонитрил, использованный авторами для доставки наночастиц золота [69]. В последнее время исследователи не ограничиваются одним типом направляющего лиганда, а применяют двухэтапную активную доставку антиоксидантов в кардиомиоциты. Для достижения этой задачи с поверхностью наночастицы связывают не только кардиальный хоуминг-пептид, но и митохондриально направленный агент. Митохондриальные таргетирующие агенты могут использоваться как в сочетании с кардиальными хоуминг-пептидами [68], так и самостоятельно [71]. Для таргетинга MTX наиболее часто применяются трифенилфосфин [70, 72] и пептид Сзето-Шиллера SS31 [68].

В качестве мишени для активной направленной доставки антиоксидантов в миокард при ИРП потенциально могут быть использованы поверхностные молекулы не только кардиомиоцитов, но и эндотелиоцитов. Известно, что в ходе воспаления и ангиогенеза эндотелиоциты экспрессируют $\alpha_v\beta_3$ интегрин, специфически взаимодействующий с RGD-пептидом, что позволило Dong и соавторам осуществить

Таблица 2. Исследования, посвященные активной доставке антиоксидантов в зону ишемически-реперфузионного повреждения миокарда. Стратегии активной доставки основаны на применении кардиомиоцитарных или митохондриальных направляющих лигандов, а также включении в состав конструкции редокс-чувствительной группировки

Table 2. Studies on active targeted delivery of antioxidants to the zone of myocardial ischemia-reperfusion injury. Active delivery strategies are based on the use of cardiomyocyte or mitochondrial guiding ligands and the incorporation of a redox-sensitive grouping into the construct

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Направляющий(е) лиганд(ы) и/или редокс-чувствительный элемент	Вид животного и способ введения	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем) и источник
Липиды с покрытием ПЭГ (110 нм)	Пуэрарин	RGD пептид	Крыса, внутривенно	Перманентная ишемия 36 ч.	Накопление пуэрарина в сердце; ↓ размера инфаркта [67]
Полилактид-гликолид	Ресвератрол	Пептид, таргетирующий ишемизированный миокард (IMTP), и пептид Сзето-Шиллера SS31	Крыса, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 120 мин.	↓ размера инфаркта; ↑ сократимости миокарда и КСД ЛЖ; ↓ апоптоза кардиомиоцитов; ↓ ТнТ, ЛДГ, КФК-МВ; ↓ повреждения митохондриальный [68]
Наночастицы Au	Au	2-метоки-изобутил-изонитрил	Крыса, в левый желудочек	Ишемия 30 мин. + реперфузия 24 ч. или 7 дней	Отсутствие токсичности; отсутствие влияния на фиброз; ↓ ТФРβ и ИЛ-6 в миокарде; отсутствие влияния на ФУ ЛЖ; ↓ окисленного глутатиона [69]
Наноклетки из человеческого рекомбинантного ферритина	Фенозим MnO ₂	Ферритин и трифенилфосфин стеариновой кислоты	Мышь, внутривенно либо нанесение гидрогелевой пластины на поверхность сердца	Ишемия 30 мин. + реперфузия 6 или 24 ч.	↓ размера рубца; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ повреждение митохондриальный [70]
Платесомы (липосомы, покрытые мембраной тромбоцитов, 120 нм)	Магнетит Fe ₃ O ₄ и ангиопоэтин-подобный белок 4	Тромбин-чувствительный пептид	Мышь, внутривенно	Ишемия 60 мин. + реперфузия 12 либо 48 ч.	Накопление платесом в сердце; ↓ дегградации VE-кадгерина; ↓ АФК; ↓ апоптоза; ↓ воспаления, ↓ геморагии; ↓ апоптоза, ↓ фиброза и ремоделирования, ↑ ФВ и ФУ ЛЖ, ↓ КСО и КДО ЛЖ [71]
Липосомы (120 нм)	Астаксантин	Трифенилфосфин стеариновой кислоты	Крыса, внутривенно	Ишемия 45 мин. + реперфузия 6 ч. либо 15 дней	↓ размера инфаркта; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ, ↑ СОД и ↓ МДА [72]

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Направляющий(е) лиганд(ы) и/или редокс-чувствительный элемент	Вид животного и способ введения	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем) и источник
Ковалентный органический каркас (105 нм)	Матрин	Тетрафенилэтен	Мышь, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 28 дней	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ фиброза; ↓ АФК; ↓ гипертрофии кардиомиоцитов [73]
Гиалурионовая кислота (200 нм)	Ресвератрол и проантоцианидины	Анти-ММП пептид	Мышь, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 1 или 7 дней	↓ размера инфаркта; ↓ АФК; ↓ воспаления; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ фиброза; ↓ апоптоза кардиомиоцитов; зависимость эффективности от фазы циркадного ритма [74]
Липосомы (135 нм)	Лютеин	Кардиальный хоуминг-пептид и тиол-кетонная группа	Крыса, внутривенно	Ишемия 45 мин. + реперфузия 6 ч.	↓ размера инфаркта; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↑ перфузии микроциркуляторного русла; ↓ АФК; ↓ ферроптоза [75]
Липосомы (122 нм)	Пуэрарин	Кардиальный хоуминг-пептид и тиокеталь	Мышь, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 24 ч.	Накопление в сердце; ↓ размера инфаркта; ↓ АФК; ↓ ферроптоза; ↓ повреждения митохондрий; ↑ глутатионпероксидазы [76]
Композит CeO_2 и полидофамин (130 нм)	Дексразоксан	Кардиальный хоуминг-пептид и трифенилфосфин	Мышь, внутривенно	Ишемия 30 мин. + реперфузия 4 либо 28 дней	4 дня: ↓ негемового Fe в ЛЖ, ↓ АФК, ↓ апоптоза, ↑ отношения M2/M1 28 дней: ↓ фиброза, ↑ ФВ и ФУ ЛЖ [77]

Примечания: ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение; ПЭГ — полиэтиленгликоль; ФУ — фракция укорочения; ЛЖ — левый желудочек; АФК — активные формы кислорода; ФВ — фракция выброса; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДА — малоновый диальдегид; КФК-МВ — МВ фракция креатинфосфокиназы; СОД — супероксиддисмутаза; КСД — конечное систолическое давление; КДО — конечный диастолический объем; ТнГ — тропонин Т.

Note: IRI — ischemia-reperfusion injury; PEG — polyethylene glycol; SF — shortening fraction; LV — left ventricle; ROS — reactive oxygen species; EF — ejection fraction; LDH — lactate dehydrogenase; MDA — malonyl dialdehyde; CPK-MB — MB fraction of creatine phosphokinase; SOD — superoxide dismutase; ESP — end-systolic pressure; EDV — end-diastolic volume; TnT — troponin T.

активную доставку пуэрарина в миокард на модели перманентной ишемии у крысы [67].

Активной доставке могут способствовать не только описанные выше лиганд-рецепторные взаимодействия, но и применение в составе наноразмерных систем доставки редокс-чувствительных элементов, реагирующих на окислительный стресс и обеспечивающих высвобождение препарата в этих условиях. Для решения задачи редокс-управляемого высвобождения матрица из ковалентных органических каркасов Huang и коллеги использовали тетрафенилэтилен [73], а Shi и соавторы разработали редокс-чувствительную систему доставки лютеина с применением как кардиального хоуминг-пептида, так и чувствительной к АФК тиол-кетонной группы [75]. Наиболее сложные системы включают в себя наноразмерный носитель, несколько действующих веществ с разным механизмом действия и направляющий лиганд либо редокс-чувствительный элемент. Подобная система была предложена Zhu и коллегами, которые использовали в качестве носителя композит CeO_2 и полидофамина, обладающий активностью нанозима, связали с ним хелатирующий агент для железа — дексразоксан, и обеспечили направленную доставку в кардиомиоциты за счет кардиального хоуминг-пептида, а в МТХ — с помощью трифенилфосфина [77].

Заключение

Важное патогенетическое значение АФК в процессе ИРП миокарда обосновывает поиск новых подходов к уменьшению выраженности окислительного стресса. Перспективным подходом, позволяющим увеличить биодоступность антиоксидантов и обеспечить их селективное накопление или высвобождение в зоне ишемии-реперфузии, является направленная доставка с помощью наночастиц. В экспериментальных исследованиях последних лет доказано, что связывание антиоксидантов с наночастицами приводит к усилению их кардиопротективного эффекта. Интенсивно развиваются технологии активной направленной доставки антиоксидантов, предполагающие не только связывание препарата с наноразмерным носителем, но и присоединение к поверхности носителя направляющих лигандов и/или редокс-чувствительных элементов. В качестве направляющих лигандов для доставки антиоксидантов в миокард наиболее часто используются кардиальные хоуминг-пептиды. Подбор оптимальных аминокислотных последовательностей таких пептидов с целью повышения их аффинности к поврежденным кардиомиоцитам является задачей будущего. Обнадеживающим

фактором выступает появление инструментов для точного дизайна *de novo* высокоаффинных таргетных пептидов с использованием инновационного программного обеспечения на основе искусственного интеллекта и глубокого машинного обучения [78].

Активное таргетирование при ИРП миокарда может осуществляться не только на уровне захвата лекарственной наночастицы определенным типом клеток (кардиомиоцитами), но и на уровне субклеточного распределения препарата. С учетом важнейшей роли МТХ как источника образования АФК при ИРП, исследователи предпринимают первые успешные попытки доставки антиоксидантов в МТХ. Будущее лежит в области создания сложных наноразмерных конструкций для активной доставки, включающих в себя несколько препаратов с разным механизмом действия, направляющий лиганд и редокс-чувствительную группировку. Применение подобных систем в перспективе может привести к ослаблению скепсиса в отношении эффективности использования антиоксидантов для лечения ИБС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России «Разработка метода адресной доставки на основе наноконъюгатов кардио-таргетных пептидов» (рег. №: 124021600063-1) и приоритетного государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России «Разработка микрофлюидного реактора и технологии микрофлюидного синтеза объектов нанотераностики ишемических повреждений» (рег. № 123021000155-0). / The research was performed at the expense of the state assignment of Almazov National Medical Research Centre «Development of a method of targeted delivery based on nanoconjugates of cardio-targeting peptides» (reg. No.: 124021600063-1) and priority state task of Almazov National Medical Research Centre «Development of microfluidic reactor and technology of microfluidic synthesis of objects for nanotherapy of ischemic injuries» (reg. No. 123021000155-0).

Список литературы / References

1. Шальнова С. А., Драпкина О. М., Куценко В. А. и др. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4952. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4952>

- Shalnova SA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4952. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4952>
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606–619. <https://doi.org/10.1161/HNF.0b013e318291329a>
3. Шляхто Е. В., Петрищев Н. Н., Галагудза М. М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб.: НП-Принт; 2013. 399 с.
- Shlyakhto EV, Petrishchev NN, Galagudza MM, et al. Cardioprotection: fundamental and clinical aspects. SPb.: NP-Print; 2013. 399 p. (In Russ.)
4. Turrens JF. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep*. 1997;17(1):3–8. <https://doi.org/10.1023/a:1027374931887>
5. Петрищев Н. Н., Шляхто Е. В., Цырлин В. А. и др. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда. Вестник РАМН. 2006;8:10–15.
- Petrishchev NN, Shlyakhto EV, Tsyrlin VA, et al. The role of oxygen free radicals in the mechanisms of local and distant ischemic preconditioning of the myocardium. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;8:10–15. (In Russ.)
6. Барсуков А. В. Кардиопротекторное значение ингибиторов фосфодиэстеразы-5: от патофизиологии к реальной клинической практике. Клиническая патофизиология. 2018;24(3):3–13.
- Barsukov AV. Cardioprotective significance of phosphodiesterase-5 inhibitors: from pathophysiology to real clinical practice. *Klinicheskaya Patofiziologiya*. 2018;24(3):3–13. (In Russ.)
7. Smirnov VV, Beeraka NM, Butko DY, et al. Updates on molecular targets and epigenetic-based therapies for PCOS. *Reprod Sci*. 2023;30(3):772–786. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01013-x>
8. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol*. 1973;5(4):395–407. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(73\)90030-8](https://doi.org/10.1016/0022-2828(73)90030-8)
9. Shlafer M, Kane PF, Kirsh MM. Superoxide dismutase plus catalase enhances the efficacy of hypothermic cardioplegia to protect the globally ischemic, reperfused heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;83(6):830–839.
10. Stewart JR, Blackwell WH, Crute SL, et al. Inhibition of surgically induced ischemia/reperfusion injury by oxygen free radical scavengers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(2):262–272.
11. Burton KP, McCord JM, Ghai G. Myocardial alterations due to free-radical generation. *Am J Physiol*. 1984;246(6):776–783. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1984.246.6.H776>
12. Ytrehus K, Myklebust R, Mjøs OD. Influence of oxygen radicals generated by xanthine oxidase in the isolated perfused rat heart. *Cardiovasc Res*. 1986;20(8):597–603. <https://doi.org/10.1093/cvr/20.8.597>
13. Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1987;84(5):1404–1407. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.5.1404>
14. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1989;86(12):4695–4699. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.12.4695>
15. Martins D, Bakas I, McIntosh K, English AM. Peroxynitrite and hydrogen peroxide elicit similar cellular stress responses mediated by the Ccp1 sensor protein. *Free Radic Biol Med*. 2015;85:138–147. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.010>
16. Zhu X, Zuo L. Characterization of oxygen radical formation mechanism at early cardiac ischemia. *Cell Death Dis*. 2013;4(9):e787. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.313>
17. Spinelli JB, Rosen PC, Sprenger HG, et al. Fumarate is a terminal electron acceptor in the mammalian electron transport chain. *Science*. 2021;374(6572):1227–1237. <https://doi.org/10.1126/science.abi7495>
18. Kohlhauser M, Dawkins S, Costa ASH, et al. Metabolomic profiling in acute ST-segment-elevation myocardial infarction identifies succinate as an early marker of human ischemia-reperfusion injury. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e007546. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007546>
19. Prag HA, Murphy MP, Krieg T. Preventing mitochondrial reverse electron transport as a strategy for cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2023;118(1):34. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-01002-4>
20. Chouchani ET, Pell VR, James AM, et al. A unifying mechanism for mitochondrial superoxide production during ischemia-reperfusion injury. *Cell Metab*. 2016;23(2):254–263. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.009>
21. Fukushima CT, Dancil IS, Clary H, et al. Reactive oxygen species generation by reverse electron transfer at mitochondrial complex I under simulated early reperfusion conditions. *Redox Biol*. 2024;70:103047. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103047>
22. Raedschelders K, Ansley DM, Chen DD. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther*. 2012;133(2):230–255. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.11.004>
23. Arslan F, Smeets MB, O'Neill LA, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury is mediated by leukocytic toll-like receptor-2 and reduced by systemic administration of a novel anti-toll-like receptor-2 antibody.

- Circulation*. 2010;121(1):80–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.880187>
24. Ge Y, Ma E, Guo X, et al. Baicalin prevents chronic β -AR agonist-induced heart failure via preventing oxidative stress and overactivation of the NADPH oxidase NOX2. *J Cell Mol Med*. 2025;29(4):e70388. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70388>
25. Mondragon RR, Wang S, Stevenson MD, et al. NOX₄-driven mitochondrial oxidative stress in aging promotes myocardial remodeling and increases susceptibility to ventricular tachyarrhythmia. *Free Radic Biol Med*. 2025;235:294–305. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.04.046>
26. Matsushima S, Sadoshima J. Yin and yang of NADPH oxidases in myocardial ischemia-reperfusion. *Antioxidants*. 2022;11(6):1069. <https://doi.org/10.3390/antiox11061069>
27. Barouch LA, Harrison RW, Skaf MW, et al. Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. *Nature*. 2002;416(6878):337–339. <https://doi.org/10.1038/416337a>
28. Lu XM, Zhao H, Zhang HP. Role of neuronal nitric oxide synthase in the cardiac ischemia reperfusion in mice. *Chin J Physiol*. 2013;56(5):291–297. <https://doi.org/10.4077/CJP.2013.BAB143>
29. Li H, Samouilov A, Liu X, Zweier JL. Characterization of the effects of oxygen on xanthine oxidase-mediated nitric oxide formation. *J Biol Chem*. 2004;279(17):16939–16946. <https://doi.org/10.1074/jbc.M314336200>
30. Paraskevaidis IA, Iliodromitis EK, Vlahakos D, et al. Deferoxamine infusion during coronary artery bypass grafting ameliorates lipid peroxidation and protects the myocardium against reperfusion injury: immediate and long-term significance. *Eur Heart J*. 2005;26(3):263–270. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi028>
31. Galiñanes M, Ferrari R, Qiu Y, et al. PEG-SOD and myocardial antioxidant status during ischaemia and reperfusion: dose-response studies in the isolated blood perfused rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1992;24(9):1021–1030. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(92\)91868-6](https://doi.org/10.1016/0022-2828(92)91868-6)
32. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2000;47(3):446–456. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00078-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00078-x)
33. Yang F, Smith MJ. Metal profiling in coronary ischemia-reperfusion injury: Implications for KEAP1/NRF2 regulated redox signaling. *Free Radic Biol Med*. 2024;210:158–171. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.013>
34. Mata A, Cadenas S. The antioxidant transcription factor Nrf2 in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11939. <https://doi.org/10.3390/ijms222111939>
35. Haramaki N, Stewart DB, Aggarwal S, et al. Networking antioxidants in the isolated rat heart are selectively depleted by ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med*. 1998;25(3):329–339. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00066-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00066-5)
36. Iqbal K, Rauoof MA, Mir MM, et al. Lipid peroxidation during acute coronary syndromes and its intensification at the time of myocardial ischemia reperfusion. *Am J Cardiol*. 2002;89(3):334–337. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02237-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02237-8)
37. Viappiani S, Nicolescu AC, Holt A, et al. Activation and modulation of 72kDa matrix metalloproteinase-2 by peroxynitrite and glutathione. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(5):826–834. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.11.004>
38. Галагудза М. М. Оглушенный (станнированный) миокард: механизмы и клиническая значимость. Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. 2011;2:5–11.
- Galagudza MM. Stunned myocardium: mechanisms and clinical significance. Bulletin of VA Almazov Centre. 2011;2:5–11. (In Russ.)
39. Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Mitochondrial bioenergetics and cardiolipin alterations in myocardial ischemia-reperfusion injury: implications for pharmacological cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(5):1341–1352. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00028.2018>
40. Murphy E, Eisner DA. How does mitochondrial Ca²⁺ change during ischemia and reperfusion? Implications for activation of the permeability transition pore. *J Gen Physiol*. 2025;157(1):13520. <https://doi.org/10.1085/jgp.202313520>
41. Bernardi P, Gerle C, Halestrap AP, et al. Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions. *Cell Death Differ*. 2023;30(8):1869–1885. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01187-0>
42. Mendoza A, Patel P, Robichaux D, et al. Inhibition of the mPTP and lipid peroxidation is additively protective against I/R Injury. *Circ Res*. 2024;134(10):1292–1305. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323882>
43. Chen X, Tian PC, Wang K, et al. Pyroptosis: role and mechanisms in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:897815. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897815>
44. Hamilton KL. Antioxidants and cardioprotection. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(9):1544–1553. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180d099e8>
45. Pell VR, Chouchani ET, Murphy MP, et al. Moving forwards by blocking back-flow: the yin and yang of MI therapy. *Circ Res*. 2016;118(5):898–906. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306569>
46. Ваулина Д. Д., Бутко Д. Ю., Карпов А. А., Галагудза М. М. Нейрогенная регуляция мозгового кровотока. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2023;109(12):1725–1741

Vaulina DD, Butko DYU, Karpov AA, Galagudza MM. Neurogenic regulation of cerebral blood flow. *Russian Physiological Journal named after IM Sechenov*. 2023;109(12):1725–1741. (In Russ.)

47. Калинин А. В., Бутко Д. Ю., Даниленко Л. А. и др. Оценка вариабельности сердечного ритма в практике спортивной медицины: учебное пособие. СПб.: СПбГПМУ; 2023. С. 36

Kalinin AV, Butko DYU, Danilenko LA, et al. Assessment of heart rate variability in the practice of sports medicine: textbook. SPb.: SPbGPMU; 2023. P. 36. (In Russ.)

48. Гришаев С. Л., Дмитриев Г. В., Елисеев Д. Н. и др. Оценка изменения перфузии миокарда (по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца) на фоне базисной терапии ишемической болезни сердца в сопоставлении с клиническими данными. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2012;7(2):97–102.

Grishaev SL, Dmitriev GV, Eliseev DN, et al. Assessment of myocardial perfusion changes (according to single-photon emission computed tomography of the heart) against the background of basic therapy of ischemic heart disease in comparison with clinical data. *Bulletin of the NI Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2012;7(2):97–102. (In Russ.)

49. Kurian GA, Rajagopal R, Vedantham S, Rajesh M. The role of oxidative stress in myocardial ischemia and reperfusion injury and remodeling: revisited. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016(1):1656450. <https://doi.org/10.1155/2016/1656450>

50. Luo Q, Sun W, Li Z, et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials*. 2023;303:122368. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122368>

51. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res*. 1986;46(12):6387–6392.

52. Verma DD, Hartner WC, Thakkar V, et al. Protective effect of coenzyme Q10-loaded liposomes on the myocardium in rabbits with an acute experimental myocardial infarction. *Pharm Res*. 2007;24(11):2131–2137. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9334-0>

53. Bae S, Park M, Kang C, et al. Hydrogen peroxide-responsive nanoparticle reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11):e003697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003697>

54. Asanuma H, Sanada S, Yoshitomi T, et al. Novel synthesized radical-containing nanoparticles limit infarct size following ischemia and reperfusion in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5–6):501–510. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6758-6>

55. Tian A, Yang C, Zhu B, et al. Polyethylene-glycol-coated gold nanoparticles improve cardiac function after myocardial infarction in mice. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018;96(12):1318–1327. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0227>

56. Li L, Wang Y, Guo R, et al. Ginsenoside Rg3-loaded, reactive oxygen species-responsive polymeric nanoparticles for alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Control Release*. 2020;317:259–272. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.11.032>

57. Shilo M, Oved H, Wertheim L, et al. Injectable nanocomposite implants reduce ROS accumulation and improve heart function after infarction. *Adv Sci*. 2021;8(24):e2102919. <https://doi.org/10.1002/advs.202102919>

58. Ai W, Bae S, Ke Q, et al. Bilirubin nanoparticles protect against cardiac ischemia/reperfusion injury in mice. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(20):e021212. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021212>

59. Liu CJ, Yao L, Hu YM, Zhao BT. Effect of quercetin-loaded mesoporous silica nanoparticles on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats and its mechanism. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:741–752. <https://doi.org/10.2147/IJN.S277377>

60. Altshuler PJ, Schiazza AR, Luo L, et al. Superoxide dismutase-loaded nanoparticles attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury and protect against chronic adverse ventricular remodeling. *Adv Ther*. 2021;4(6):2100036. <https://doi.org/10.1002/adtp.202100036>

61. Rostamzadeh F, Jafarinejad-Farsangi S, Ansari-Asl Z, et al. Treatment for Myocardial Infarction: In Vivo Evaluation of Curcumin-Loaded PEGylated-GQD Nanoparticles. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;81(5):361–372. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001410>

62. Lei W, Yang J, Wang J, et al. Synergetic EGCG and coenzyme Q10 DSPC liposome nanoparticles protect against myocardial infarction. *Biomater Sci*. 2023;11(20):6862–6870. <https://doi.org/10.1039/d3bm00857f>

63. Liao W, Lin J, Wang W, et al. Assembly of ceria-Nrf2 nanoparticles as macrophage-targeting ROS scavengers protects against myocardial infarction. *Front Pharmacol*. 2025;15:1503757. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1503757>

64. Li T, Liu X, Yang B, et al. Selenium-loaded porous silica nanospheres improve cardiac repair after myocardial infarction by enhancing antioxidant activity and mitophagy. *Free Radic Biol Med*. 2025;232:292–305. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.03.004>

65. Li T, Yang B, Liu X, et al. Silica nanoparticles loaded with selenium quantum dots reduce myocardial ischemia-reperfusion injury by alleviating ferroptosis and mitochondrial dysfunction. *Int J Nanomedicine*. 2025;20:1843–1864. <https://doi.org/10.2147/IJN.S500810>

66. Карпов А. А., Ивкин Д. Ю., Драчева А. В. и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. *Биомедицина*. 2014;3:32–48.

Karpov AA, Ivkin DYU, Dracheva AV, et al. Rat model of post-infarct heart failure by left coronary artery occlusion: technical aspects, functional and morphological assessment. *Journal Biomed*. 2014;1(3):32–48. (In Russ.)

67. Dong Z, Guo J, Xing X, et al. RGD modified and PEGylated lipid nanoparticles loaded with puerarin: Formulation, characterization and protective effects on acute myocardial ischemia model. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:297–304. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.029>
 68. Cheng Y, Liu DZ, Zhang CX, et al. Mitochondria-targeted antioxidant delivery for precise treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury through a multistage continuous targeted strategy. *Nanomedicine.* 2019;16:236–249. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.12.014>
 69. Tartuce LP, Brandt FP, Pedroso GS, et al. 2-methoxy-isobutyl-isonitrile-conjugated gold nanoparticles improves redox and inflammatory profile in infarcted rats. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020;192:111012. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111012>
 70. Zhang Y, Khaliq A, Du X, et al. Biomimetic design of mitochondria-targeted hybrid nanozymes as superoxide scavengers. *Adv Mater.* 2021;33(9):e2006570. <https://doi.org/10.1002/adma.202006570>
 71. Gao J, Song Y, Wang Q, et al. Precisely co-delivery of protein and ROS scavenger with plateosomes for enhanced endothelial barrier preservation against myocardial ischemia reperfusion injury. *Chem Eng J.* 2022;446(2):136960. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136960>
 72. Gao F, Zhao Y, Zhang B, et al. Mitochondrial targeted astaxanthin liposomes for myocardial ischemia-reperfusion injury based on oxidative stress. *J Biomater Appl.* 2022;37(2):303–314. <https://doi.org/10.1177/08853282221087102>
 73. Huang C, Zhou S, Chen C, et al. Biodegradable redox-responsive AIEgen-based-covalent organic framework nanocarriers for long-term treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury. *Small.* 2022;18(47):e2205062. <https://doi.org/10.1002/sml.202205062>
 74. Zhang B, Wang C, Guo M, et al. Circadian rhythm-dependent therapy by composite targeted polyphenol nanoparticles for myocardial ischemia-reperfusion injury. *ACS Nano.* 2024;18(41):28154–28169. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c07690>
 75. Shi P, Sha Y, Wang X, et al. Targeted delivery and ROS-responsive release of lutein nanoassemblies inhibit myocardial ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial function. *Int J Nanomedicine.* 2024;19:11973–11996. <https://doi.org/10.2147/IJN.S488532>
 76. Wang Y, Li S, Li W, et al. Cardiac-targeted and ROS-responsive liposomes containing puerarin for attenuating myocardial ischemia-reperfusion injury. *Nanomedicine.* 2024;19(28):2335–2355. <https://doi.org/10.1080/17435889.2024.2402678>
 77. Zhu K, Wang K, Zhang R, et al. Iron chelators loaded on cardiomyocyte mitochondria-targeted nanozyme system for treating myocardial ischemia-reperfusion injury in mouse models. *J Nanobiotechnology.* 2025;23(1):112. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03197-1>
 78. Rettie SA, Juergens D, Adebomi V, et al. Accurate de novo design of high-affinity protein-binding macrocycles using deep learning. *Nat Chem Biol.* 2025. <https://doi.org/10.1038/s41589-025-01929-w>
- Информация об авторах:**
- Чебуркин Юрий Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Смирнов Евгений Алексеевич — младший научный сотрудник НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, магистрант СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;
- Мурашко Екатерина Александровна — кандидат химических наук, заведующий НИЛ метаболомного и метаболического профилирования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры химии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Королев Дмитрий Владимирович — доктор химических наук, доцент, заведующий НИЛ нанотехнологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;
- Колобов Алексей Александрович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии пептидов ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России;
- Бутко Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России;
- Ситков Никита Олегович — кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры микро- и наноэлектроники СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;
- Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины и заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт аналитического приборостроения» РАН.
- Authors information:**
- Yuri V. Cheburkin, MD, PhD, Head of the Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeny A. Smirnov, Junior Researcher of the Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre; Postgraduate Student, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI»;

Ekaterina A. Murashko, PhD, Head of the Research Laboratory of Metabolomic and Metabolic Profiling, Almazov National Medical Research Centre; Assistant of the Department of Chemistry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry V. Korolev, DSc, Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Nanotechnologies, Almazov National Medical Research Centre; Researcher of the Laboratory of Circulatory Biophysics, Institute of Cardiovascular Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Alexey A. Kolobov, PhD of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Peptide Chemistry, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology;

Dmitry Yu. Butko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Pediatric Saint Petersburg State Medical University;

Nikita O. Sitkov, PhD, Leading Researcher of the Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor of the Department of Micro and Nanoelectronics, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI»;

Mikhail M. Galagudza, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Experimental Medicine and Head of the Department of Pathological Physiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; Principal Researcher, Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences.