

Направленная доставка противовоспалительных агентов в зону ишемически-реперфузионного повреждения миокарда с помощью наноразмерных частиц

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

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) миокарда сопровождается асептическим воспалением, включающим процессы распознавания повреждения, геномный ответ резидентных клеток с экспрессией адгезионных молекул, цито- и хемокинов, инфильтрацию ткани лейкоцитами, а также разрешение воспаления. Противовоспалительные агенты занимают важное место в арсенале средств для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем системное применение препаратов, подавляющих воспаление, сопряжено со значимыми побочными эффектами. Одним из путей решения имеющейся проблемы является направленная доставка молекул, подавляющих отдельные механизмы воспаления, непосредственно в зону ИРП миокарда. В обзоре рассмотрены два основных способа направленной доставки противовоспалительных активных веществ — пассивный, с помощью наночастиц, проникающих в зону ИРП благодаря повышенной проницаемости микрососудов, и активный, при котором наночастицы-носители активного вещества модифицированы специфически тропными к ишемизированному миокарду направляющими лигандами. Результаты экспериментальных исследований показывают, что таргетная доставка противовоспалительных агентов сопровождается их избирательным накоплением в зоне ИРП и усилением терапевтической эффективности. Перспективы совершенствования систем направленной доставки связаны с активным таргетированием поврежденного миокарда.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, таргетная доставка, противовоспалительные средства, направляющие лиганды, наночастицы.

Отношения и деятельность. 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).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГУП НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Санкт-Петербург; ³ФГАУ ВО Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет ЛЭТИ им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. П. С. Эрasmовского, Санкт-Петербург; ⁵ФГБУН Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург, Россия.

бургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ФГБУН Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург, Россия.

Чебуркин Ю. В. — к.м.н., зав. НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур, ORCID: 0000-0002-1896-5703, Смирнов Е. А. — м.н.с., НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур; магистрант, ORCID: 0009-0006-8744-8482, Мурашко Е. А. — к.х.н., зав. НИЛ метаболомного и метаболического профилирования; ассистент, кафедра химии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-8723-8622, Колобов А. А. — к.б.н., в.н.с., лаборатория химии пептидов, ORCID: 0000-0002-3666-9115, Ситков Н. О. — к.т.н., в.н.с., НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур; доцент, кафедра микро- и нанoeлектроники, ORCID: 0000-0003-4870-8641, Галагудза М. М.* — д.м.н., член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины; зав. кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования; г.н.с., ORCID: 0000-0001-5129-9944.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
galagudza@almazovcentre.ru

ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение, PPARγ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором γ.

Рукопись получена 20.08.2025

Рецензия получена 10.10.2025

Принята к публикации 28.11.2025



Для цитирования: Чебуркин Ю. В., Смирнов Е. А., Мурашко Е. А., Колобов А. А., Ситков Н. О., Галагудза М. М. Направленная доставка противовоспалительных агентов в зону ишемически-реперфузионного повреждения миокарда с помощью наноразмерных частиц. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3S):6554. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6554. EDN: PLSMER

Targeted anti-inflammatory agent delivery to myocardial ischemia-reperfusion injury area using nanoparticles

Chebуркин Yu. V.¹, Smirnov E. A.¹, Murashko E. A.¹, Kolobov A. A.², Sitkov N. O.^{1,3}, Galagudza M. M.^{1,4,5}

Myocardial ischemia-reperfusion injury (IRI) is accompanied by aseptic inflammation, which includes damage recognition, the genomic response of resident cells with the expression of adhesion molecules, cytokines, and chemokines, tissue leukocyte infiltration, and inflammation resolution. Anti-inflammatory agents occupy an important place in the treatment of patients with coronary artery disease (CAD) and the prevention of cardiovascular events. However, systemic use of anti-inflammatory agents is associated with significant side effects. One solution to this problem is the targeted delivery of molecules suppressing specific inflammatory mechanisms directly to the myocardial IRI area. This review describes two following methods for the targeted delivery of anti-inflammatory agents: passive delivery, using nanoparticles penetrating the IRI area due to increased microvascular permeability, and active delivery, in which the active substance-carrying nanoparticles are modified with targeting ligands with specific tropism to the ischemic myocardium. Experimental studies demonstrate that targeted delivery of anti-inflammatory agents results in their selective accumulation in the IRI site and enhanced therapeutic efficacy. Prospects

for improving targeted delivery systems are associated with active targeting of involved myocardium.

Keywords: atherosclerosis, myocardial ischemia-reperfusion injury, targeted delivery, anti-inflammatory agents, targeting ligands, nanoparticles.

Relationships and Activities. This work was carried out within the state assignment of the Almazov National Medical Research Center "Development of a method for targeted cardiac delivery of peptides based on nanoconjugates" (registration number: 124021600063-1).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, St. Petersburg; ³Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", St. Petersburg; ⁴First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; ⁵Institute for Analytical Instrumentation, St. Petersburg, Russia.

Cheburkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-1896-5703, Smirnov E. A. ORCID: 0009-0006-8744-8482, Murashko E. A. ORCID: 0000-0002-8723-8622, Kolobov A. A. ORCID: 0000-0002-3666-9115, Sitkov N. O. ORCID: 0000-0003-4870-8641, Galagudza M. M.* ORCID: 0000-0001-5129-9944.

*Corresponding author: galagudza@almazovcentre.ru

Received: 20.08.2025 Revision Received: 10.10.2025 Accepted: 28.11.2025

For citation: Cheburkin Yu. V., Smirnov E. A., Murashko E. A., Kolobov A. A., Sitkov N. O., Galagudza M. M. Targeted anti-inflammatory agent delivery to myocardial ischemia-reperfusion injury area using nanoparticles. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3S):6554. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6554. EDN: PLSMER

Ключевые моменты

- Модуляция воспаления при инфаркте миокарда с целью уменьшения неблагоприятного ремоделирования миокарда направлена на подавление гиперпродукции цитокинов и хемокинов и усиление эффектов проразрешающих медиаторов.
- Успешное применение многих препаратов, модулирующих воспаление при инфаркте миокарда, ограничивается их низкой биодоступностью, недостаточной стабильностью и наличием серьезных побочных эффектов.
- Решением проблемы может являться таргетная доставка противовоспалительных агентов с помощью наноразмерных носителей.
- Перспективы совершенствования систем направленной доставки связаны с активным таргетированием поврежденной ткани, в т.ч. путем использования биоподобных покрытий лекарственных наночастиц на основе мембран тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелиоцитов.

Key messages

- Inflammation modulation in myocardial infarction to reduce adverse myocardial remodeling is aimed at suppressing the cytokine and chemokine hyperproduction and enhancing the effects of pro-resolving mediators.
- The successful use of many drugs modulating inflammation in myocardial infarction is limited by their low bioavailability, insufficient stability, and serious side effects.
- Targeted delivery of anti-inflammatory agents using nanoscale carriers may be a solution.
- Prospects for improving targeted delivery systems are associated with active targeting of involved tissue, including through the use of biosimilar coatings of nanoparticles based on platelet, leukocyte, and endothelial cell membranes.

Атеросклероз представляет собой типичное возраст-зависимое заболевание, поэтому увеличение средней ожидаемой продолжительности жизни в большинстве стран мира в последние несколько десятилетий сопровождается параллельным увеличением смертности от инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности ишемического генеза [1, 2]. Прогнозы экспертов свидетельствуют о том, что эта тенденция сохранится до 2050г [3]. Ранняя реваскуляризация миокарда при ИМ сопровождается значимым улучшением прогноза, однако восстановление кровотока по инфаркт-зависимой артерии приводит к формированию реперфузионного повреждения миокарда. В определенных ситуациях реперфузионное повреждение может иметь необратимый характер и приводить к увеличению размера инфаркта в 2 раза относительно объема, имевшего место в момент прекращения ишемии [4]. Механизмы раннего ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда включают такие аспекты, как оксидативный стресс, гиперконтрактура кардиомиоцитов, кальциевая перегрузка и открытие митохондриальной поры [5]. При этом формирование очага некроза миокарда в результате ИРП всегда вызывает асептическое воспаление, направленное на

удаление необратимо поврежденных клеток миокарда, а в дальнейшем и на репарацию повреждения, которая в силу ограниченного регенеративного потенциала сердца млекопитающих является неполноценной и сопровождается формированием постинфарктного рубца. Воспалительный ответ чрезмерной интенсивности и/или продолжительности может сопровождаться развитием дополнительного, вторичного повреждения миокарда, которое целесообразно рассматривать в контексте позднего реперфузионного повреждения [6]. Воспаление развивается и в отсутствие реперфузии; при этом восстановление кровотока усиливает воспалительный ответ и ускоряет его течение [7]. Последствиями такого повреждения являются диффузная гибель кардиомиоцитов, нарушение формирования рубца, эксцентрическое ремоделирование миокарда и увеличение риска развития сердечной недостаточности [8]. В связи с этим в последние 10 лет отмечается значительный интерес к применению небольших доз селективных противовоспалительных препаратов для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и профилактики сердечно-сосудистых осложнений [9]. Применение модуляторов воспаления и иммуносупрессантов в этом случае обусловлено возможностью воздействия не только на воспалительный ответ в миокарде, но и в атеросклеротической бляшке, что способствует ее стабилизации. Так, в исследовании CANTOS было показано, что назначение кана-

кинумаба (антитела против интерлейкина (ИЛ)-1 β) у пациентов с ишемической болезнью сердца и ИМ в анамнезе приводит к снижению первичной конечной точки на 17% [10], но сопровождается значимым увеличением частоты развития инфекционных осложнений, в т.ч. фатальных. Применение колхицина, нарушающего динамику сборки микротрубочек, через 1 мес. после ИМ, приводило к уменьшению первичной конечной точки на 23%, хотя при этом отмечалось значимое увеличение частоты развития пневмонии и диареи [11]. Эти результаты показывают наличие значимых побочных эффектов противовоспалительных агентов, связанных с их системным иммуносупрессивным воздействием. Одним из путей решения имеющейся проблемы является адресная или таргетная доставка молекул, подавляющих отдельные механизмы воспаления, в зону ИРП миокарда. Таргетная доставка предполагает связывание действующего вещества с наноразмерным носителем, что позволяет реализовать эффект пассивного таргетирования, основанный на феномене повышенной проницаемости и задержки [12]. Дополнительное уменьшение объема распределения лекарственного средства может быть достигнуто путем связывания нагруженных препаратом наночастиц с направляющими лигандами, т.е. молекулами, специфически взаимодействующими с поверхностными маркерами на клетках ткани-мишени. "Удержание" наноразмерных частиц в органе-мишени в этом случае способствует локальному высвобождению препарата и повышению его концентрации. В научной литературе последних лет появляются первые публикации, посвященные экспериментальной апробации способов таргетной доставки соединений с противовоспалительной активностью в миокард на моделях ИРП у лабораторных животных [13].

Целью обзора являются систематизация и анализ имеющихся публикаций, связанных с разработкой и экспериментальной валидацией способов направленной доставки противовоспалительных агентов в миокард при ИРП.

Новизна исследования: идентификация основных групп молекулярных мишеней для таргетного терапевтического воздействия с целью подавления асептического воспаления при ИРП миокарда, систематический анализ результатов исследований, посвященных таргетной доставке противовоспалительных агентов в зону инфаркта.

Методология исследования

Обзор проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) для обеспечения точности и прозрачности процесса отбора, оценки и синтеза данных [14]. Исследование направлено на всесторонний анализ исследований направленной доставки противовоспалительных агентов в миокард при ИРП.

Критерии включения

1. По типу исследований — экспериментальные исследования, описывающие результаты применения связанных с наночастицами противовоспалительных молекул при перманентной ишемии и ишемии-реперфузии миокарда.

2. В зависимости от популяции — исследования на лабораторных животных, используемые для моделирования повреждения миокарда и оценки эффективности противовоспалительных вмешательств.

3. В зависимости от методов и процедур — исследования, описывающие эффективность применения связанных с наночастицами препаратов на моделях *in vivo*.

4. По типу исходов — качественные и количественные данные, описывающие эффективность адресной доставки с помощью наночастиц.

Критерии исключения

1. Обзоры, комментарии, тезисы конференций и публикации без полного текста.

2. Работы на языках, отличных от английского и русского (если не удалось получить перевод).

3. Исследования, посвященные изучению содержащих наночастицы стволовых клеток, различных вариантов внеклеточных везикул с секретируемыми стволовыми клетками веществами, а также гидрогелей и микрочастиц с включенными противовоспалительными агентами.

4. Исследования, в которых оценивалась эффективность применения связанных с наночастицами противовоспалительных агентов на моделях изопротеренол-индуцированного ИМ, а также на моделях антрациклиновой кардиотоксичности.

Источники данных и стратегия поиска

Поиск литературы был проведен в следующих базах данных: PubMed, Scopus, Google Scholar и Web of Science. Стратегия поиска включала комбинации следующих ключевых слов: "anti-inflammatory agent", "nanoparticle", "myocardial infarction", "ischemia", "reperfusion", "targeted delivery". В анализ была включена литература, опубликованная до августа 2025г.

В целях повышения полноты поиска использовался метод перекрестного поиска по ссылкам (backward and forward citation tracking) для включения дополнительных исследований, представляющих значительный интерес.

Процедура отбора исследований

Процедура отбора исследований соответствовала протоколу PRISMA. Первоначально проведен отбор по заголовкам и аннотациям, после чего полный текст был проанализирован для окончательного включения. Каждое исследование оценивалось двумя независимыми рецензентами на соответствие критериям включения и исключения, с последующим разрешением разногласий путем консенсуса или консультации с третьим экспертом.

Результаты

Таргетная доставка противовоспалительных препаратов при ИРП миокарда

Основные патогенетические молекулярные мишени, подлежащие управляемому подавлению при гиперэргическом воспалении, представлены рецепторами врожденного иммунитета и их сигнальными путями, белками комплемента, транскрипционным фактором κB , провоспалительными цитокинами и хемокинами (и их рецепторами), адгезионными молекулами, факторами активации и дифференцировки лейкоцитов, а также матриксными металлопротеиназами. Дополнительный позитивный эффект потенциально может быть достигнут за счет стимуляции механизмов, подавляющих воспаление, например, посредством экзогенного введения или усиления продукции противовоспалительных цитокинов или специализированных проразрезающих медиаторов [15]. Несмотря на достаточно большой выбор терапевтических мишеней, в настоящее время не существует одобренных для клинического применения при остром ИМ противовоспалительных препаратов. Это связано как с упомянутой ранее сложностью селективного воздействия на специфический механизм воспаления в нужном интервале времени, так и с недостатками фармакокинетики препаратов — недостаточной биодоступностью при системном введении, низкой стабильностью. Отдельной проблемой является наличие побочных эффектов ряда противовоспалительных лекарственных средств. Перспективным способом решения обозначенных трансляционных барьеров является таргетная доставка противовоспалительных средств в зону ИРП миокарда, которая может быть разделена на пассивную и активную.

Пассивная направленная доставка противовоспалительных молекул

Пассивная направленная доставка препаратов реализуется в том случае, когда связанные с действующим веществом наночастицы преимущественно выходят в измененные ткани через микрососуды с повышенной проницаемостью. Поскольку ИРП миокарда и других тканей характеризуется повреждением сосудов микроциркуляторного русла с нарушением контактов между соседними эндотелиоцитами и резким увеличением проницаемости [16], эффект пассивной доставки может быть применим к этим клиническим ситуациям. Последние 10 лет озаменованы усилением интереса к проблеме направленной доставки противовоспалительных агентов в зону ИРП миокарда (табл. 1). В качестве наноразмерных платформ для иммобилизации препаратов используются разнообразные органические и неорганические наночастицы, диаметр которых составляет от 20 до 270 нм. Чаще используются органические наночастицы из липидов, полилактид-гликолида, фосфатидилхолина. Реже применяются неорганические материалы — золото и карбонат кальция [20, 29].

В одной работе были использованы наночастицы мезопористого полидофамина с термочувствительным покрытием из хитозана [30]. Для модуляции процесса воспаления применяются различные действующие вещества, связанные с обозначенными выше наночастицами. Некоторые препараты уже одобрены для клинического применения. К таким относятся ирбесартан (блокатор рецепторов ангиотензина II 1 типа, стимулирующий рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором γ (PPAR γ)) [22]; обладающий кардиопротективным и противовоспалительным эффектами питавастин [18]; нестероидное противовоспалительное средство целекоксиб [19]; иммуносупрессанты с противовоспалительным эффектом метотрексат [23] и циклоспорин А [28]; агонист PPAR γ пиоглитазон [25]; колхицин, нарушающий динамику сборки и разборки микротрубочек [29]. В работе Richart AL, et al. [27] в качестве действующего вещества использовался аполипопротеин AI, входящий в состав липопротеинов высокой плотности и уменьшающий экспрессию интегрина β_2 на эндотелии, что способствует уменьшению выхода нейтрофилов в ткань. Wang T, et al. (2024) связали с наночастицами эпигаллокатехин галлат — катехин зеленого чая, обладающий антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [30]. В двух исследованиях терапевтическое воздействие было связано с деградацией мПНК провоспалительных молекул — CCR2 и фактора некроза опухолей- α , с помощью малой интерферирующей РНК и дезоксирибозима, соответственно [17, 20]. С использованием наночастиц из полилактид-гликолида Fujiwara M, et al. (2019) осуществили доставку ингибитора TLR4 TAK-242 [24], а Yajima S, et al. (2019) применили для подавления воспаления агонист IP рецепторов простаглицлина ONO-1301 [26]. В одной работе для предотвращения повреждения внеклеточного матрикса в результате воспаления был использован пептид, связывающий внеклеточный индуктор матриксных металлопротеиназ, который подавляет активность ММП-2 и ММП-9 [21]. В исследовании Ikeda G, et al. (2021) была предпринята попытка одновременного использования двух препаратов с противовоспалительным эффектом, каждый из которых был иммобилизован на наночастицах полилактид-гликолида — циклоспорина А и питавастина [28]. Необходимо отметить, что оба препарата демонстрируют не только противовоспалительную, но и кардиопротективную активность, т.к. циклоспорин является ингибитором митохондриальной поры, и питавастин активирует киназы, предохраняющие от реперфузионного повреждения.

Абсолютное большинство работ в области направленной доставки противовоспалительных препаратов выполнено с использованием экспериментальных моделей ишемии миокарда на мелких лабораторных грызунах — мышах и крысах. Только в одном исследовании была проведена дополнительная валидация результатов,

Таблица 1

**Исследования, посвященные пассивной направленной доставке
противовоспалительных агентов в зону ИРП миокарда**

Материал и диаметр НЧ	Действующее вещество	Вид животного, способ и режим введения НЧ	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем)	Источник
Липидные наночастицы (70-80 нм)	миРНК против CCR2	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 35 мин + реперфузия 24 ч	↓ размера инфаркта; ↓ инфильтрации моноцитами и макрофагами	[17]
Полилактид-гликолид (159 нм)	Питавастанин	Крыса, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 24 ч или 4 нед.	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ инфильтрации моноцитами; ↓ экспрессии MCP-1; ↓ активации NFκB; ↓ апоптоза; ↓ фиброза; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; ↓ КДР и КСР ЛЖ; участие PI3K-Akt пути	[18]
Стабилизированная микроэмульсия (110 нм), помещенная в гидрогель из поливинилового спирта и полвинилпирролидона	Целекоксиб	Мышь, однократно интрамиокардиально сразу после начала ишемии	Перманентная ишемия 30 сут.	↓ ремоделирования ЛЖ; ↑ ангиогенеза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ КДО и КСО ЛЖ	[19]
Наночастицы Au (80 нм)	Дезоксирибозим против мРНК ФНО-α	Крыса, однократно интрамиокардиально сразу после начала ишемии	Перманентная ишемия 3 сут.	Накопление в сердце; ↓ инфильтрации мононуклеарами; ↓ апоптоза; ↓ экспрессии ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и NO-синтазы в миокарде; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ КСО и КДД ЛЖ	[20]
Парамагнитные Gd-содержащие флуоресцентные мицеллы (20 нм)	Пептид, связывающий внеклеточный индуктор ММП	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 24 ч	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ зоны гиперусиления на МРТ; ↓ ММП-2 и -9; ↑ ФВ ЛЖ	[21]
Полилактид-гликолид (200-220 нм)	Ирбесартан	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 3, 6, 12 ч, 1, 2 или 21 сут.	Накопление в моноцитах и в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ инфильтрации моноцитами; ↓ экспрессии MCP-1; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ активации NFκB; ↑ PPARγ	[22]
Липидные наночастицы (60 нм)	Метотрексат	Крыса, 1 раз в нед. в/б в течение 6 нед.	Перманентная ишемия 6 нед.	↓ размера инфаркта; ↓ инфильтрации макрофагами и Т-клетками; ↓ апоптоза; ↓ АФК; ↑ СОД и КАТ; ↑ экспрессии VEGF и рецепторов аденозина; ↓ фиброза; ↑ ФВ ЛЖ; ↓ КСО и КДО ЛЖ; ↓ толщины МЖП	[23]
Полилактид-гликолид	ТАК-242 (ингибитор TLR4)	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 24 ч, 1, 2 или 4 нед.	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ инфильтрации моноцитами и нейтрофилами; ↓ экспрессии ИЛ-6 и MCP-1; ↓ фиброза; ↓ КДР и КСР ЛЖ; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ	[24]

Таблица 1. Продолжение

Материал и диаметр НЧ	Действующее вещество	Вид животного, способ и режим введения НЧ	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем)	Источник
Полилактид-гликолид (271 нм)	Пиоглитазон	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 4 нед.	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ активности катепсина В; ↓ провоспалительных моноцитов; ↓ экспрессии генов провоспалительных цитокинов; ↓ КДД и КСД ЛЖ; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; участие PPAR γ	[25]
		Мышь, 3 раза в/в через 6, 24 и 48 ч после ишемии	Перманентная ишемия 4 нед.	↓ размера инфаркта; ↓ инфильтрации мононуклеарами; ↓ фиброза; ↓ КДД и КСД ЛЖ; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; ↑ выживаемости	
		Свинья, однократно в/в за 5 мин до начала реперфузии	Ишемия 60 мин + реперфузия 24 ч	↓ размера инфаркта	
Липидные наночастицы, покрытые ПЭГ (200 нм)	ONO-1301 (агонист IP рецептора PGI $_2$)	Крыса, однократно в/в за 5 мин до начала реперфузии	Ишемия 30 мин + реперфузия 24 ч	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ TnI; ↑ экспрессии VEGF, ангиопоэтина-1; ↓ экспрессии ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α ; ↑ кровотока; ↑ ангиогенеза; ↓ отека кардиомиоцитов	[26]
Наноразмерные комплексы фосфатидилхолина	Аполипопротеин AI	Мышь, однократно в/в в начале реперфузии	Ишемия 30 мин + реперфузия 1, 3, 5 или 14 сут.	Накопление в зоне ИРП; ↓ TnI; ↓ лейкоцитов в крови; ↓ лейкоцитов в миокарде; ↓ хемокинов в миокарде; связывание с нейтрофилами и моноцитами	[27]
Полилактид-гликолид (175 нм с циклоспорином А и 159 нм с питевастатином)	Циклоспорин А и питевастатин (на разных наночастицах, вводимых одномоментно)	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 24 ч	↓ размера инфаркта; ↓ воспаления; ↓ апоптоза; ↓ экспрессии ИЛ-1 β ; участие циклофилина D и CCR2	[28]
Наночастицы карбоната кальция (243 нм)	Колхицин	Крыса, 3 раза в/в через 30 мин, 48 и 96 ч после окклюзии	Перманентная ишемия 7 сут.	↓ размера инфаркта; ↓ экспрессии цитокинов в миокарде; ↓ СРБ, ИЛ-1 и ФНО- α в крови; ↓ пироптоза; ↓ фиброза; модуляция макрофагов	[29]
Мезопористый полидофамин с термочувствительным хитозановым покрытием (207 нм)	Эпигаллокатехин галлат	Крыса, однократно интрамиокардиально сразу после начала ишемии	Перманентная ишемия 3 или 28 сут.	↓ АФК; ↓ апоптоза; ↑ ангиогенеза; ↓ экспрессии ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-17A; ↓ фиброза; ↓ КСР ЛЖ; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ	[30]

Сокращения: АФК — активные формы кислорода, ИЛ — интерлейкин, ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение, КАТ — каталаза, КДД — конечное диастолическое давление, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСД — конечное систолическое давление, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, миРНК — малая интерферирующая РНК, ММП — матриксная металлопротеиназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, НЧ — наночастица, ПЭГ — полиэтиленгликоль, СОД — супероксиддисмутаза, СРБ — С-реактивный белок, TnI — тропонин I, ФВ — фракция выброса, ФНО- α — фактор некроза опухолей- α , ФУ — фракция укорочения, Акт — протеинкиназа В, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, NF κ B — ядерный транскрипционный фактор κ B, PGI $_2$ — простаглицин, PI3K — фосфатидилинозитол-3ОН-киназа, PPAR γ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором γ , TLR — толл-подобный рецептор, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, VCAM-1 — сосудистая клеточная адгезионная молекула-1.

полученных на грызунах, на модели ИРП миокарда у свиней [25]. В 60% исследований на грызунах использована модель ишемии миокарда с последующей реперфузией, тогда как в 40% была индуцирована перманентная ишемия без реперфузии. Модель хирургической окклюзии левой коронарной артерии в условиях искусственной вентиляции легких остается наиболее широко применимой для решения подобных задач [31]. В исследованиях на модели ишемии-реперфузии миокарда препараты направленного действия, как правило, вводились внутривенно однократно в момент реперфузии либо за 5 мин до реперфузии. При постоянной перевязке коронарной артерии препараты в большинстве случаев вводили в периинфарктную зону вскоре после наступления ишемии, хотя в некоторых работах осуществляли повторное, еженедельное внутрибрюшинное введение в течение 6 нед. [23] или трехкратное внутривенное введение через 30 мин, 48 и 90 ч после коронарной окклюзии [29]. Основным критерием эффективности препаратов, связанных с наночастицами, являлось уменьшение размера инфаркта или, при более длительных сроках наблюдения, размера постинфарктного рубца в сравнении с эффектом свободного препарата в эквивалентной дозе и наночастиц. Для подтверждения инфаркт-лимитирующего действия препаратов в некоторых исследованиях оценивали уровень кардиоспецифичных тропонинов [26, 27]. С учетом основной цели терапевтического воздействия эффективность направленной доставки была подтверждена с использованием таких критериев, как выраженность инфильтрации миокарда моноцитами, макрофагами и Т-клетками, а также уровень экспрессии провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17A и др.) и хемокинов (MCP-1) в миокарде и, в некоторых случаях, их концентрация в крови. При более длительных сроках наблюдения важное значение для верификации эффективности направленной доставки имела оценка функционального состояния левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии. В ряде исследований в роли морфологической конечной точки выступала интенсивность программируемой клеточной гибели (апоптоз, пироптоз), которая значительно уменьшалась после введения таргетированных противовоспалительных средств [18, 20, 23, 28–30]. Немаловажным элементом дизайна исследований, посвященных направленной доставке препаратов *in vivo*, является подтверждение факта накопления нагруженных препаратом наночастиц или самого препарата в зоне ИРП миокарда. Верификация накопления наночастиц была выполнена в половине проанализированных исследований с помощью методик флуоресцентной органоскопии, конфокальной микроскопии и трансмиссионной электронной микроскопии. В некоторых работах было доказано селективное накопление препарата в зоне ИРП миокарда методом высокоэффективной жид-

костной хроматографии — масс-спектрометрии, что является неопровержимым доказательством эффективности разработанной системы доставки [18, 22, 24]. В отдельных исследованиях проводился анализ новых или известных молекулярных сигнальных путей, ответственных за противовоспалительный эффект направленной терапии. Так, Nagaoka K, et al. (2015) показали, что противовоспалительный и кардиопротективный эффект питавастина, связанного с полилактид-гликолидными наночастицами, зависит от сигнального пути фосфатидилинозитол-3ОН-киназа-протеинкиназа. Tokutome M, et al. (2019) [18] подтвердили, что эффект наносистемы с пиоглитазоном реализуется через PPAR γ [25]. Ikeda G, et al. (2021) доказали, что противовоспалительный эффект доставки циклоспорина А и питавастина реализуется с участием, соответственно, компонента митохондриальной поры циклофилина и хемокинового рецептора CCR2 [28].

Активная доставка противовоспалительных препаратов с использованием специфичных направляющих лигандов

Активная доставка также основана на применении препаратов, связанных с наноразмерными носителями. В связи с этим описанный выше принцип пассивной доставки в данном случае сохраняет свою значимость, но селективность накопления препарата в поврежденной ткани может быть дополнительно увеличена путем помещения на поверхность наноносителя направляющих лигандов либо чувствительных к физико-химическим параметрам локальной среды молекул. В таблице 2 представлены результаты исследований, посвященных активной направленной доставке противовоспалительных препаратов в миокард при ИРП. В качестве действующих веществ в данном случае использовались неспецифически действующие агенты — золото [33] и полидофамин [34], а также низкомолекулярный антагонист CCR2 [32], природное соединение матрин [35], липидный противовоспалительный медиатор резолвин D1 [38] и ингибитор фосфодиэстеразы 4 рофлумиласт [39]. В двух исследованиях применялась комбинация дексаметазона и малой интерферирующей РНК против рецепторов конечных продуктов гликирования [36] и сосудистой клеточной адгезионной молекулы-1 (VCAM-1) [37]. Большой интерес представляет арсенал направляющих лигандов, используемых до настоящего времени для активного таргетирования миокарда. Если в первой работе, посвященной этому вопросу, для этой цели использовались антитела против CCR2, то в дальнейшем большее распространение получили биоподобные подходы, связанные с покрытием наночастицы поверхностными мембранами собственных клеток организма, несущих соответствующие белковые и гликопротеиновые комплексы, взаимодействующие с рецепторами в зоне повреждения. Для этой цели были использованы содержащие рофлумиласт

Таблица 2

Исследования, посвященные активной направленной доставке противовоспалительных агентов в зону ИРП миокарда. Активная доставка основана на покрытии наночастиц мембранами клеток, применении направляющих лигандов, а также включении в состав наноконструкции редокс-чувствительных элементов

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Направляющий(е) лиганд(ы) и/или редокс-чувствительный элемент	Вид животного, способ и режим введения наночастиц	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем)	Источник
Липидные мицеллы, покрытые ПЭГ (34 нм)	BMS CCR2 22 (низкомолекулярный антагонист CCR2)	Антитела против CCR2	Мышь, два в/в введения через 48 и 72 ч после начала ишемии	Перманентная ишемия 12 сут.	↓ размера рубца; ↓ инфильтрации моноцитами	[32]
Наночастицы золота (18 нм)	Золото	2-метокси-изобутил-изонитрил	Крыса, однократно интрамиокардиально одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 24 ч или 7 сут.	Отсутствие токсичности; отсутствие влияния на фиброз; ↓ TGFβ и ИЛ-6 в миокарде; отсутствие влияния на ФУ ЛЖ; ↓ окисленного глутатиона	[33]
Полидофаминовые наночастицы (103 нм), покрытые мембраной макрофагов	Полидофамин	Интегрин α ₄ /β ₁ мембраны макрофагов	Крыса, однократно в/в через 2 ч после реперфузии	Ишемия 45 мин + реперфузия 24 ч или 30 сут.	↓ размера инфаркта; ↓ КФК-МВ, ЛДГ; ↓ экспрессии ИЛ-1β; ↓ пироптоза; ↓ АФК; ↓ фиброза; ↑ ФВ ЛЖ; ↓ активации NLRP3 инфламмосомы	[34]
Ковалентный органический каркас (105 нм)	Матрин	Тетрафенилэтен	Мышь, однократно в/в на 5 мин реперфузии	Ишемия 30 мин + реперфузия 28 сут.	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ TnI и NT-proBNP; ↓ АФК; ↓ апоптоза; ↓ фиброза; ↓ гипертрофии кардиомиоцитов; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ	[35]
Мезопористый SiO ₂ (200 нм)	Дексаметазон и мРНК против РКПГ	PGE ₂ и редокс-чувствительный ПЭГ-модифицированный, поперечно-сшитый Те полиэтиленмин	Крыса, однократно в/в на 10 мин реперфузии	Ишемия 30 мин + реперфузия 1, 3 или 7 сут.	↑ захват кардиомиоцитами; ↓ размера инфаркта; ↓ апоптоза; ↓ фиброза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ мРНК РКПГ; ↓ экспрессии РКПГ и ФНО-α	[36]
Полилактид-гликолид (148 нм)	Дексаметазон и мРНК против VCAM-1	RGD пептид и редокс-чувствительный ПЭГ-модифицированный, поперечно-сшитый Те полиэтиленмин	Крыса, однократно в/в на 10 мин реперфузии	Ишемия 30 мин + реперфузия 1, 3 или 7 сут.	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ инфильтрации нейтрофилами; ↓ апоптоза; ↓ фиброза; ↑ ФУ и ФВ ЛЖ; ↓ мРНК VCAM-1; ↓ экспрессии VCAM-1 и ФНО-α	[37]
Липосомы (153 нм), содержащие фрагменты мембраны тромбоцитов	Резолвин D1	P-селектин мембраны тромбоцитов и редокс чувствительная Se-Se связь	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 60 мин + реперфузия 7 или 28 сут.	Накопление в зоне ИРП; связывание НЧ с моноцитами и макрофагами; ↑ эфферозитоза; ↑ ангиогенеза; ↓ размера рубца; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; ↓ КСО и КДО ЛЖ	[38]

Таблица 2. Продолжение

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Направляющий(е) лиганд(ы) и/или редокс-чувствительный элемент	Вид животного, способ и режим введения наночастиц	Модель ИРП миокарда	Результат (по сравнению с контролем)	Источник
Полилактид-гликолид, покрытый мембранами нейтрофилов и эндотелиоцитов (50 нм)	Рофлумиласт	Белки мембраны нейтрофилов и эндотелиоцитов	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 45 мин + реперфузия 1, 3 или 7 сут.	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ инфильтрации нейтрофилами; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; ↓ экспрессии VCAM-1 и ICAM-1	[39]

Сокращения: АФК — активные формы кислорода, ИЛ — интерлейкин, ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение, КСО — конечный систолический объем, КДО — конечный диастолический объем, КФК-MB — MB фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, миРНК — малая интерферирующая РНК, НЧ — наночастица, ПЭГ — полиэтиленгликоль, РКПГ — рецептор конечных продуктов гликирования, ТнТ — тропонин Т, ФВ — фракция выброса, ФНО- α — фактор некроза опухолей- α , ФУ — фракция укорочения, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TGF β — трансформирующий фактор роста β , VCAM-1 — сосудистая клеточная адгезионная молекула-1.

наночастицы полилактид-гликолида, покрытые мембранами нейтрофилов и эндотелиоцитов [39], наполненные резолвином D1 липосомы, содержащие фрагменты мембраны тромбоцитов с Р-селектином [38], а также полидофаминовые наночастицы, покрытые мембраной макрофагов, несущей α_4/β_1 интегрин [34]. В работе Tartuce LP, et al. (2020) в качестве направляющего лиганда для доставки наночастиц золота использован липофильный катионный агент 2-метокси-изобутил-изонитрил, широко применяемый для доставки радиофармпрепаратов в сердце при позитронно-эмиссионной томографии [33]. В качестве мишени для активной направленной доставки препаратов в зону ИМ 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 Hou M, et al. осуществить активную доставку дексаметазона и малой интерферирующей РНК против VCAM-1 в миокард на модели ишемии-реперфузии у крысы [37]. Для решения задачи редокс-управляемого высвобождения матрицы из ковалентных органических каркасов Huang C, et al. использовали тетрафенилэтен [35]. В последние годы отмечается тенденция к разработке более сложных, многокомпонентных систем активной доставки, содержащих в своем составе наноразмерный носитель, несколько действующих веществ с разным механизмом действия, направляющий лиганд и редокс-чувствительную группировку. Примером такой многофункциональной платформы может служить система доставки дексаметазона и малой интерферирующей РНК против рецепторов конечных продуктов гликирования на основе наночастиц мезопористого кремнезема, снабженная направляющим лигандом в виде простагландина E_2 и редокс-чувствительным элементом, содержащим поперечно сшитый теллуrom полиэтиленмин [36]. Конструирование подобных систем,

требующее междисциплинарного подхода, а также их последующее тщательное испытание на биологических объектах может способствовать решению сложной задачи — таргетной модуляции воспаления при ИМ.

Заключение

Стерильное воспаление представляет собой важнейший этап течения ИМ. Попытки воздействия на процесс воспаления при ИРП миокарда с помощью системного назначения иммуносупрессантов широкого спектра действия не привели к появлению одобренных для клинического применения препаратов. Это связано с наличием множественных дозозависимых эффектов большинства медиаторов воспаления, а также сложным пространственно-временным распределением процессов воспаления и репарации, специфичным для каждого пациента. Успешное клиническое применение многих препаратов ограничивается их низкой биодоступностью, недостаточной стабильностью и наличием серьезных побочных эффектов. Использование таргетной доставки противовоспалительных агентов позволяет приблизиться к решению этих проблем. Экспериментальные исследования последних лет показывают, что пассивная и активная направленная доставка препаратов, подавляющих воспаление, сопровождается их избирательным накоплением в зоне повреждения и усилением терапевтической эффективности. Перспективы совершенствования систем направленной доставки связаны с активным таргетированием поврежденной ткани, в т.ч. путем использования биоподобных покрытий лекарственных наночастиц на основе мембран тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелиоцитов.

Отношения и деятельность. 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).

Литература/References

- 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):606-19. doi:10.1161/HHF.0b013e318291329a.
- 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.) 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. doi:10.15829/1560-4071-2022-4952.
- Shi H, Xia Y, Cheng Y, et al. Global burden of ischaemic heart disease from 2022 to 2050: projections of incidence, prevalence, deaths, and disability-adjusted life years. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2025;11(4):355-66. doi:10.1093/ehjqcco/qcae049.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1121-35. doi:10.1056/NEJMr071667.
- Shlyakhto EV, Petrishchev NN, Galagudza MM, et al. Cardioprotection: fundamental and clinical aspects. SPb.: NP-Print, 2013. p. 399. (In Russ.) Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб.: НП-Принт, 2013. с. 399.
- Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res*. 2016;119(1):91-112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
- Vandervelde S, van Amerongen MJ, Tio RA, et al. Increased inflammatory response and neovascularization in reperfused vs. non-reperfused murine myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*. 2006;15(2):83-90. doi:10.1016/j.carpath.2005.10.006.
- Matter MA, Paneni F, Libby P, et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *Eur Heart J*. 2024;45(2):89-103. doi:10.1093/eurheartj/ehad486.
- Imbesi A, Greco A, Spagnolo M, et al. Targeting inflammation after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(15):1146-69. doi:10.1016/j.jacc.2025.07.064.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):319-28. doi:10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
- Galagudza M, Korolev D, Postnov V, et al. Passive targeting of ischemic-reperfused myocardium with adenosine-loaded silica nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1671-8. doi:10.2147/IJN.S29511.
- Luo Q, Sun W, Li Z, et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials*. 2023;303:122368. doi:10.1016/j.biomaterials.2023.122368.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
- Gushchin IS. Receptors of specialized pro-resolving mediators — a probable target of pharmacological restoration of homeostasis in allergic inflammation. *Immunologiya*. 2021;42(3):277-92. (In Russ.) Гущин И.С. Рецепторы специализированных про-решающих медиаторов — вероятная мишень фармакологического восстановления гомеостаза при аллергическом воспалении. *Иммунология*. 2021;42(3):277-92. doi:10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292.
- Zhao BH, Ruze A, Zhao L, et al. The role and mechanisms of microvascular damage in the ischemic myocardium. *Cell Mol Life Sci*. 2023;80(11):341. doi:10.1007/s00018-023-04998-z.
- Leuschner F, Dutta P, Gorbato R, et al. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. *Nat Biotechnol*. 2011;29(11):1005-10. doi:10.1038/nbt.1989.
- Nagaoka K, Matoba T, Mao Y, et al. A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Induces Cardioprotection from Ischemia-Reperfusion Injury via Activation of PI3K/Akt Pathway and Anti-Inflammation in a Rat Model. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132451. doi:10.1371/journal.pone.0132451.
- Margulis K, Neofytou EA, Beygui RE, Zare RN. Celecoxib Nanoparticles for Therapeutic Angiogenesis. *ACS Nano*. 2015;9(9):9416-26. doi:10.1021/acs.nano.5b04137.
- Somasuntharam I, Yehl K, Carroll SL, et al. Knockdown of TNF- α by DNzyme gold nanoparticles as an anti-inflammatory therapy for myocardial infarction. *Biomaterials*. 2016;83:12-22. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.12.022.
- Cuadrado I, Piedras MJ, Herruzo I, et al. EMMPRIN-Targeted Magnetic Nanoparticles for In Vivo Visualization and Regression of Acute Myocardial Infarction. *Theranostics*. 2016;6(4):545-57. doi:10.7150/thno.13352.
- Nakano Y, Matoba T, Tokutome M, et al. Nanoparticle-Mediated Delivery of Irbesartan Induces Cardioprotection from Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Antagonizing Monocyte-Mediated Inflammation. *Sci Rep*. 2016;6:29601. doi:10.1038/srep29601.
- Maranhão RC, Guido MC, de Lima AD, et al. Methotrexate carried in lipid core nanoparticles reduces myocardial infarction size and improves cardiac function in rats. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:3767-84. doi:10.2147/IJN.S129324.
- Fujiwara M, Matoba T, Koga JI, et al. Nanoparticle incorporating Toll-like receptor 4 inhibitor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibiting monocyte-mediated inflammation in mice. *Cardiovasc Res*. 2019;115(7):1244-55. doi:10.1093/cvr/cvz066.
- Tokutome M, Matoba T, Nakano Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma targeting nanomedicine promotes cardiac healing after acute myocardial infarction by skewing monocyte/macrophage polarization in preclinical animal models. *Cardiovasc Res*. 2019;115(2):419-31. doi:10.1093/cvr/cvy200.
- Yajima S, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Prostacyclin Analogue-Loaded Nanoparticles Attenuate Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(3):318-31. doi:10.1016/j.jacbt.2018.12.006.
- Richart AL, Reddy M, Khalaji M, et al. Apo AI Nanoparticles Delivered Post Myocardial Infarction Moderate Inflammation. *Circ Res*. 2020;127(11):1422-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316848.
- Ikedo G, Matoba T, Ishikita A, et al. Nanoparticle-Mediated Simultaneous Targeting of Mitochondrial Injury and Inflammation Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(12):e019521. doi:10.1161/JAHA.120.019521.
- Wang L, Peng Y, Song L, et al. Colchicine-Containing Nanoparticles Attenuates Acute Myocardial Infarction Injury by Inhibiting Inflammation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(6):1075-89. doi:10.1007/s10557-021-07239-2.
- Wang T, Wang Y, Zhang Y, et al. Drug-Loaded Mesoporous Polydopamine Nanoparticles in Chitosan Hydrogels Enable Myocardial Infarction Repair through ROS Scavenging and Inhibition of Apoptosis. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024;16(45):61551-64. doi:10.1021/acsami.4c08155.
- Karpov AA, Ikin DY, Dracheva AV, et al. Rat model of post-infarct heart failure by left coronary artery occlusion: technical aspects, functional and morphological assessment. *Biomedicine*. 2014;3:32-48. (In Russ.) 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.
- Wang J, Seo MJ, Deci MB, et al. Effect of CCR2 inhibitor-loaded lipid micelles on inflammatory cell migration and cardiac function after myocardial infarction. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6441-51. doi:10.2147/IJN.S178650.
- Tartuce LP, Pacheco Brandt F, Dos Santos Pedroso G, et al. 2-methoxy-isobutyl-isonitrile-conjugated gold nanoparticles improves redox and inflammatory profile in infarcted rats. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020;192:111012. doi:10.1016/j.colsurfb.2020.111012.
- Wei Y, Zhu M, Li S, et al. Engineered Biomimetic Nanoparticle Protects the Myocardium Against Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Pyroptosis. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2021;13(29):33756-66. doi:10.1021/acsami.1c03421.
- 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. doi:10.1002/smll.202205062.
- Lan M, Hou M, Yan J, et al. Cardiomyocyte-targeted anti-inflammatory nanotherapeutics against myocardial ischemia reperfusion (IR) injury. *Nano Res*. 2022;15(10):9125-34. doi:10.1007/s12274-022-4553-6.
- Hou M, Wu X, Zhao Z, et al. Endothelial cell-targeting, ROS-ultrasensitive drug/siRNA co-delivery nanocomplexes mitigate early-stage neutrophil recruitment for the anti-inflammatory treatment of myocardial ischemia reperfusion injury. *Acta Biomater*. 2022;143:344-55. doi:10.1016/j.actbio.2022.02.018.
- Weng X, Tan H, Huang Z, et al. Targeted delivery and ROS-responsive release of Resolvin D1 by platelet chimeric liposome ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):454. doi:10.1186/s12951-022-01652-x.
- Tan Y, Wang X, Gu Y, et al. Neutrophil and endothelial cell membranes coassembled roflumilast nanoparticles attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury. *Nanomedicine*. 2024;19(9):779-97. doi:10.2217/nmm-2023-0313.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России пр. Пархоменко, д. 15, лит. Б, Санкт-Петербург, 194156, Россия; ФГУП НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, ул. Бехтерева, д. 1, корп. 3, литера Р, Санкт-Петербург, 192019, Россия; ФГАОУ ВО Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет ЛЭТИ им. В.И. Ульянова (Ленина), Инструментальная ул., д. 2, Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия; ФГБУН Институт аналитического приборостроения РАН, ул. Ивана Черных, д. 31-33, лит. А, Санкт-Петербург, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Almazov National Medical Research Center, Parkhomenko Ave., 15, lit. B, St. Petersburg, 194156, Russia; Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Bekhtereva str., 1, bld. 3, letter R, St. Petersburg, 192019, Russia; Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Instrumentalnaya str., 2, St. Petersburg, Russia; First Pavlov State Medical University, Lva Tolstogo str., 6-8, St. Petersburg, Russia; Institute for Analytical Instrumentation, Ivan Chernykh str., 31-33, lit. A, St. Petersburg, Russia.