

DOI: 10.7868/S2658655X26010021  
УДК 612

Обзорные статьи

## **Сигнальные механизмы кардиопротекции и направленная доставка кардиопротективных субстанций в миокард для предотвращения ишемического-реперфузионного повреждения**

**Ю.Ю. Борщев<sup>1,2</sup>, Д.Л. Сонин<sup>1,3</sup>, С.М. Минасян<sup>1,4</sup>,  
М.М. Галагудза<sup>1,3,4,\*</sup>**

*<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова МЗ РФ,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

*<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
им. Н.Н. Петрова МЗ РФ,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

*<sup>3</sup>Институт аналитического приборостроения РАН,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

*<sup>4</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

*\*E-mail: galagudza@almazovcentre.ru*

*Аннотация.* Основным фактором, определяющим прогноз после перенесенного острого коронарного синдрома, является объем необратимо поврежденной ткани сердца (или размер инфаркта). В экспериментальных исследованиях показано, что различные кардиопротективные вмешательства, выполненные в раннем реперфузионном периоде и включающие фармакологическое посткондиционирование, способны существенно уменьшать размер инфаркта. Попытки переноса этих данных в клиническую практику оказались неудачными, в т.ч. вследствие неоптимальных фармакокинетических параметров используемых препаратов, их низкой биодоступности или наличия серьезных побочных эффектов при системном введении. Для решения этих проблем в последние годы ведется разработка систем направленной доставки кардиопротекторов в зону ишемического-реперфузионного повреждения миокарда с помощью наноразмерных носителей. Связывание с наночастицами таких соединений, как аденозин, циклоспорин А, эритропоэтин, пиоглитазон и доноры газотрансмиттеров, позволяет добиться их преимущественного накопления в сердце с последующим контролируемым высвобождением. Экспериментальные исследования в области направленной доставки кардиопротекторов показывают более высокую инфаркт-лимитирующую эффективность связанных с наночастицами соединений. Для

активной направленной доставки кардиопротекторов начинают использоваться платформы, содержащие специфические направляющие лиганды, а также группировки, чувствительные к локальным условиям среды и внешним воздействиям, например к ультразвуку. Наибольшее количество исследований, связанных с разработкой систем направленной доставки кардиопротекторов, касается доноров сероводорода и аденозина. Перспективы совершенствования систем направленной доставки связаны с активным таргетированием поврежденной ткани миокарда, в т.ч. путем использования биоподобных покрытий лекарственных наночастиц на основе мембран тромбоцитов и лейкоцитов.

*Ключевые слова:* направленная доставка, наночастицы, ишемия, реперфузия, размер инфаркта, кардиопротекция, газотрансмиттеры

*Финансирование.* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139, <https://rscf.ru/project/23-15-00139>).

*Соблюдение этических стандартов.* В работе отсутствуют исследования с участием человека или животных в качестве объектов.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Вклад авторов в публикацию.* Общая идея работы, руководство и координация проекта – ММГ; анализ литературы, написание чернового варианта – СММ, ДЛС; подготовка рисунков – ЮЮБ, ММГ; обсуждение концепции и редактирование манускрипта, а также обсуждение и одобрение финальной версии – ЮЮБ, ММГ, СММ, ДЛС.

*Ссылка для цитирования:* Борщев Ю.Ю., Сонин Д.Л., Минасян С.М., Галагудза М.М. Сигнальные механизмы кардиопротекции и направленная доставка кардиопротективных субстанций в миокард для предотвращения ишемического-реперфузионного повреждения. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology.* 2026. Т. 112. № 1. С. 44–84. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26010021>

**Сокращения:** ИРП – ишемическое-реперфузионное повреждение; ПреК – прекондиционирование; ПостК – посткондиционирование; СГБР – сопряженные с G-белком рецепторы; ПКПРП – путь киназ, предотвращающих реперфузионное повреждение; ПУФАВ – путь усиления фактора, активирующего выживание; мКАТФ каналы – митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы; сКАТФ каналы – сарколеммальные АТФ-зависимые калиевые каналы; ПСАТ3 – преобразователь сигнала и активатора транскрипции 3; КРВС1/2 – киназа, регулируемой внеклеточными сигналами 1/2; ФИЗК – фосфатидилинозитол-3ОН-киназа; КГС-3β – киназа гликогенсинтазы-3β; эНОс – эндотелиальная NO-синтаза; ФЗП-1 – фосфоинозитол-зависимая протеинкиназа-1; ЯК 1/2 – янус-киназа 1/2; МТП – митохондриальная поря; АФК – активные формы кислорода; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1.

## Signaling Mechanisms of Cardioprotection and Targeted Delivery of Cardioprotective Substances to the Myocardium to Prevent Reperfusion Injury

Yu.Yu. Borshchev<sup>1,2</sup>, D.L. Sonin<sup>1,3</sup>, S.M. Minasyan<sup>1,4</sup>,  
M.M. Galagudza<sup>1,3,4,\*</sup>

<sup>1</sup>*Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation,  
St. Petersburg, Russian Federation*

<sup>2</sup>*Petrov National Medical Research Center of Oncology,  
Ministry of Health of the Russian Federation,  
St. Petersburg, Russian Federation*

<sup>3</sup>*Institute for Analytical Instrumentation, Russian Academy of Sciences,  
St. Petersburg, Russian Federation*

<sup>4</sup>*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
Ministry of Health of the Russian Federation,  
St. Petersburg, Russian Federation*

\*E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

*Abstract.* The main determinant of prognosis in acute coronary syndrome is the volume of irreversibly damaged cardiac tissue (or infarct size). Experimental studies have shown that various cardioprotective interventions performed in the early reperfusion period and including pharmacological postconditioning can significantly reduce infarction size. Attempts to transfer these data to clinical practice have been unsuccessful, including due to suboptimal pharmacokinetic parameters of the drugs used, their low bioavailability, or the presence of serious side effects with systemic administration. To solve these problems, in recent years, systems for targeted delivery of cardioprotectors to the area of ischemic-reperfusion myocardial injury using nanosized carriers have been developed. Binding of compounds such as adenosine, cyclosporine A, erythropoietin, pioglitazone, and gasotransmitter donors to nanoparticles allows for their preferential accumulation in the heart with subsequent controlled release. Experimental studies in the field of targeted delivery of cardioprotectors show higher infarction-limiting efficiency of nanoparticle-bound compounds. Platforms containing specific targeting ligands, as well as groups sensitive to local environmental conditions and external influences, such as ultrasound, are beginning to be used for active targeted delivery of cardioprotectors. The largest number of studies related to the development of targeted delivery systems of cardioprotectors are focused on donors of hydrogen sulfide and adenosine. Prospects for improving targeted delivery systems are associated with active targeting of damaged myocardial tissue, including the use of biomimetic coatings of drug-loaded nanoparticles based on platelet and leukocyte membranes.

*Keywords:* targeted delivery, nanoparticles, ischemia, reperfusion, infarction size, cardioprotection, gas transmitters

*Funding.* This research was funded by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00139, <https://rscf.ru/project/23-15-00139>).

*Ethics declarations.* The work does not include studies involving humans or animals as objects.

*Conflict of interests.* The authors declare that there is no conflict of interest.

*Authors contribution.* General concept, project management and coordination – MMG; literature review, draft manuscript – SMM, DLS; preparation of figures – YuYuB, MMG; discussion of concept and editing of manuscript, as well as discussion and approval of final version – YuYuB, MMG, SMM, DLS.

*For Citation:* Borshchev Yu.Yu., Sonin D.L., Minasyan S.M., Galagudza M.M. Signaling Mechanisms of Cardioprotection and Targeted Delivery of Cardioprotective Substances to the Myocardium to Prevent Reperfusion Injury. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(1):44–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26010021>

**Abbreviations:** IRI – ischaemia-reperfusion injury; PreC – preconditioning; PostC – postconditioning; GPCR – G-protein coupled receptors; RISK – Reperfusion Injury Salvage Kinases; SAFE – Survivor Activating Factor Enhancement; mKATP channels – mitochondrial ATP-sensitive potassium channels; sKATP channels – sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinase 1/2; PI3K – phosphoinositide-3OH-kinase; GSK-3 $\beta$  – glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ; eNOS – endothelial NO-synthase; PDK1 – phosphoinositide-dependent protein kinase-1; JAK 1/2 – Janus kinase 1/2; mPTP – mitochondrial permeability transition pore; ROS – reactive oxygen species; GLP-1 – glucagon-like peptide-1.

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает удерживать первое место среди причин смерти в мире [1], причем прогнозы экспертов свидетельствуют о том, что эта тенденция сохранится до 2050 г. [2]. Широкое применение экстренной реваскуляризации при инфаркте миокарда (ИМ), вошедшее в клиническую практику в начале 2000-х годов, привело к значимому уменьшению летальности в остром периоде ИМ. При этом летальность в течение 1 года после перенесенного ИМ сохраняется на уровне 15–21%, не снижаясь в группе пациентов старшего возраста в последние 20 лет [3]. Восстановление кровотока по инфаркт-зависимой артерии сопровождается возникновением дополнительного реперфузионного повреждения миокарда, которое в некоторых случаях приводит к увеличению размера инфаркта в 2 раза [4]. Процесс реперфузионного повреждения миокарда патогенетически неотделим от нарушений, имеющих место в момент восстановления кровотока, а степень выраженности необратимого реперфузионного повреждения зависит от продолжительности предшествующей ишемии, поэтому этот вариант патологии следует трактовать как ишемическое-реперфузионное повреждение (ИРП). Механизмы ИРП включают такие аспекты, как усиление продукции активных форм

кислорода (ROS) с оксидативным повреждением биомолекул, внутриклеточный отек вследствие формирования градиента осмолярности между внутри- и внеклеточной средой, восстановление сократительной функции саркомеров с развитием гиперконтрактуры, прогрессирующие нарушения ионного гомеостаза кардиомиоцитов, микрососудистая обструкция и запуск апоптоза за счет открытия митохондриальной поры (МТП) [5].

Эмпирические экспериментальные находки в начале 1990-х гг. привели к формированию обширного научного направления, связанного с изучением различных способов уменьшения необратимого ИРП миокарда и получившего название кардиопротекции [6]. В начальном периоде изучения кардиопротективных воздействий внимание исследователей было сосредоточено на различных вариантах ишемического кондиционирования миокарда, т.е. индукции нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии перед тестовой ишемией (прекондиционирование) [7] или сразу после нее (посткондиционирование) [8]. Вскоре был описан феномен дистантного ишемического кондиционирования, который предполагает создание эпизодов ишемии-реперфузии удаленных от сердца органов (скелетной мышцы, почки, тонкой кишки) и также может реализоваться до, в ходе или после тестовой ишемии [9, 10]. Было показано, что пре- и посткондиционирование (ПреК и ПостК соответственно) уменьшают размер ИМ в несколько раз, что вызвало всплеск интереса к возможности практического применения их кардиопротективного потенциала. Вместе с тем попытки непосредственного использования различных вариантов ишемического кондиционирования миокарда в клинической практике у пациентов с ИМ не увенчались успехом [11]. Параллельно происходило накопление знаний о молекулярных механизмах кондиционирования миокарда, что позволило разбить процесс формирования повышенной устойчивости миокарда к ИРП на три этапа – триггерный, медиаторный и эффекторный [12, 13]. Стало очевидно, что инфаркт-лимитирующий эффект кондиционирования может быть воспроизведен с помощью различных фармакологических агентов, активирующих кардиопротективную клеточную программу [14]. Особенно привлекательным вариантом лекарственного воздействия с точки зрения возможной трансляции данных в клинику стало фармакологическое ПостК, при котором кардиопротектор вводится перед реперфузией миокарда, вызывая ослабление повреждения, возникающего в фазу реперфузии [15]. Несмотря на обнадеживающие результаты ряда небольших клинических исследований, ни один из фармакологических кардиопротекторов в настоящее время не включен в действующие рекомендации по ведению пациентов с ИМ вследствие недостаточных доказательств эффективности. Это может объясняться различными причинами, среди которых трудность экстраполяции экспериментальных данных на человека, недостаточное использование в эксперименте моделей коморбидности и полипрагмазии, неадекватный дизайн клинических исследований и др. [16]. При этом одной из важнейших причин является низкая биодоступность фармакологических агентов, используемых для кардиопротекции, в безопасных диапазонах доз. Эта проблема может быть решена путем применения направленной доставки кардиопротекторов с помощью наноразмерных частиц [17]. Системное введение связанного с наночастицей действующего вещества сопровождается увеличением его стабильности и уменьшением объема распределения за счет селективного накопления в поврежденном миокарде, что способствует одновременному увеличению эффективности и уменьшению риска

побочных эффектов. В последние годы в литературе активно обсуждается возможность пассивной и активной направленной доставки различных кардиопротекторов с помощью наночастиц.

Целью обзора является критический анализ современных подходов к проблеме таргетной кардиоцитопротекции. В обзоре проанализированы все имеющиеся экспериментальные данные о таргетной доставке кардиопротективных агентов в зону ИРП миокарда, полученные на моделях ИРП *in vivo*. В анализ включены только те молекулы, которые воздействуют на классические механизмы ранней кардиопротекции. Поиск литературы был проведен в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar и Web of Science за последние 20 лет. Направленная доставка антиоксидантов, противовоспалительных средств, ангиогенных факторов роста и других препаратов, влияющих на отдельные звенья патогенеза ИМ и постинфарктного репаративного ответа, не являлась предметом данного обзора. В начале статьи приводятся краткие современные данные о сигнальных механизмах кардиопротекции и тех терапевтических мишенях, на которые воздействуют рассматриваемые таргетные препараты.

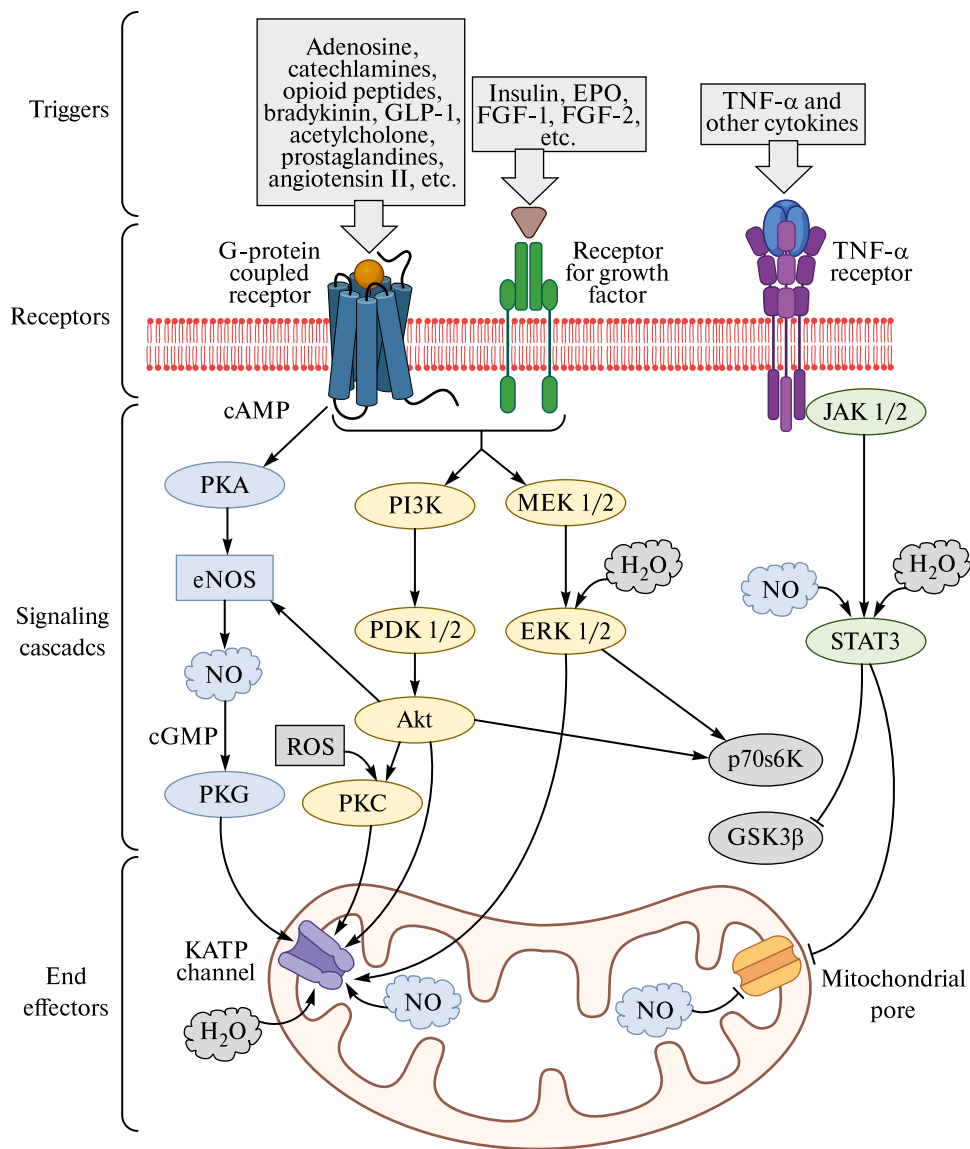
## СИГНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Представления о молекулярных механизмах кардиопротекции исходно сформировались на основе изучения феномена ишемического ПреК миокарда. Отмена инфаркт-лимитирующего действия ПреК на фоне применения фармакологического ингибитора или генетической абляции той или иной молекулярной мишени служит доказательством ее участия в кардиопротективном ответе. Инфаркт-лимитирующий эффект ПреК устраняется под действием блокаторов рецепторов различных биологически активных веществ, уровень которых повышается в миокарде в ходе коротких эпизодов ишемии-реперфузии. Эти вещества получили название триггеров кардиопротекции (рис. 1). Многие из них, как и синтетические лиганды соответствующих рецепторов, позже перешли в категорию фармакологических индукторов (миметиков) кондиционирования миокарда. Фактически триггерный этап при локальном ишемическом ПреК реализуется путем ауто- и паракринной гуморальной сигнализации, а при дистантном кондиционировании — более сложным способом, с участием эндокринной и нейрогенной регуляции. Связывание молекулы-триггера с рецептором инициирует этап внутриклеточной сигнализации (или медиаторный этап), в ходе которого информация о сублетальном повреждении кардиомиоцитов за счет активации нескольких киназных каскадов передается на конечный эффектор ПреК. Конечный эффектор — это молекулярный комплекс, непосредственно ответственный за сохранение жизнеспособности клетки в условиях ИРП. Некоторые вещества, запускающие кардиопротекцию, индуцируют внутриклеточные киназы и/или конечные эффекторы нерецепторным путем [18]. Ниже коротко представлены сведения об основных триггерах кардиопротекции, внутриклеточных сигнальных каскадах и конечных эффекторах.

### *Триггерный этап*

После описания феномена ПостК было показано, что большинство триггеров кондиционирования миокарда при экзогенном введении в начале реперфузии способны оказывать сопоставимый с преишемическим введением

инфаркт-лимитирующий эффект, а блокада рецепторов и сигнальных путей кондиционирования в первые минуты реперфузии отменяет этот эффект, что послужило неопровержимым доказательством существования необратимого реперфузионного повреждения [19]. Кроме того, эти данные привели к предположению о том, что ПреК, как и ПостК, оказывает свой защитный эффект путем ослабления не ишемической, как считалось ранее, а реперфузионной составляющей ИРП. Другими словами, ПреК и ПостК активируют одинаковые сигнальные механизмы, но при



ПреК триггерный и медиаторный этапы предшествуют тестовой ишемии и “память” о них сохраняется в клетке до момента наступления реперфузии, а при ПостК все этапы кардиопротективного ответа реализуются практически одновременно в первые минуты реперфузии.

### *Рецепторные механизмы кардиопротекции*

В реализации кардиопротективного эффекта кондиционирования миокарда принимают участие несколько разновидностей мембранных рецепторов, активируемых соответствующими лигандами (рис. 1).

*Сопряженные с G-белком рецепторы (G-Protein Coupled Receptors, GPCR).* Активация GPCR, приводящая к кардиопротективному ответу, происходит под действием таких лигандов, как аденозин, брадикинин, катехоламины, опиоидные пептиды, уркортин, ацетилхолин, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), простагландины, эпоксиэйкозатриеновая кислота, ангиотензин II и эндотелин-1 [20]. Часть из них образуется эндогенно при различных вариантах кондиционирования миокарда, в то время как другие активируют кардиопротективную сигнализацию только при экзогенном введении.

*Рецепторы факторов роста.* Экзогенное введение таких факторов роста, как инсулин, фактор роста фибробластов-1 и других, приводит к уменьшению размера инфаркта, что опосредовано активацией сигнальных путей, связанных с рецепторами, обладающими тирозинкиназной активностью [21]. Связывание лиганда с рецептором фактора роста, как и с большинством GPCR, активирует ключевой

**Рис. 1.** Этапы реализации раннего кардиопротективного ответа. Стрелками обозначены стимулирующие воздействия, перпендикулярными линиями – ингибирующие. Голубой цвет – элементы NO-PKG сигнального пути, желтый – RISK-пути, зеленый – SAFE-пути. Пояснения в тексте. *Условные обозначения:* GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; EPO – эритропоэтин; FGF – фактор роста фибробластов; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; cAMP – циклический аденозинмонофосфат; PKA – протеинкиназа A; PI3K – фосфатидилинозитол-3ОН-киназа; MEK1/2 – митоген-активируемая протеинкиназа 1/2; JAK1/2 – янус-киназа 1/2; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; PDK1/2 – фосфоинозитол-зависимая протеинкиназа 1/2; ERK1/2 – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами 1/2; H<sub>2</sub>S – сероводород; NO – монооксид азота; STAT3 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3; cGMP – циклический гуанозинмонофосфат; ROS – активные формы кислорода; Akt – протеинкиназа B; PKG – протеинкиназа G; PKC – протеинкиназа C; p70s6K – протеинкиназа p70s6; GSK3 $\beta$  – киназа гликогенсинтазы 3 $\beta$ ; KATP – АТФ-зависимый калиевый канал

**Fig. 1.** Stages of early cardioprotective response. Arrows indicate stimulating effects, perpendicular lines indicate inhibitory effects. Blue color – elements of the NO-PKG signaling pathway, yellow – RISK pathway, green – SAFE pathway. Explanations in the text. *Legend:* GLP-1 – glucagon-like peptide-1; EPO – erythropoietin; FGF – fibroblast growth factor; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$ ; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; PKA – protein kinase A; PI3K – phosphatidylinositol-3OH kinase; MEK1/2 – mitogen-activated protein kinase 1/2; JAK1/2 – Janus kinase 1/2; eNOS – endothelial NO synthase; PDK1/2 – phosphoinositol-dependent protein kinase; ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinase 1/2; H<sub>2</sub>S – hydrogen sulfide; NO – nitrogen monoxide; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; cGMP – cyclic guanosine monophosphate; ROS – reactive oxygen species; Akt – protein kinase B; PKG – protein kinase G; PKC – protein kinase C; p70s6K – protein kinase p70s6; GSK3 $\beta$  – glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ; KATP – ATP-dependent potassium channel

кардиопротективный путь киназ, предотвращающих реперфузионное повреждение (Reperfusion Injury Salvage Kinases, RISK) [22].

*Рецепторы цитокинов.* Фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 не только стимулируют кардиопротективный ответ при экзогенном введении в небольших дозах за счет активации соответствующих рецепторов, но и участвуют в реализации эндогенных кардиопротективных феноменов, таких как ПреК и ПостК [23]. Стимуляция рецепторов цитокинов приводит к активации кардиопротективного сигнального пути – пути усиления фактора, активирующего выживание (Survivor Activating Factor Enhancement, SAFE) [24].

*Рецепторы с гуанилатциклазной активностью.* Стимуляция рецепторов натрий-уретических пептидов А и В соответствующими лигандами, в том числе в начале реперфузии после тестовой ишемии, приводит к значимому уменьшению размера инфаркта [25]. Лиганд-рецепторный комплекс стимулирует мембраносвязанную гуанилатциклазу, что приводит к увеличению продукции циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), активации протеинкиназы G (PKG) и защите миокарда, преимущественно посредством активации митохондриальных АТФ-зависимых калиевых (mKATP) каналов [26].

#### *Нерецепторные триггеры*

Кардиопротективный ответ может инициироваться нерецепторным путем с участием таких эндогенных стимулов, как повышение внеклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , умеренное увеличение образования ROS и воздействие газотрансмиттеров, к которым относятся монооксид азота (NO), монооксид углерода (CO) и сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ). Транзиторное повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает кардиопротекцию за счет активации ключевого медиатора кондиционирования – протеинкиназы C [27]. ROS играют неоднозначную роль в механизмах кардиопротекции и ИРП миокарда, поскольку небольшие количества ROS, образующиеся в ходе ПреК, обладают сигнальной функцией, стимулируя кардиопротективные киназы [28], а массивное образование ROS в ходе ишемии и, особенно, реперфузии выступает в роли важнейшего механизма реперфузионного повреждения миокарда [29]. Сигнальная функция ROS имеет важное значение в механизмах локального ишемического ПреК, но не участвует в кардиопротекции, опосредованной дистантным ПреК [30, 31]. Вклад эндогенно образующегося NO в механизмы кардиопротекции также зависит от типа кондиционирования. Так, блокада образования NO не приводит к устранению эффекта локального ишемического ПреК [32], но устраняет эффект ПостК и дистантного ПреК [33]. При этом экзогенное введение NO или его доноров обладает выраженным кардиопротективным действием [34]. Известно, что NO как непосредственно за счет нитрозилирования SH групп цистеина, так и опосредованно через сигнальный путь NO-PKG активирует mKATP-каналы, а также уменьшает вероятность открытия МТП [35] и модулирует активность преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) [36]. Усиление образования эндогенного  $\text{H}_2\text{S}$  участвует в кардиопротективном эффекте ПреК и ПостК [37]. Экзогенное введение  $\text{H}_2\text{S}$  и его доноров также обладает кардиопротективным действием, что может быть связано с активацией киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK1/2), и активацией mKATP-каналов и модуляцией STAT3 [38, 39]. Механизм действия  $\text{H}_2\text{S}$ , как и NO, основан на посттрансляционной модификации белков, но предполагает

сульфгидрирование SH групп аминокислотных остатков цистеина. Хотя экзогенное введение CO уменьшает размер инфаркта, данный газотрансмиттер не участвует в обеспечении кардиопротективного эффекта разных видов кондиционирования миокарда [40].

### *Внутриклеточные сигнальные каскады*

Связывание эндогенно образующегося в ходе кондиционирования миокарда либо экзогенно введенного лиганда с обозначенными выше рецепторами, экспрессирующимися на поверхности сарколеммы, сопровождается активацией внутриклеточных сигнальных путей. В настоящее время детально описаны три кардиопротективных сигнальных пути – RISK, NO-PKG и SAFE. Отдельное место занимает протеинкиназа C. Между сигнальными путями имеются сложные взаимодействия. Так, например, в условиях дефицита STAT3 – ключевого компонента пути SAFE – кондиционирующие стимулы не защищают миокард и не активируют такие компоненты RISK-пути, как протеинкиназа B (Akt) и ERK1/2 [41]. Некоторые кардиопротективные воздействия вызывают одновременную стимуляцию RISK- и SAFE-путей, тогда как другие обеспечивают кардиопротекцию за счет активации только одного из путей [42].

### *RISK-путь*

Участие RISK-пути в механизмах кардиопротекции было обнаружено Yellon с соавт. в 2002 г., когда было показано, что ключевые компоненты данного пути – фосфатидилинозитол-3ОН-киназа (PI3K), Akt и ERK1/2 – активируются в раннем реперфузионном периоде после введения лигандов GPCR [43, 44]. К настоящему времени обнаружено не менее 25 лигандов мембранных рецепторов, активирующих RISK-путь и индуцирующих кардиопротективный ответ [45]. Сигнальный путь RISK активируется при ишемическом кондиционировании миокарда, причем его активация при ПреК сохраняется в ходе ишемической фазы повреждения и реализует кардиопротективный эффект в реперфузионной фазе за счет уменьшения открытия МТП [46]. Это приводит к уменьшению интенсивности апоптоза, снижению оксидативного стресса, уменьшению кальциевой перегрузки митохондрий и другим эффектам, способствующим ослаблению ИРП миокарда [47]. Путь RISK имеет два русла, которые конвергируют на p70s6-киназе, фосфорилируя и активируя ее; активированная p70s6-киназа подавляет активность киназы гликогенсинтазы-3β (GSK-3β) (рис. 1). Одно русло сигнального пути RISK представлено PI3K-Akt, а второе – митоген-активируемыми протеинкиназами MEK1/2 и ERK1/2. Между этими двумя ветвями одного пути имеются реципрокные отношения, поскольку ингибирование одного из каскадов вызывает активацию второго и наоборот [48]. Поскольку активная GSK-3β способствует открытию МТП, подавление ее активности в результате активации RISK пути имеет выраженные кардиопротективные последствия [49]. Известно, что ингибирование GSK-3β может вызывать кардиопротекцию не только за счет подавления открытия МТП, но и путем других механизмов, например модуляции аутофагии [50].

### *NO-PKG-путь*

Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) играет важнейшую роль в механизмах классической кардиопротекции. Ее активация при ишемическом кондиционировании миокарда происходит в результате сигнализации через GPCR как первично под действием сАМР-зависимой протеинкиназы А [51], так и вторично под действием компонентов RISK-пути – фосфоинозитол-зависимой протеинкиназы (PDK1/2) и Akt [52]. Образующийся в результате активации eNOS оксид азота стимулирует растворимую гуанилатциклазу, что приводит к увеличению концентрации сGMP и активации PKG. Мишенью PKG является мКАТФ-канал, открытие которого выступает в роли ключевого эффекторного механизма кардиопротекции [53]. При ишемическом ПостК активация PKG дополнительно приводит к подавлению функции натрий-протонного обменника, что замедляет возврат pH к норме и за счет этого препятствует наступлению реперфузионного повреждения [54].

### *Протеинкиназа С*

Роль протеинкиназы С (PKC) в сигнальных механизмах ишемического ПреК была впервые показана еще в 1994 г. [55]. PKC активируется как в результате стимуляции со стороны вторичного мессенджера GPCR диацилглицерола, так и под влиянием PI3K-Akt оси [56]. Наиболее важной в контексте кардиопротекции изоформой PKC является PKC $\epsilon$ , подвергающаяся транслокации в матрикс митохондрий с последующей стимуляцией мКАТФ-каналов [57]. PKC $\epsilon$  также транслоцируется в саркоплазматический ретикулум, где под ее действием происходит уменьшение концентрации Ca<sup>2+</sup> [58].

### *SAFE-путь*

Роль сигнального пути SAFE в кардиопротекции была убедительно продемонстрирована Lesouff в 2009 г. [59] на основе данных о том, что кардиопротективный ответ может быть индуцирован фактором некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) при связывании с рецептором 2-го типа с последующей активацией Янус-киназы 1/2 (JAK1/2) и STAT3. При этом протективный эффект TNF- $\alpha$  сохраняется в условиях фармакологического ингибирования Akt и ERK1/2, что свидетельствует о независимости сигнализации через пути SAFE и RISK [23]. Путь SAFE активируется не только TNF- $\alpha$ , но и такими эндогенными лигандами, как сфингозин-1 фосфат, мелатонин и эритропоэтин. Данный сигнальный путь необходим для кондиционирования миокарда, причем основным источником эндогенного TNF- $\alpha$  для его стимуляции являются кардиомиоциты [24]. Ключевым элементом пути SAFE является STAT3, фосфорилированная форма которого обнаруживается в ядре и митохондриях кардиомиоцитов после ИПП [60]. Функция STAT3 модулируется кардиопротективными газотрансмиттерами NO и H<sub>2</sub>S. Активированный STAT3 ингибирует GSK-3 $\beta$  [61] и уменьшает вероятность открытия МТП [62].

### *Конечные эффекторы кардиопротекции*

Для обнаружения конечных эффекторов кардиопротекции потребовалось существенно больше времени, чем для описания рецепторных и сигнальных механизмов. При этом основные гипотезы о клеточной локализации молекулярного

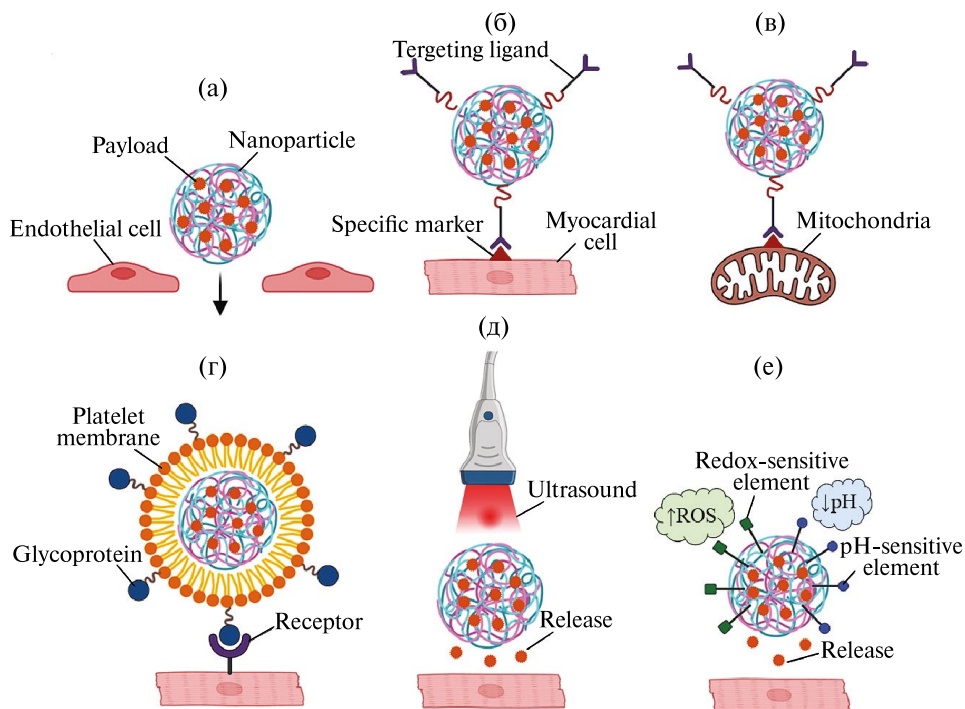
эффектора справедливо связывали его с митохондриями, играющими ключевую роль как в механизмах ИРП миокарда, так и в защите от ИРП. В конце 90-х — начале 2000-х гг. доминировало представление о единственном конечном эффекторе кардиопротекции — mKATP-канале [63]. Активация mKATP-каналов необходима для реализации различных вариантов кондиционирования миокарда, поскольку селективная фармакологическая блокада этих каналов препятствует формированию защитного эффекта [64]. mKATP-канал активируется NO, H<sub>2</sub>S, PKC, PKG, Akt и ERK1/2, т.е. всеми основными сигнальными путями кардиопротекции. Механизмы повышения устойчивости миокарда к ИРП в результате активации mKATP-каналов могут включать усиление тканевого дыхания и ограничение кальциевой перегрузки митохондрий, а также уменьшение апоптоза [65]. Необходимо отметить, что, помимо mKATP-каналов, существует несколько типов KATP-каналов, локализованных в сарколемме (sKATP). Эти каналы также играют важную роль в кардиопротекции, особенно у грызунов, для которых характерна высокая частота сердечных сокращений. Это связано с тем, что активация sKATP-каналов сопровождается сокращением продолжительности фазы плато потенциала действия, ограничением поступления Ca<sup>2+</sup> через каналы L-типа и сохранением пула АТФ [66]. Вторым важнейшим молекулярным эффектором кардиопротекции, локализованным в митохондриях, является МТП — мультипротеиновый комплекс, регулирующий проницаемость внутренней мембраны митохондрий [47]. Известно, что в норме и в ходе ишемии МТП преимущественно находится в закрытом состоянии. При этом в начале реперфузии создается целый ряд условий, способствующих открытию МТП. К ним относятся повышение внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup>, интенсивное образование ROS и быстрая нормализация pH [67]. Последствия длительного и интенсивного открытия МТП включают прогрессирующий оксидативный стресс, перегрузку матрикса митохондрий Ca<sup>2+</sup>, прекращение продукции АТФ и запуск апоптоза кардиомиоцитов. Примечательно, что дозированное и кратковременное открытие МТП, напротив, участвует в запуске механизмов кардиопротекции [68]. Вероятность неконтролируемого открытия МТП в раннем реперфузионном периоде снижается в результате разных вариантов кондиционирования миокарда. При этом в роли основного молекулярного механизма эндогенного ингибирования МТП выступает подавление активности GSK-3β под действием конечных элементов сигнальных путей RISK и SAFE. Активность МТП может также непосредственно модулироваться NO и STAT3. Таким образом, в настоящее время идентифицированы два основных конечных эффектора кардиопротекции — mKATP-канал и МТП. Следует подчеркнуть, что кардиопротективный ответ предполагает противоположные изменения активности этих двух каналов, а именно, увеличение проницаемости mKATP-канала и снижение вероятности открытия МТП. Согласно некоторым данным, перечень конечных эффекторов кардиопротекции может быть существенно расширен, поскольку в реализации защитного эффекта кондиционирования миокарда принимают участие митохондриальные и сарколеммальные коннексины, фермент альдегиддегидрогеназа и некоторые белки цитоскелета, поддерживающие целостность клетки и участвующие в регуляции ее объема [69].

Анализ данных литературы о сигнальных механизмах ишемического кондиционирования миокарда показывает, что фармакологические кардиопротективные агенты могут быть отнесены к одной из следующих групп: 1) эндогенные и синтетические лиганды GPCR и других рецепторов, задействованных

в реализации триггерного этапа; 2) нерцепторные триггеры, среди которых наибольшие перспективы практического применения связаны с  $H_2S$  и  $NO$ ; 3) блокаторы неконтролируемого открытия МТП и активаторы КАТР-каналов; 4) стимуляторы киназ, относящихся к кардиопротективным сигнальным путям RISK, SAFE и NO-PKG.

## ДОСТАВКА КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ В МИОКАРД С ПОМОЩЬЮ НАНОРАЗМЕРНЫХ НОСИТЕЛЕЙ

Ряд соединений, обладающих выраженным инфаркт-лимитирующим эффектом в экспериментальных работах на животных, был протестирован в клинических исследованиях с участием пациентов с ИМ, которым выполнялись чрескожные коронарные вмешательства с целью экстренной реваскуляризации миокарда. Неполный перечень кардиопротективных препаратов, изученных в небольших клинических исследованиях, включает аденозин, эритропоэтин, ингибитор МТП циклоспорин А, активатор КАТР-каналов и донор  $NO$  никорандил, предсердный натрийуретический пептид, донор  $NO$  нитрит натрия, агонист рецепторов  $GLP-1$  эксенатид и др. [20]. Несмотря на наличие кардиопротективного эффекта, зафиксированное в некоторых из этих исследований, ни один препарат не показал значимого улучшения исходов ИМ в исследованиях 3-й фазы [70]. Одной из причин может являться недостижение эффективной концентрации препарата в зоне ИРП миокарда вследствие короткого времени полужизни молекулы лекарства в кровотоке, большого объема распределения или наличия серьезных дозозависимых побочных эффектов, ограничивающих безопасный диапазон доз. Так, системное применение аденозина сопровождается артериальной гипотензией и брадикардией [71], циклоспорин А вызывает иммуносупрессию [72], а  $H_2S$  оказывает токсическое действие на центральную нервную систему, вызывает гипотензию и подавление дыхания [73]. Эти данные стимулировали формирование концепции направленной доставки кардиопротекторов в зону ИРП миокарда с помощью наноразмерных носителей. Использование нагруженных действующим веществом носителей позволяет добиться их избирательного накопления в поврежденной ткани с уменьшением объема распределения, повысить стабильность доставляемого препарата и обеспечить его контролируемое, пролонгированное высвобождение. Селективность накопления комплексов “препарат–наночастица” в зоне ИРП достигается за счет двух стратегий – пассивной и активной доставки (рис. 2) [74]. В случае пассивной доставки имеет место преимущественный выход наночастиц, содержащих препарат, в ткани с повышенной проницаемостью микрососудов, к которым относится и подвергшийся ИРП миокард [75, 76]. Активная доставка позволяет усилить селективность накопления наночастиц в зоне повреждения за счет нескольких подходов: 1) присоединения к поверхности лекарственной наночастицы т.н. направляющих лигандов – молекул, специфически взаимодействующих с поверхностными или внутриклеточными маркерами в зоне интереса [77]; 2) покрытия наночастиц мембранами собственных клеток крови (тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов), содержащими набор белков и гликопротеинов для обеспечения адгезии к эндотелию поврежденных коронарных сосудов и выхода в ткань [78]; 4) обеспечения “раскрытия” лекарственных наночастиц в поврежденном миокарде за счет внешнего фокусированного воздействия, чаще всего ультразвукового [79]; 5) включения в состав наночастицы



**Рис. 2.** Варианты направленной доставки кардиопротективных агентов в зону ишемии-реперфузии миокарда с помощью наноразмерных носителей. Пояснения в тексте. (а) – пассивная направленная доставка [81–91]; (б) – активная доставка с помощью привитых на поверхность наночастиц направляющих лигандов, взаимодействующих с маркерами повреждения на эндотелиоцитах и кардиомиоцитах [92–94]; (в) – активная доставка в митохондрии с помощью митохондриально-ориентированных лигандов [95–97]; (г) – активная доставка с помощью биоподобных наноструктур, покрытых мембраной тромбоцитов [98–100]; (д) – таргетная ультразвуковая деструкция наночастиц, содержащих кардиопротектор [98, 101]; (е) – активная доставка за счет использования наночастиц, чувствительных к локальным изменениям физико-химических параметров среды [95, 97, 102, 103]

**Fig. 2.** Variants of targeted delivery of cardioprotective agents to the myocardial ischemia-reperfusion zone using nanosized carriers. Explanations in the text. (a) – passive targeted delivery [81–91]; (б) – active delivery using targeting ligands grafted onto the surface of nanoparticles that interact with damage markers on endothelial cells and cardiomyocytes [92–94]; (в) – active delivery to mitochondria using mitochondria-targeted ligands [95–97]; (г) – active delivery using biosimilar nanostructures coated with platelet membrane [98–100]; (д) – targeted ultrasound destruction of nanoparticles containing a cardioprotective drug [98, 101]; (е) – active delivery through the use of nanoparticles sensitive to local changes in the physicochemical parameters of the environment [95, 97, 102, 103]

pH- и редокс-чувствительных элементов, реагирующих на локальные изменения среды в зоне повреждения [80]. Перечисленные подходы в последние 15–20 лет разрабатываются в преклинических и клинических исследованиях для активной доставки противоопухолевых препаратов, но в последние годы в литературе начинают появляться сообщения о применении аналогичных систем доставки кардиопротекторов в зону ИРП миокарда.

При систематическом анализе литературы, посвященной направленной доставке кардиопротективных препаратов в миокард при ИРП, были идентифицированы 23 исследования, 10 из которых посвящены доставке газотрансмиттеров, а также их доноров/предшественников (табл. 1), и 13 – доставке кардиопротекторов с различными механизмами действия (табл. 2). Все выполненные к настоящему времени исследования проведены на животных без сопутствующей патологии. Тем не менее исследования на моделях коморбидности имеют большое значение для оценки трансляционного потенциала этих разработок.

### *Направленная доставка газотрансмиттеров и их доноров*

Для доставки  $H_2S$  и  $NO$  в миокард использовались различные по химическому строению наноразмерные объекты – дендримеры полиамидоамина 4-го поколения [102], наночастицы мезопористого кремнезема [90, 100] и мезопористого оксида железа [91], органические полимерные наночастицы полилактид-гликолида [98] и полимолочной кислоты [99], а также квантовые точки  $CdSe/ZnS$  [92] и наночастицы сульфида цинка, покрытые гиалуроновой кислотой [103]. Диаметр большинства наночастиц, за исключением дендримеров, имеющих малые размеры, и крупных липидных микрочастиц с диаметром более 2000 нм, варьировал от 10 до 300 нм. Практически во всех исследованиях в качестве действующего вещества использовались доноры газотрансмиттеров. Так, для высвобождения  $H_2S$  применяли диаллилтрисульфид [90, 91, 100], сульфид цинка [103], рН-зависимый донор JK-1 [99]. При этом в последней работе донор JK-1 сочетали с доставкой ингибитора mTOR рапамицина. В одном исследовании в липидные микровезикулы инкорпорировали сам  $H_2S$  в сочетании с октафторпропаном [101] и еще в одном осуществляли доставку плазмиды, кодирующей основной фермент синтеза  $H_2S$  в сердечно-сосудистой системе – цистатионин- $\gamma$ -лиазу [92]. Для высвобождения  $NO$  наночастицы содержали такие доноры, как S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин [102], N-диазениумдиолат [95] и BNN6 [98].

В восьми из десяти работ система доставки была активной и предусматривала наличие стимуляции высвобождения препарата из дендримера глутатионом [102], таргетную ультразвуковую деструкцию микровезикул [101], покрытие наночастиц мембраной тромбоцитов [98–100], рН-зависимое высвобождение сульфида цинка [103] и присоединение к поверхности наночастиц пептидного направляющего лиганда ангиотензина I, обладающего тропностью к клеткам поврежденного миокарда [92]. В исследовании Nou с соавт. активная доставка донора  $NO$  обеспечивалась двумя подходами одновременно – использованием редокс-чувствительного элемента дифенилфосфинила и митохондриально направленного вещества трифенилфосфина [95].

Все исследования, связанные с доставкой газотрансмиттеров в миокард, были выполнены на мелких грызунах – мышах и крысах. В подавляющем большинстве случаев использовали модели ИРП миокарда с внутривенным введением лекарственных наночастиц в раннем реперфузионном периоде, что соответствует современной парадигме лечения пациентов с ИМ. Только в одной работе была использована модель перманентной перевязки коронарной артерии с интрамиокардиальным введением наночастиц сульфида цинка через 30 мин после ишемии [103].

**Таблица 1.** Исследования, посвященные направленной доставке кардиопротективных газотрансмиттеров (монооксида азота и сероводорода) в зону ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью наноразмерных носителей  
**Table 1.** Studies dedicated to the targeted delivery of cardioprotective gasotransmitters (nitric monoxide and hydrogen sulfide) to the area of myocardial ischemia-reperfusion injury using nanosized carriers

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Способ активной направленной доставки	Вид животного, способ и режим введения наночастиц	Модель ишемии миокарда	Результат по сравнению с системным введением вещества	Ссылка
Дендримеры полиамидоами-на 4 поколения (4–5 нм)	Донор NO S-нитрозо-N-ацетилпеницил-ламин	Стимуляция высвобождения препарата глутати-оном	Крыса, добавление в перфузат в течение первых 20 мин реперфузии	Изолированное сердце, глобаль-ная ишемия 20 мин + репер-фузия 60 мин	↓ размера инфаркта	[102]
Липидные микровезикулы с октафторпропа-ном (2260 нм)	H <sub>2</sub> S	Таргетная ультразвуковая деструкция	Крыса, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + репер-фузия 4 или 24 ч	↑ концентрации H <sub>2</sub> S в сердце; ↓ размера инфаркта; ↓ апоптоза; ↓ оксидативного стресса; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; ↓ КСР ЛЖ	[101]
Мезопористый кремнезем (225 нм)	Донор H <sub>2</sub> S диаллил-трисульфид	–	Крыса, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + репер-фузия 24 или 72 ч	Пролонгированное высвобождение H <sub>2</sub> S в сердце; ↓ размера инфаркта; ↓ СРК-МВ и Тп1; ↓ аритмий; ↓ апоптоза; ↓ MDA в миокарде; ↑ SOD и CAT в миокарде; ↓ TNF-α и IL-1β в крови; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; ↓ КДР ЛЖ	[90]
Конъюгат донора NO, митохондри-ально направ-ленного лиганда и редокс-чувстви-тельного элемента	Донор NO N-дiazениум-диолат	Трифенилфосфин и редокс-чувстви-тельный элемент дифенилфосфинил	Крыса, добавление в перфузат в течение 90 мин перед ишемией	Изолированное сердце, регио-нарная ишемия 30 мин + репер-фузия 60 мин.	↓ размера инфаркта	[95]

Таблица 1. Продолжение  
Table 1. Continued

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Способ активной направленной доставки	Вид животного, способ и режим введения наночастиц	Модель ишемии миокарда	Результат по сравнению с системным введением вещества	Ссылка
Мезопористый оксид железа (230 нм)	Донор H <sub>2</sub> S диал-дилитрисульфид	—	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 24 ч	↓ апоптоза; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ	[91]
Полилактид-гликолид (206 нм)	Донор NO BNN6	Покрывание мембраной тромбоцитов и управляемое высвобождение под действием ультразвука	Мышь, в/в введение в течение первых 15 мин реперфузии	Ишемия 60 мин + реперфузия 24 ч, 3 или 7 суток	Накопление в зоне ИРП; ↑ уровня NO в миокарде; ↑ адгезия наночастиц к эндотелию; ↓ размера инфаркта; ↓ CRP-MB и LDH; ↓ оксидативного стресса; ↓ апоптоза; ↑ ангиогенеза; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; ↓ фиброза	[98]
Покрываемые точки квантовые точки CdSe/ZnS (10 нм)	Плазма, кодирующая цистатионин-γ-лиазу (CSE)	Направляющий лиганд — ангиоген-зин I	Крыса, однократно в/в непосредственно перед реперфузией	Ишемия 30 мин. + реперфузия 24 ч	Накопление в зоне ИРП; ↑ экспрессии CSE в миокарде; ↓ размера инфаркта; ↓ апоптоза; ↓ повреждения митохондрий; ↓ оксидативного стресса; ↑ ФВ ЛЖ	[92]
Полимолекулярная кислота (205 нм)	Донор H <sub>2</sub> S JK-1 и ингибитор mTOR рапамифин	Покрывание мембраной тромбоцитов	Мышь, в/в ежедневно в течение 7 суток после реперфузии	Ишемия 30 мин + реперфузия 7 суток	Накопление в зоне ИРП; ↓ CRP-MB и LDH; ↓ TNF-α, IL-1β и IL-6; ↑ IL-10; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ	[99]

Таблица 1. Окончание  
 Table 1. End

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Способ активной направленной доставки	Вид животного, способ и режим введения наночастиц	Модель ишемии миокарда	Результат по сравнению с системным введением вещества	Ссылка
Наночастицы сульфата цинка, покрытые глицерофосфатной кислотой (200 нм)	Донор H <sub>2</sub> S сульфид цинка	pH-зависимое высвобождение	Крыса, однократно интрамиокардиально через 30 мин после начала ишемии	Перманентная ишемия 7 или 28 суток	Пролонгированное высвобождение H <sub>2</sub> S в сердце; ↓ размера инфаркта; ↓ размера рубца; ↑ толщины рубца; ↓ апоптоза; ↓ Вах, каспазы 3; ↓ воспаления; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; ↓ КСР ЛЖ	[103]
Мезопористый кремнезем (292 нм)	Донор H <sub>2</sub> S диаллилтрисульфид	Покрытие мембраной тромбоцитов	Крыса, однократно в/в за 10 мин до реперфузии	Ишемия 45 мин + реперфузия 24 ч или 4 недели	Накопление в зоне ИРП; ↓ ROS в миокарде; ↓ фиброза; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ	[100]

*Условные обозначения:* NO – монооксид азота; H<sub>2</sub>S – сероводород; ФВ – фракция выброса; ФУ – фракция укорочения; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; СРК-МВ – МФ фракция креатинфосфокиназы; LDH – лактатдегидрогеназа; TnI – тропонин I; MDA – малоновый диальдегид; SOD – супероксиддисмутаза; CAT – каталаза; PEG – полиэтиленгликоль; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; ИРП – ишемическое-реперфузионное повреждение; ROS – активные формы кислорода.  
*Legend:* NO – nitrogen monoxide; H<sub>2</sub>S – hydrogen sulfide; EF – ejection fraction; SF – shortening fraction; LV – left ventricle; ESD – end-systolic dimension; EDD – end-diastolic dimension; СРК-МВ – creatine phosphokinase MB fraction; LDH – lactate dehydrogenase; TnI – troponin I; MDA – malondialdehyde; SOD – superoxide dismutase; CAT – catalase; PEG – polyethyleneglycol; TNF-α – tumor necrosis factor-α; IL – interleukin; IRI – ischemia-reperfusion injury; ROS – reactive oxygen species.

**Таблица 2.** Исследования, направленные на валидацию методов таргетной доставки кардиопротективных агентов с различными механизмами действия в зону ишемического-реперфузионного повреждения миокарда с помощью наноразмерных носителей  
**Table 2.** Studies aimed at validating the methods of targeted delivery of cardioprotective agents with different mechanisms of action to the area of myocardial ischemia-reperfusion injury using nanosized carriers

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Способ активной направленной доставки	Вид животного, способ и режим введения наночастиц	Модель ишемии миокарда	Результат по сравнению с системным введением вещества	Ссылка
Липосомы (200 нм)	АТФ	—	Кролик, однократно интракоронарно непосредственно перед ишемией	Ишемия 30 мин + реперфузия 3 ч	↓ размера инфаркта (по сравнению с «пустыми» липосомами)	[81]
Покрываемые PEG липосомы (134 нм)	Аленозин	—	Крыса, в/в инфузия в течение 10 мин, начиная за 5 мин до реперфузии	Ишемия 30 мин + реперфузия 3 ч	Накопление в зоне ИРП; ↓ гипотензивного эффекта и брадикардии; ↓ размера инфаркта (дозозависимос); участие A <sub>1</sub> , A <sub>2a</sub> , A <sub>2b</sub> , A <sub>3</sub> аденозиновых рецепторов	[82]
Аморфный кремнезем (10 нм)	Аленозин	—	Крыса, в/в инфузия в течение 10 мин, начиная за 5 мин до реперфузии	Ишемия 30 мин + реперфузия 60 мин	Накопление в зоне ИРП; ↓ гипотензивного эффекта; ↓ размера инфаркта	[83]
Липосомы (100 нм)	Эритропоэтин	Sialyl-Lewis X	Кролик, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 2 или 14 суток	↓ размера инфаркта; ↓ фиброза; ↑ ангиогенеза; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; ↑ сократимости; ↓ КДР ЛЖ; ↑ экспрессии рецептора EPO; ↑ фосфорилирования Akt, ERK, STAT3, VEGF	[93]

Таблица 2. Продолжение  
 Table 2. Continued

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Способ активной направленной доставки	Вид животного, способ и режим введения наночастиц	Модель ишемии миокарда	Результат по сравнению с системным введением вещества	Ссылка
Полилактид-гликолид (174 нм)	Циклоспорин А	—	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 45 мин + реперфузия 24 ч или 4 недели	Накопление в зоне ИРП (в частности, в митохондриях); ↓ высвобождения цитохрома С из митохондрий; ↓ размера инфаркта; ↑ апоптоза; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; зависимость эффекта от циклофилина D	[84]
Полилактид-гликолид (194 нм)	Ингибитор деления митохондрий I	—	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 24 ч	↓ размера инфаркта; зависимость эффекта от Вах	[85]
Полилизин-PEG-полилизин (77 нм)	Эксенатид	—	Крыса, однократно подкожно за 30 мин до ишемии	Ишемия 30 мин + реперфузия 2 ч	↑ экспрессии рецептора GLP-1 в миокарде; ↓ морфологических признаков повреждения миокарда; ↓ СРК-МВ, LDH и TnI; ↑ SOD; ↓ MDA; ↑ ФВ ЛЖ; ↑ сократимости; ↓ КДР ЛЖ	[86]
Липидные наночастицы из лецитина (168 нм)	Конъюгат аденозина с олеиновой кислотой	Предсердный НУП	Крыса, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 45 мин + реперфузия 48 ч	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта	[94]
Покрывые PEG липидные наночастицы (200 нм)	ONO-1301 (агонист IP рецептора PGI <sub>2</sub> )	—	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 IL-1β, IL-6, TNF-α; ↑ кровотока; ↑ ангиогенеза; ↓ отека кардиомиоцитов	[87]

Таблица 2. Продолжение  
Table 2. Continued

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Способ активной направленной доставки	Вид животного, способ и режим введения наночастиц	Модель ишемии миокарда	Результат по сравнению с системным введением вещества	Ссылка
Полилактид-гликолид (271 нм)	Пиолитазон	—	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 4 недели	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ активности кателина В; ↓ провоспалительных моноцитов; ↓ экспрессии генов провоспалительных цитокинов; ↓ КДР и КСР ЛЖ; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; участие PPAR $\gamma$	[88]
			Мышь, 3 раза в/в через 6, 24 и 48 ч после ишемии	Перманентная ишемия 4 недели	↓ размера инфаркта; ↓ инфилльтрации мононуклеарами; ↓ фиброза; ↓ КДР и КСР ЛЖ; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ; ↑ выживаемости	
			Свинья, однократно в/в за 5 мин до начала реперфузии	Ишемия 60 мин. + реперфузия 24 ч	↓ размера инфаркта	
Полилактид-гликолид (54 нм)	Циклоспорин А	Петтид Сзето-Шиллера SS31	Крыса, однократно в/в за 5 мин до реперфузии	Ишемия 30 мин + реперфузия 2 ч	Накопление в зоне ИРП; ↓ размера инфаркта; ↓ СРК-МВ, LDH и TnI; ↓ апоптоза; ↓ повреждения митохондрий; ↑ КСР ЛЖ; ↑ сократимости миокарда	[96]

Таблица 2. Окончание  
 Table 2. End

Материал и диаметр наночастиц	Действующее вещество	Способ активной направленной доставки	Вид животного, способ и режим введения наночастиц	Модель ишемии миокарда	Результат по сравнению с системным введением вещества	Ссылка
Полилактид-гликолид (37 нм)	Циклоспорин А	Пептид Сзето-Шиллера SS31 и редокс-чувствительная тиол-кетонная группа	Крыса, однократно интрамиокардиально одновременно с реперфузией	Ишемия 90 мин + реперфузия 28 суток	Контролируемое высвобождение ЦСА в течение 15 суток; ↓ размера инфаркта; ↓ СРК-MB, LDH и TnI; ↓ апоптоза; ↓ воспаления; ↓ оксидативного стресса; ↓ фиброза; ↓ гипертрофии кардиомиоцитов; ↑ ФВ и ФУ ЛЖ	[97]
Самособирающийся конъюгат сквалена с аденозином (94 нм)	Аденозин	—	Мышь, однократно в/в одновременно с реперфузией	Ишемия 30 мин + реперфузия 3 или 7 суток	Накопление в зоне ИРП; отсутствие эффекта на размер инфаркта и фиброз; ↓ апоптоза; ↑ провоспалительных макрофагов	[89]

*Условные обозначения:* АТФ – аденозинтрифосфат; ФВ – фракция выброса; ФУ – фракция укорочения; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; СРК-MB – МФ фракция креатинфосфокиназы; LDH – лактатдегидрогеназа; TnI – тропонин I; MDA – малоновый диальдегид; SOD – супероксиддисмутаза; CAT – каталаза; PEG – полиэтиленгликоль; TNF-α – фактор некроза опухолей-α; IL – интерлейкин; ИРП – ишемическое реперфузионное повреждение; ROS – активные формы кислорода; ЕРО – эритропоэтин; ERK1/2 – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами 1/2; Akt – протеинкиназа B; STAT3 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3; GLP-1 – глюконоподобный пептид-1; PPARγ – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором γ; ЦСА – циклоспорин А; НУП – натрийуретический пептид.

*Legend:* ATP – adenosine triphosphate; EF – ejection fraction; SF – shortening fraction; LV – left ventricle; ESD – end-systolic dimension; EDD – end-diastolic dimension; СРК-MB – creatine phosphokinase MB fraction; LDH – lactate dehydrogenase; TnI – troponin I; MDA – malondialdehyde; SOD – superoxide dismutase; CAT – catalase; PEG – polyethylene-glycol; TNF-α – tumor necrosis factor-α; IL – interleukin; IRI – ischemia-reperfusion injury; ROS – reactive oxygen species; EPO – erythropoietin; ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinase 1/2; Akt – protein kinase B; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; PPARγ – peroxisome proliferator-activated receptor γ; CSA – cyclosporine A; NUP – natriuretic peptide.

Ведущими параметрами при оценке эффективности наноразмерных систем доставки выступали размер инфаркта и концентрация биохимических маркеров повреждения миокарда в крови. Доставка газотрансмиттеров в составе наночастиц сопровождалась значимым уменьшением повреждения во всех подобных исследованиях. В ряде работ авторы подтверждали факт накопления наночастиц в зоне ИРП с помощью визуализирующих методов [92, 98–100] либо детектировали пролонгированное высвобождение  $H_2S$  в миокарде [90, 103]. Во многих работах, помимо усиления инфаркт-лимитирующего эффекта, связывание кардиопротекторов с наночастицами приводило к уменьшению выраженности оксидативного стресса и интенсивности апоптоза кардиомиоцитов. Поскольку  $H_2S$  обладает плеiotропными ангиогенными и противовоспалительными свойствами, в ряде работ было подтверждено усиление этих эффектов при использовании направленной доставки [98, 99, 103]. Учитывая необходимость демонстрации эффективности с использованием не только морфологических, но и функциональных критериев, в большинстве проанализированных исследований было показано, что направленная доставка кардиопротекторов сопровождается значимым увеличением фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка (ЛЖ), а также снижением конечно-систолического и конечно-диастолического размеров ЛЖ.

#### *Направленная доставка кардиопротекторов с различными механизмами действия*

В табл. 2 представлены результаты исследований, посвященных направленной доставке кардиопротективных субстанций в миокард при ИРП. В качестве действующих веществ в данном случае использовались аденозинтрифосфат [81], аденозин [82, 83, 89, 94], циклоспорин А [84, 96, 97], агонист PPAR- $\gamma$  рецепторов пиоглитазон, обладающий способностью активировать PI3K и Akt [88], агонист IP рецептора простаглицина ONO-1301 [87], агонист рецепторов GLP-1 эксенатид [86], эритропоэтин [93] и ингибитор деления митохондрий 1, который обладает способностью подавлять пермеабиллизацию внешней мембраны митохондрий [85]. В качестве средства доставки этих кардиопротекторов преимущественно использовались органические полимерные частицы полилактид-гликолида, липидные наночастицы и липосомы с диаметром от 10 до 270 нм. Все исследования выполнены на хорошо валидированных моделях ИРП миокарда на грызунах с введением свободных и связанных с наночастицами препаратов внутривенно одномоментно с реперфузией. В работе Tokutome с соавт. [88] данные о направленной доставке пиоглитазона с помощью наночастиц полилактид-гликолида были дополнительно валидированы на модели ишемии-реперфузии миокарда свиньи.

Активная доставка кардиопротекторов применялась в 1/3 работ. Так, Yamada с соавт. [93] в эксперименте на кроликах использовали для защиты миокарда от 30-минутной ишемии с последующей реперфузией эритропоэтин, упакованный в липосомы с привитым на их поверхность углеводным лигандом Sialyl-Lewis X, который в норме экспрессируется на мембране лейкоцитов. В другом исследовании для повышения эффективности доставки аденозина, заключенного в липидные наночастицы, в качестве направляющего лиганда использовался предсердный натрийуретический пептид [94]. Для активной доставки циклоспорина А в составе наночастиц из полилактид-гликолида был применен пептид Сзето–Шиллера SS31, связывающийся с кардиолипином внутренней мембраны митохондрий.

В последние годы отмечается тенденция к разработке более сложных, многокомпонентных систем активной доставки, содержащих в своем составе наноразмерный носитель, одно или несколько действующих веществ с разным механизмом действия, направляющий лиганд и редокс-чувствительную группировку. Примером такой многофункциональной платформы может служить система доставки циклоспорина А на основе полилактид-гликолида, снабженная митохондриальным направляющим лигандом в виде пептид Сзето–Шиллера SS31 и редокс-чувствительным элементом, содержащим тиол-кетонную группу [97]. Конструирование подобных систем, требующее междисциплинарного подхода, а также их последующее всестороннее испытание на биологических объектах могут способствовать решению сложной задачи – таргетной кардиопротекции при ИМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиопротективный ответ при ишемическом кондиционировании миокарда или экзогенном введении его фармакологических миметиков включает три взаимосвязанных этапа – триггерный, медиаторный и эффекторный. Выраженный защитный потенциал некоторых фармакологических кардиопротекторов, убедительно продемонстрированный в экспериментальных исследованиях, до настоящего времени не реализован в виде лечебных технологий в клинической практике, в том числе вследствие неоптимальных фармакокинетических параметров молекул, их низкой биодоступности или наличия значимых побочных эффектов. Связывание кардиопротективных субстанций различных групп с наноразмерными носителями позволяет приблизиться к решению указанных проблем, поскольку наночастицы обеспечивают не только эффект направленной доставки при системном введении, но и эффект градуального высвобождения препарата в миокарде. Экспериментальные исследования последних лет показывают, что пассивная и активная направленная доставка препаратов, стимулирующих кардиопротективный ответ, сопровождается их избирательным накоплением в зоне повреждения и усилением терапевтического эффекта. Наибольшее количество исследований, связанных с разработкой систем направленной доставки кардиопротекторов, касается доноров сероводорода и аденозина. Перспективы совершенствования систем направленной доставки связаны с активным таргетированием поврежденной ткани, в том числе путем использования биоподобных покрытий лекарственных наночастиц на основе мембран тромбоцитов и лейкоцитов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024. Vol. 403. No. 10440. Pp. 2100–2132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2)
2. 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. Vol. 11. No. 4. Pp. 355–366. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae049>

3. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L. et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38. No. 41. Pp. 3056–3065. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx515>
4. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. No. 11. Pp. 1121–1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071667>
5. Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М. и др. *Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты*. СПб.: НП-Принт, 2013.
6. Baxter G.F., Yellon D.M. Ischaemic preconditioning of myocardium: a new paradigm for clinical cardioprotection? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994. Vol. 38. No. 5. Pp. 381–387. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04371.x>
7. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986. Vol. 74. No. 5. Pp. 1124–1136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>
8. Шляхто Е.В., Галагудза М.М., Сыренский А.В. и др. Кардиопротективные эффекты феномена ишемического посткондиционирования миокарда. *Кардиология*. 2005. Т. 45. № 7. С. 44–48.
9. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993. Vol. 87. No. 3. Pp. 893–899. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.3.893>
10. Баутин А.Е., Галагудза М.М., Даценко С.В. и др. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на течение периоперационного периода при изолированном протезировании аортального клапана. *Клиническая анестезиология*. 2014. Т. 3. С. 11–17.
11. Heusch G., Gersh B.J. ERICCA and RIPHeart: two nails in the coffin for cardioprotection by remote ischemic conditioning? Probably not! *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. No. 2. Pp. 200–202. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv606>
12. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Власов Т.Д. и др. Ишемическая адаптация миокарда: патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения (обзор литературы). *Российский физиологический журнал. им. И.М. Сеченова*. 2001. Т. 87. № 5. С. 688–705.
13. Galagudza M.M., Blokhin I.O., Shmonin A.A. et al. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2008. Vol. 8. No. 1. Pp. 47–65. <https://doi.org/10.2174/187152908783884966>
14. Roth S., Torregroza C., Feige K. et al. Pharmacological Conditioning of the Heart: An Update on Experimental Developments and Clinical Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. No. 5. 2519. <https://doi.org/10.3390/ijms22052519>
15. Khan H., Kashyap A., Kaur A. et al. Pharmacological postconditioning: a molecular aspect in ischemic injury. *J. Pharm. Pharmacol.* 2020. Vol. 72. No. 11. Pp. 1513–1527. <https://doi.org/10.1111/jphp.13336>
16. Heusch G. Critical Issues for the Translation of Cardioprotection. *Circ. Res.* 2017. Vol. 120. No. 9. Pp. 1477–1486. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310820>

17. Luo Q., Sun W., Li Z. et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials*. 2023. Vol. 303. 122368. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122368>
18. Pagliaro P., Weber N.C., Femminò S. et al. Gasotransmitters and noble gases in cardioprotection: unraveling molecular pathways for future therapeutic strategies. *Basic Res. Cardiol*. 2024. Vol. 119. No. 4. Pp. 509–544. <https://doi.org/10.1007/s00395-024-01061-1>
19. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol. Ther*. 2007. Vol. 116. No. 2. Pp. 173–191. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.06.005>
20. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res*. 2015. Vol. 116. No. 4. Pp. 674–699. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
21. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Cardioprotective growth factors. *Cardiovasc. Res*. 2009. Vol. 83. No. 2. Pp. 179–194. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp062>
22. Rossello X., Yellon D.M. The RISK pathway and beyond. *Basic Res. Cardiol*. 2017. Vol. 113. No. 1. 2. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0662-x>
23. Lecour S., Suleman N., Deuchar G.A. et al. Pharmacological preconditioning with tumor necrosis factor-alpha activates signal transducer and activator of transcription-3 at reperfusion without involving classic prosurvival kinases (Akt and extracellular signal-regulated kinase). *Circulation*. 2005. Vol. 112. No. 25. Pp. 3911–3918. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.581058>
24. Hadebe N., Cour M., Lecour S. The SAFE pathway for cardioprotection: is this a promising target? *Basic Res. Cardiol*. 2018. Vol. 113. No. 2. 9. <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0670-5>
25. Ren B., Shen Y., Shao H. et al. Brain natriuretic peptide limits myocardial infarct size dependent of nitric oxide synthase in rats. *Clin. Chim. Acta*. 2007. Vol. 377. No. 1–2. Pp. 83–87. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.08.027>
26. Costa A.D., Garlid K.D., West I.C. et al. Protein kinase G transmits the cardioprotective signal from cytosol to mitochondria. *Circ. Res*. 2005. Vol. 97. No. 4. Pp. 329–336. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000178451.08719.5b>
27. Miyawaki H., Zhou X., Ashraf M. Calcium preconditioning elicits strong protection against ischemic injury via protein kinase C signaling pathway. *Circ. Res*. 1996. Vol. 79. No. 1. Pp. 137–146. <https://doi.org/10.1161/01.res.79.1.137>
28. Tullio F., Angotti C., Perrelli M.G., Penna C., Pagliaro P. Redox balance and cardioprotection. *Basic Res. Cardiol*. 2013. Vol. 108. No. 6. 392. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0392-7>
29. Dhalla N.S., Ostadal P., Tappia P.S. Involvement of oxidative stress and antioxidants in modification of cardiac dysfunction due to ischemia-reperfusion injury. *Antioxidants*. 2025. Vol. 14. No. 3. 340. <https://doi.org/10.3390/antiox14030340>
30. 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. С. 10–15.
31. Galagudza M.M., Sonin D.L., Vlasov T.D. et al. Remote vs. local ischaemic preconditioning in the rat heart: infarct limitation, suppression of ischaemic arrhythmia and the role of reactive oxygen species. *Int. J. Exp. Pathol*. 2016. Vol. 97. No. 1. Pp. 66–74. <https://doi.org/10.1111/iep.12170>

32. Post H., Schulz R., Behrends M. et al. No involvement of endogenous nitric oxide in classical ischemic preconditioning in swine. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000. Vol. 32. No. 5. Pp. 725–733. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1117>
33. Rassaf T., Totzeck M., Hendgen-Cotta U.B. et al. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Circ. Res.* 2014. Vol. 114. No. 10. Pp. 1601–1610. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303822>
34. Schulz R., Kelm M., Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 2004. Vol. 61. No. 3. Pp. 402–413. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.09.019>
35. Ohtani H., Katoh H., Tanaka T. et al. Effects of nitric oxide on mitochondrial permeability transition pore and thiol-mediated responses in cardiac myocytes. *Nitric Oxide.* 2012. Vol. 26. No. 2. Pp. 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.12.007>
36. Ljubkovic M., Shi Y., Cheng Q. et al. Cardiac mitochondrial ATP-sensitive potassium channel is activated by nitric oxide in vitro. *FEBS Lett.* 2007. Vol. 581. No. 22. Pp. 4255–4259. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.07.071>
37. Huang Y.E., Tang Z.H., Xie W. et al. Endogenous hydrogen sulfide mediates the cardioprotection induced by ischemic postconditioning in the early reperfusion phase. *Exp. Ther. Med.* 2012. Vol. 4. No. 6. Pp. 1117–1123. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.733>
38. Lambert J.P., Nicholson C.K., Amin H. et al. Hydrogen sulfide provides cardioprotection against myocardial/ischemia reperfusion injury in the diabetic state through the activation of the RISK pathway. *Med. Gas Res.* 2014. Vol. 4. No. 1. 20. <https://doi.org/10.1186/s13618-014-0020-0>
39. Hu Q., Lukesh J.C. III H<sub>2</sub>S donors with cytoprotective effects in models of MI/R injury and chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Antioxidants.* 2023. Vol. 12. No. 3. 650. <https://doi.org/10.3390/antiox12030650>
40. Andreadou I., Iliodromitis E.K., Baxter G.F. et al. Interaction of cardiovascular nonmodifiable risk factors, comorbidities and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by pharmacological treatments and ischemic conditioning. *Pharmacol. Rev.* 2023. Vol. 75. No. 1. Pp. 159–216. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000348>
41. Yu L., Li B., Zhang M., Jin Z. et al. Melatonin reduces PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4-mediated endoplasmic reticulum stress during myocardial ischemia-reperfusion injury: role of RISK and SAFE pathways interaction. *Apoptosis.* 2016. Vol. 21. No. 7. Pp. 809–824. <https://doi.org/10.1007/s10495-016-1246-1>
42. Suleman N., Somers S., Smith R. et al. Dual activation of STAT-3 and Akt is required during the trigger phase of ischaemic preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 2008. Vol. 79. No. 1. Pp. 127–133. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn067>
43. Schulman D., Latchman D.S., Yellon D.M. Urocortin protects the heart from reperfusion injury via upregulation of p42/p44 MAPK signaling pathway. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. Vol. 283. No. 4. Pp. H1481–H1488. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01089.2001>
44. Bell R.M., Yellon D.M. Bradykinin limits infarction when administered as an adjunct to reperfusion in mouse heart: the role of PI3K, Akt and eNOS. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003. Vol. 35. No. 2. Pp. 185–193. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(02\)00310-3](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(02)00310-3)

45. Yellon D.M., Beikoghli Kalkhoran S., Davidson S.M. The RISK pathway leading to mitochondria and cardioprotection: how everything started. *Basic Res. Cardiol.* 2023. Vol. 118. No. 1. Pp. 22. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-00992-5>
46. Hausenloy D.J., Tsang A., Mocanu M.M. et al. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 288. No. 2. Pp. H971–H976. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00374.2004>
47. Bernardi P., Gerle C., Halestrap A.P. et al. Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions. *Cell Death Differ.* 2023. Vol. 30. No. 8. Pp. 1869–1885. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01187-0>
48. Hausenloy D.J., Mocanu M.M., Yellon D.M. Cross-talk between the survival kinases during early reperfusion: its contribution to ischemic preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 2004. Vol. 63. No. 2. Pp. 305–312. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.04.011>
49. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.H. et al. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113. No. 11. Pp. 1535–1549. <https://doi.org/10.1172/JCI19906>
50. Zhai P., Sciarretta S., Galeotti J. et al. Differential roles of GSK-3 $\beta$  during myocardial ischemia and ischemia/reperfusion. *Circ. Res.* 2011. Vol. 109. No. 5. Pp. 502–511. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.249532>
51. Michell B.J., Chen Z.P., Tiganis T. et al. Coordinated control of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation by protein kinase C and the cAMP-dependent protein kinase. *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. No. 21. Pp. 17625–17628. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100122200>
52. Yang C., Talukder M.A., Varadharaj S. et al. Early ischaemic preconditioning requires Akt- and PKA-mediated activation of eNOS via serine1176 phosphorylation. *Cardiovasc. Res.* 2013. Vol. 97. No. 1. Pp. 33–43. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs287>
53. Penna C., Mancardi D., Rastaldo R. et al. Intermittent activation of bradykinin B2 receptors and mitochondrial KATP channels trigger cardiac postconditioning through redox signaling. *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 75. No. 1. Pp. 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.03.001>
54. Inserte J., García-Dorado D. The cGMP/PKG pathway as a common mediator of cardioprotection: translatability and mechanism. *Br. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 172. No. 8. Pp. 1996–2009. <https://doi.org/10.1111/bph.12959>
55. Ytrehus K., Liu Y., Downey J.M. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 266. No. 3 Pt. 2. Pp. H1145–H1152. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.266.3.H1145>
56. Tong H., Chen W., Steenbergen C. et al. Ischemic preconditioning activates phosphatidylinositol-3-kinase upstream of protein kinase C. *Circ. Res.* 2000. Vol. 87. No. 4. Pp. 309–315. <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.4.309>
57. Ohnuma Y., Miura T., Miki T. et al. Opening of mitochondrial KATP channel occurs downstream of PKC- $\epsilon$  activation in the mechanism of preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. Vol. 283. No. 1. Pp. H440–H447. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00434.2001>

58. Yamamura K., Steenbergen C., Murphy E. Protein kinase C and preconditioning: role of the sarcoplasmic reticulum. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 289. No. 6. Pp. H2484–H2490. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00590.2005>
59. Lecour S. Activation of the protective Survivor Activating Factor Enhancement (SAFE) pathway against reperfusion injury: Does it go beyond the RISK pathway? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009. Vol. 47. No. 1. Pp. 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.03.019>
60. Szczepanek K., Xu A., Hu Y. et al. Cardioprotective function of mitochondrial-targeted and transcriptionally inactive STAT3 against ischemia and reperfusion injury. *Basic Res. Cardiol.* 2015. Vol. 110. No. 6. 53. <https://doi.org/10.1007/s00395-015-0509-2>
61. Moh A., Zhang W., Yu S. et al. STAT3 sensitizes insulin signaling by negatively regulating glycogen synthase kinase-3  $\beta$ . *Diabetes.* 2008. Vol. 57. No. 5. Pp. 1227–1235. <https://doi.org/10.2337/db06-1582>
62. Boengler K., Hilfiker-Kleiner D., Heusch G. et al. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 2010. Vol. 105. No. 6. Pp. 771–785. <https://doi.org/10.1007/s00395-010-0124-1>
63. Ghosh S., Standen N.B., Galíñanes M. Evidence for mitochondrial KATP channels as effectors of human myocardial preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 2000. Vol. 45. No. 4. Pp. 934–940. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00407-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00407-1)
64. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K<sup>+</sup> channels and their role in cardioprotection. *Circ. Res.* 2004. Vol. 94. No. 4. Pp. 420–432. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000117583.66950.43>
65. Yamada M. Mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, protectors of the heart. *J. Physiol.* 2010. Vol. 588. Pt. 2. Pp. 283–286. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.179028>
66. Suzuki M., Sasaki N., Miki T. et al. Role of sarcolemmal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. No. 4. Pp. 509–516. <https://doi.org/10.1172/JCI14270>
67. Murphy E., Eisner D.A. How does mitochondrial Ca<sup>2+</sup> change during ischemia and reperfusion? Implications for activation of the permeability transition pore. *J. Gen. Physiol.* 2025. Vol. 157. No. 1. e202313520. <https://doi.org/10.1085/jgp.202313520>
68. Hausenloy D., Wynne A., Duchon M. et al. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning-induced protection. *Circulation.* 2004. Vol. 109. No. 14. Pp. 1714–1717. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000126294.81407.7D>
69. Цибульников С.Ю., Маслов Л.Н., Цепочкина А.В. и др. Проблема конечного эффектора ишемического прекодиционирования сердца. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2016. Т. 102. № 4. С. 421–435.
70. Ferdinandy P., Andreadou I., Baxter G.F. et al. Interaction of cardiovascular nonmodifiable risk factors, comorbidities and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by pharmacological treatments and ischemic preconditioning. *Pharmacol. Rev.* 2023. Vol. 75. No. 1. Pp. 159–216. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000348>

71. Nieri P., Martinotti E., Calderone V. et al. Adenosine-mediated hypotension in in vivo guinea-pig: receptors involved and role of NO. *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 134. No. 4. Pp. 745–752. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704301>
72. Liddicoat A.M., Lavelle E.C. Modulation of innate immunity by cyclosporine A. *Biochem. Pharmacol.* 2019. Vol. 163. Pp. 472–480. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.022>
73. Rumbelha W., Whitley E., Anantharam P. et al. Acute hydrogen sulfide-induced neuropathology and neurological sequelae: challenges for translational neuroprotective research. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016. Vol. 1378. No. 1. Pp. 5–16. <https://doi.org/10.1111/nyas.13148>
74. Attia M.F., Anton N., Wallyn J. et al. An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites. *J. Pharm. Pharmacol.* 2019. Vol. 71. No. 8. Pp. 1185–1198. <https://doi.org/10.1111/jphp.13098>
75. Galagudza M.M., Korolev D.V., Sonin D.L. et al. Targeted drug delivery into reversibly injured myocardium with silica nanoparticles: surface functionalization, natural biodistribution, and acute toxicity. *Int. J. Nanomed.* 2010. Vol. 5. Pp. 231–237. <https://doi.org/10.2147/ijn.s8719>
76. Vagena I.A., Malapani C., Gatou M.A. et al. Enhancement of EPR Effect for Passive Tumor Targeting: Current Status and Future Perspectives. *Appl. Sci.* 2025. Vol. 15. No. 6. 3189. <https://doi.org/10.3390/app15063189>
77. Yoo J., Park C., Yi G. et al. Active Targeting Strategies Using Biological Ligands for Nanoparticle Drug Delivery Systems. *Cancers.* 2019. Vol. 11. No. 5. 640. <https://doi.org/10.3390/cancers11050640>
78. Zhu L., Zhong Y., Wu S. et al. Cell membrane camouflaged biomimetic nanoparticles: focusing on tumor theranostics. *Mater. Today Bio.* 2022. Vol. 14. 100228. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100228>
79. Liu S., Zhang Y., Liu Y. et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction remodels tumour microenvironment to improve immunotherapeutic effect. *Br. J. Cancer.* 2023. Vol. 128. No. 5. Pp. 715–725. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02076-y>
80. Mi P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery, tumor imaging, therapy and theranostics. *Theranostics.* 2020. Vol. 10. No. 10. Pp. 4557–4588. <https://doi.org/10.7150/thno.38069>
81. Verma D.D., Hartner W.C., Levchenko T.S. et al. ATP-loaded liposomes effectively protect the myocardium in rabbits with an acute experimental myocardial infarction. *Pharm. Res.* 2005. Vol. 22. No. 12. Pp. 2115–2120. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-8354-x>
82. Takahama H., Minamino T., Asanuma H. et al. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. No. 8. Pp. 709–717. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.014>
83. Galagudza M.M., Korolev D.V., Postnov V.N. et al. Passive targeting of ischemic-reperfused myocardium with adenosine-loaded silica nanoparticles. *Int. J. Nanomed.* 2012. Vol. 7. Pp. 1671–1678. <https://doi.org/10.2147/IJN.S29511>
84. Ikeda G., Matoba T., Nakano Y. et al. Nanoparticle-Mediated Targeting of Cyclosporine A Enhances Cardioprotection Against Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. 20467. <https://doi.org/10.1038/srep20467>

85. Ishikita A., Matoba T., Ikeda G. et al. Nanoparticle-Mediated Delivery of Mitochondrial Division Inhibitor 1 to the Myocardium Protects the Heart from Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondria Outer Membrane Permeabilization: A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5. No. 7. e003872. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003872>
86. Zhang Y., Qian P., Zhou H. et al. Pharmacological Signatures of the Exenatide Nanoparticles Complex Against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Kidney Blood Press. Res.* 2018. Vol. 43. No. 4. Pp. 1273–1284. <https://doi.org/10.1159/000492409>
87. Yajima S., Miyagawa S., Fukushima S. et al. Prostacyclin analogue-loaded nanoparticles attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *JACC Basic Transl. Sci.* 2019. Vol. 4. No. 3. Pp. 318–331. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.12.006>
88. 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. Vol. 115. No. 2. Pp. 419–431. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy200>
89. Brusini R., Tran N.L.L., Cailleau C. et al. Assessment of Squalene-Adenosine Nanoparticles in Two Rodent Models of Cardiac Ischemia-Reperfusion. *Pharmaceutics.* 2023. Vol. 15. No. 7. 1790. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071790>
90. Sun X., Wang W., Dai J. et al. A long-term and slow-releasing hydrogen sulfide donor protects against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. No. 1. 3541. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03941-0>
91. Wang W., Liu H., Lu Y. et al. Controlled-releasing hydrogen sulfide donor based on dual-modal iron oxide nanoparticles protects myocardial tissue from ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Nanomed.* 2019. Vol. 14. Pp. 875–888. <https://doi.org/10.2147/IJN.S186225>
92. Wang Q., Xue X., Wang P. et al. Angiotensin 1 peptide-conjugated CdSe/ZnS quantum dots for cardiac-specific hydrogen sulfide targeted therapy in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Front. Pharmacol.* 2024. Vol. 15. 1435282. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1435282>
93. Yamada Y., Kobayashi H., Iwasa M. et al. Postinfarct active cardiac-targeted delivery of erythropoietin by liposomes with sialyl Lewis X repairs infarcted myocardium in rabbits. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. Vol. 304. No. 8. H1124–H1133. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00707.2012>
94. Yu J., Li W., Yu D. Atrial natriuretic peptide modified oleate adenosine prodrug lipid nanocarriers for the treatment of myocardial infarction: in vitro and in vivo evaluation. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018. Vol. 12. Pp. 1697–1706. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S166749>
95. Hou J., He H., Huang S. et al. A mitochondria-targeted nitric oxide donor triggered by superoxide radical to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury. *Chem. Commun.* 2019. Vol. 55. No. 9. Pp. 1205–1208. <https://doi.org/10.1039/C8CC07304J>

96. Zhang C.X., Cheng Y., Liu D.Z. et al. Mitochondria-targeted cyclosporin A delivery system to treat myocardial ischemia reperfusion injury of rats. *J. Nanobiotechnol.* 2019. Vol. 17. No. 1. 18. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0451-9>
97. Zhang X., Sun Y., Yang R. et al. An injectable mitochondria-targeted nanodrug loaded-hydrogel for restoring mitochondrial function and hierarchically attenuating oxidative stress to reduce myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials.* 2022. Vol. 287. 121656. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121656>
98. Xu L., Chen Y., Jin Q. et al. A novel ultrasound-responsive biomimetic nanoparticle for targeted delivery and controlled release of nitric oxide to attenuate myocardial ischemia reperfusion injury. *Small Struct.* 2023. Vol. 4. 2300004. <https://doi.org/10.1002/sstr.202300004>
99. Liu L., Yao Y., Liu Y. et al. Targeted H<sub>2</sub>S-Mediated Gas Therapy with pH-Sensitive Release Property for Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Platelet Membrane. *Biomater. Res.* 2024. Vol. 28. 0061. <https://doi.org/10.34133/bmr.0061>
100. Chen Y., Lin L., Xu L. et al. Platelet-mimicking nanoparticles loaded with diallyl trisulfide for mitigating myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2025. Vol. 248. 114460. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.114460>
101. Chen G., Yang L., Zhong L. et al. Delivery of hydrogen sulfide by ultrasound targeted microbubble destruction attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. 30643. <https://doi.org/10.1038/srep30643>
102. Johnson T.A., Stasko N.A., Matthews J.L. et al. Reduced ischemia/reperfusion injury via glutathione-initiated nitric oxide-releasing dendrimers. *Nitric Oxide.* 2010. Vol. 22. No. 1. Pp. 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.11.002>
103. Zhan Y., Zhao X., Liu R. et al. Alleviation of myocardial infarction by hydrogen sulfide-releasing nanoparticles: mechanisms and therapeutic effects. *J. Mater. Chem. B.* 2025. Vol. 13. No. 28. Pp. 8358–8367. <https://doi.org/10.1039/D5TB00672D>

## REFERENCES

1. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024; **403**(10440):2100–2132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2)
2. 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):355–366. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae049>
3. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L. et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur. Heart J.* 2017; **38**(41):3056–3065. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx515>

4. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(11):1121–1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071667>
5. Shlyakhto E.V., Petrishchev N.N., Galagudza M.M. et al. *Kardioprotektsiya: fundamental'nyye i klinicheskiye aspekty* [Cardioprotection: fundamental and clinical aspects]. St. Petersburg: NP-Print; 2013. (In Russ.)
6. Bell R.M., Yellon D.M. Ischaemic preconditioning of myocardium: a new paradigm for clinical cardioprotection? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994;38(5):381–387. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04371.x>
7. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124–1136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>
8. Shlyakhto E.V., Galagudza M.M., Syrenskii A.V. et al. Kardioprotektivnyye efekty fenomena ishemicheskogo postkonditsionirovaniya miokarda [Cardioprotective effects of the phenomenon of ischemic postconditioning of the myocardium]. *Kardiologiya.* 2005;45(7):44–48. (In Russ.)
9. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993;87(3):893–899. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.3.893>
10. Bautin A.E., Galagudza M.M., Datsenko S.V. et al. Vliyaniye distantnogo ishemicheskogo prekonditsionirovaniya na techeniye perioperatsionnogo perioda pri izolirovannom protezirovanii aortal'nogo klapana [Effect of remote ischemic preconditioning on the course of the perioperative period in isolated aortic valve replacement]. *Klinicheskaya anesteziologiya.* 2014;3:11–17. (In Russ.)
11. Heusch G., Gersh B.J. ERICCA and RIPHeart: two nails in the coffin for cardioprotection by remote ischemic conditioning? Probably not! *Eur. Heart J.* 2016;37(2):200–202. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv606>
12. Petrishchev N.N., Shlyakhto E.V., Vlasov T.D. et al. Ishemicheskaya adaptatsiya miokarda: patofiziologicheskiye mekhanizmy i vozmozhnyye perspektivy prakticheskogo primeneniya (obzor literatury) [Myocardial ischemic preconditioning: pathophysiological mechanisms and prospects of clinical application (a literature review)]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal. im. I.M. Sechenova.* 2001;87(5):688–705. (In Russ.)
13. Galagudza M.M., Blokhin I.O., Shmonin A.A., Mischenko K.A. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2008;8(1):47–65. <https://doi.org/10.2174/187152908783884966>
14. Roth S., Torregroza C., Feige K. et al. Pharmacological Conditioning of the Heart: An Update on Experimental Developments and Clinical Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2519. <https://doi.org/10.3390/ijms22052519>
15. Khan H., Kashyap A., Kaur A., Singh T.G. Pharmacological postconditioning: a molecular aspect in ischemic injury. *J. Pharm. Pharmacol.* 2020;72(11):1513–1527. <https://doi.org/10.1111/jphp.13336>
16. Heusch G. Critical Issues for the Translation of Cardioprotection. *Circ. Res.* 2017;120(9):1477–1486. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310820>

17. 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>
18. Pagliaro P., Weber N.C., Femminò S. et al. Gasotransmitters and noble gases in cardioprotection: unraveling molecular pathways for future therapeutic strategies. *Basic Res. Cardiol*. 2024;**119**(4):509–544. <https://doi.org/10.1007/s00395-024-01061-1>
19. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol. Ther*. 2007;**116**(2):173–191. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.06.005>
20. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res*. 2015;**116**(4):674–699. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
21. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Cardioprotective growth factors. *Cardiovasc. Res*. 2009;**83**(2):179–194. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp062>
22. Rossello X., Yellon D.M. The RISK pathway and beyond. *Basic Res. Cardiol*. 2017;**113**(1):2. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0662-x>
23. Lecour S., Suleman N., Deuchar G.A. et al. Pharmacological preconditioning with tumor necrosis factor- $\alpha$  activates signal transducer and activator of transcription-3 at reperfusion without involving classic prosurvival kinases (Akt and extracellular signal-regulated kinase). *Circulation*. 2005;**112**(25):3911–3918. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.581058>
24. Hadebe N., Cour M., Lecour S. The SAFE pathway for cardioprotection: is this a promising target? *Basic Res. Cardiol*. 2018;**113**(2):9. <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0670-5>
25. Ren B., Shen Y., Shao H. et al. Brain natriuretic peptide limits myocardial infarct size dependent of nitric oxide synthase in rats. *Clin. Chim. Acta*. 2007;**377**(1–2):83–87. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.08.027>
26. Costa A.D., Garlid K.D., West I.C. et al. Protein kinase G transmits the cardioprotective signal from cytosol to mitochondria. *Circ. Res*. 2005;**97**(4):329–336. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000178451.08719.5b>
27. Miyawaki H., Zhou X., Ashraf M. Calcium preconditioning elicits strong protection against ischemic injury via protein kinase C signaling pathway. *Circ. Res*. 1996;**79**(1):137–146. <https://doi.org/10.1161/01.res.79.1.137>
28. Tullio F., Angotti C., Perrelli M.G. et al. Redox balance and cardioprotection. *Basic Res. Cardiol*. 2013;**108**(6):392. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0392-7>
29. Dhalla N.S., Ostadal P., Tappia P.S. Involvement of oxidative stress and antioxidants in modification of cardiac dysfunction due to ischemia-reperfusion injury. *Antioxidants*. 2025;**14**(3):340. <https://doi.org/10.3390/antiox14030340>
30. Petrishchev N.N., Shlyakhto E.V., Tsyrlin V.A. et al. The role of oxygen free radicals in the mechanisms of local and distant ischemic preconditioning of the myocardium. *Vestn. RAMN*. 2006;**(8)**:10–15. (In Russ.)
31. Galagudza M.M., Sonin D.L., Vlasov T.D. et al. Remote vs. local ischaemic preconditioning in the rat heart: infarct limitation, suppression of ischaemic arrhythmia and the role of reactive oxygen species. *Int. J. Exp. Pathol*. 2016;**97**(1):66–74. <https://doi.org/10.1111/iepp.12170>

32. Post H., Schulz R., Behrends M. et al. No involvement of endogenous nitric oxide in classical ischemic preconditioning in swine. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000;**32**(5):725–733. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1117>
33. Rassaf T., Totzeck M., Hendgen-Cotta U.B. et al. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Circ. Res.* 2014;**114**(10):1601–1610. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303822>
34. Schulz R., Kelm M., Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 2004;**61**(3):402–413. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.09.019>
35. Ohtani H., Katoh H., Tanaka T. et al. Effects of nitric oxide on mitochondrial permeability transition pore and thiol-mediated responses in cardiac myocytes. *Nitric Oxide.* 2012;**26**(2):95–101. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.12.007>
36. Ljubkovic M., Shi Y., Cheng Q. et al. Cardiac mitochondrial ATP-sensitive potassium channel is activated by nitric oxide in vitro. *FEBS Lett.* 2007;**581**(22):4255–4259. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.07.071>
37. Huang Y.E., Tang Z.H., Xie W. et al. Endogenous hydrogen sulfide mediates the cardioprotection induced by ischemic postconditioning in the early reperfusion phase. *Exp. Ther. Med.* 2012;**4**(6):1117–1123. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.733>
38. Lambert J.P., Nicholson C.K., Amin H. et al. Hydrogen sulfide provides cardioprotection against myocardial/ischemia reperfusion injury in the diabetic state through the activation of the RISK pathway. *Med. Gas Res.* 2014;**4**(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13618-014-0020-0>
39. Hu Q., Lukesh J.C. III. H<sub>2</sub>S donors with cytoprotective effects in models of MI/R injury and chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Antioxidants.* 2023;**12**(3):650. <https://doi.org/10.3390/antiox12030650>
40. Andreadou I., Iliodromitis E.K., Baxter G.F. et al. Interaction of cardiovascular non-modifiable risk factors, comorbidities and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by pharmacological treatments and ischemic conditioning. *Pharmacol. Rev.* 2023;**75**(1):159–216. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000348>
41. Yu L., Li B., Zhang M., Jin Z. et al. Melatonin reduces PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4-mediated endoplasmic reticulum stress during myocardial ischemia-reperfusion injury: role of RISK and SAFE pathways interaction. *Apoptosis.* 2016;**21**(7):809–824. <https://doi.org/10.1007/s10495-016-1246-1>
42. Suleman N., Somers S., Smith R. et al. Dual activation of STAT-3 and Akt is required during the trigger phase of ischaemic preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 2008;**79**(1):127–133. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn067>
43. Schulman D., Latchman D.S., Yellon D.M. Urocortin protects the heart from reperfusion injury via upregulation of p42/p44 MAPK signaling pathway. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002;**283**(4):H1481–H1488. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01089.2001>
44. Bell R.M., Yellon D.M. Bradykinin limits infarction when administered as an adjunct to reperfusion in mouse heart: the role of PI3K, Akt and eNOS. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003;**35**(2):185–193. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(02\)00310-3](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(02)00310-3)

45. Yellon D.M., Beikoghli Kalkhoran S., Davidson S.M. The RISK pathway leading to mitochondria and cardioprotection: how everything started. *Basic Res. Cardiol.* 2023;**118**(1):22. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-00992-5>
46. Hausenloy D.J., Tsang A., Mocanu M.M. et al. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;**288**(2):H971–H976. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00374.2004>
47. Bernardi P., Gerle C., Halestrap A.P. 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>
48. Hausenloy D.J., Mocanu M.M., Yellon D.M. Cross-talk between the survival kinases during early reperfusion: its contribution to ischemic preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 2004;**63**(2):305–312. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.04.011>
49. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.H. et al. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004;**113**(11):1535–1549. <https://doi.org/10.1172/JCI19906>
50. Zhai P., Sciarretta S., Galeotti J. et al. Differential roles of GSK-3 $\beta$  during myocardial ischemia and ischemia/reperfusion. *Circ. Res.* 2011;**109**(5):502–511. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.249532>
51. Michell B.J., Chen Z.P., Tiganis T. et al. Coordinated control of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation by protein kinase C and the cAMP-dependent protein kinase. *J. Biol. Chem.* 2001;**276**(21):17625–17628. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100122200>
52. Yang C., Talukder M.A., Varadharaj S. et al. Early ischaemic preconditioning requires Akt- and PKA-mediated activation of eNOS via serine1176 phosphorylation. *Cardiovasc. Res.* 2013;**97**(1):33–43. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs287>
53. Penna C., Mancardi D., Rastaldo R. et al. Intermittent activation of bradykinin B2 receptors and mitochondrial KATP channels trigger cardiac postconditioning through redox signaling. *Cardiovasc. Res.* 2007;**75**(1):168–177. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.03.001>
54. Inverte J., García-Dorado D. The cGMP/PKG pathway as a common mediator of cardioprotection: translatability and mechanism. *Br. J. Pharmacol.* 2015;**172**(8):1996–2009. <https://doi.org/10.1111/bph.12959>
55. Ytrehus K., Liu Y., Downey J.M. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am. J. Physiol.* 1994;**266**(3):H1145–H1152. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.266.3.H1145>
56. Tong H., Chen W., Steenbergen C. et al. Ischemic preconditioning activates phosphatidylinositol-3-kinase upstream of protein kinase C. *Circ. Res.* 2000;**87**(4):309–315. <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.4.309>
57. Ohnuma Y., Miura T., Miki T. et al. Opening of mitochondrial KATP channel occurs downstream of PKC- $\epsilon$  activation in the mechanism of preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002;**283**(1):H440–H447. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00434.2001>

58. Yamamura K., Steenbergen C., Murphy E. Protein kinase C and preconditioning: role of the sarcoplasmic reticulum. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;**289**(6):H2484–H2490. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00590.2005>
59. Lecour S. Activation of the protective Survivor Activating Factor Enhancement (SAFE) pathway against reperfusion injury: Does it go beyond the RISK pathway? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009;**47**(1):32–40. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.03.019>
60. Szczepanek K., Xu A., Hu Y. et al. Cardioprotective function of mitochondrial-targeted and transcriptionally inactive STAT3 against ischemia and reperfusion injury. *Basic Res. Cardiol.* 2015;**110**(6):53. <https://doi.org/10.1007/s00395-015-0509-2>
61. Moh A., Zhang W., Yu S. et al. STAT3 sensitizes insulin signaling by negatively regulating glycogen synthase kinase-3  $\beta$ . *Diabetes.* 2008;**57**(5):1227–1235. <https://doi.org/10.2337/db06-1582>
62. Boengler K., Hilfiker-Kleiner D., Heusch G. et al. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 2010;**105**(6):771–785. <https://doi.org/10.1007/s00395-010-0124-1>
63. Ghosh S., Standen N.B., Galiñanes M. Evidence for mitochondrial KATP channels as effectors of human myocardial preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 2000;**45**(4):934–940. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00407-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00407-1)
64. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K<sup>+</sup> channels and their role in cardioprotection. *Circ. Res.* 2004;**94**(4):420–432. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000117583.66950.43>
65. Yamada M. Mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, protectors of the heart. *J. Physiol.* 2010;**588**(2):283–286. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.179028>
66. Suzuki M., Sasaki N., Miki T. et al. Role of sarcolemmal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. *J. Clin. Invest.* 2002;**109**(4):509–516. <https://doi.org/10.1172/JC114270>
67. Murphy E., Eisner D.A. How does mitochondrial Ca<sup>2+</sup> change during ischemia and reperfusion? Implications for activation of the permeability transition pore. *J. Gen. Physiol.* 2025;**157**(1):e202313520. <https://doi.org/10.1085/jgp.202313520>
68. Hausenloy D., Wynne A., Duchon M. et al. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning-induced protection. *Circulation.* 2004;**109**(14):1714–1717. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000126294.81407.7D>
69. Tsubulnikov S.Y., Maslov L.N., Tsepokina A.V. et al. Problema konechnogo effektora ishemičeskogo pre Konditsionirovaniya serdtsa [Problem of end effector of ischemic preconditioning of the heart]. *Rossiyskiy fiziologičeskij zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2016;**102**(4):421–435. (In Russ.)
70. Ferdinandy P., Andreadou I., Baxter G.F. et al. Interaction of cardiovascular non-modifiable risk factors, comorbidities and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by pharmacological treatments and ischemic conditioning. *Pharmacol. Rev.* 2023;**75**(1):159–216. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000348>
71. Nieri P., Martinotti E., Calderone V. et al. Adenosine-mediated hypotension in in vivo guinea-pig: receptors involved and role of NO. *Br. J. Pharmacol.* 2001;**134**(4):745–752. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704301>

72. Liddicoat A.M., Lavelle E.C. Modulation of innate immunity by cyclosporine A. *Bi-ochem. Pharmacol.* 2019;**163**:472–480. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.022>
73. Rumbeiha W., Whitley E., Anantharam P. et al. Acute hydrogen sulfide-induced neuropathology and neurological sequelae: challenges for translational neuroprotective research. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016;**1378**(1):5–16. <https://doi.org/10.1111/nyas.13148>
74. Attia M.F., Anton N., Wallyn J. et al. An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites. *J. Pharm. Pharmacol.* 2019;**71**(8):1185–1198. <https://doi.org/10.1111/jphpp.13098>
75. Galagudza M.M., Korolev D.V., Sonin D.L. et al. Targeted drug delivery into reversibly injured myocardium with silica nanoparticles: surface functionalization, natural biodistribution, and acute toxicity. *Int. J. Nanomed.* 2010;**5**:231–237. <https://doi.org/10.2147/ijn.s8719>
76. Vagena I.A., Malapani C., Gatou M.A. et al. Enhancement of EPR Effect for Passive Tumor Targeting: Current Status and Future Perspectives. *Appl. Sci.* 2025;**15**(6):3189. <https://doi.org/10.3390/app15063189>
77. Yoo J., Park C., Yi G. et al. Active Targeting Strategies Using Biological Ligands for Nanoparticle Drug Delivery Systems. *Cancers.* 2019;**11**(5):640. <https://doi.org/10.3390/cancers11050640>
78. Zhu L., Zhong Y., Wu S. et al. Cell membrane camouflaged biomimetic nanoparticles: focusing on tumor theranostics. *Mater. Today Bio.* 2022;**14**:100228. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100228>
79. Liu S., Zhang Y., Liu Y. et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction remodels tumour microenvironment to improve immunotherapeutic effect. *Br. J. Cancer.* 2023;**128**(5):715–725. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02076-y>
80. Mi P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery, tumor imaging, therapy and theranostics. *Theranostics.* 2020;**10**(10):4557–4588. <https://doi.org/10.7150/thno.38069>
81. Verma D.D., Hartner W.C., Levchenko T.S. et al. ATP-loaded liposomes effectively protect the myocardium in rabbits with an acute experimental myocardial infarction. *Pharm. Res.* 2005;**22**(12):2115–2120. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-8354-x>
82. Takahama H., Minamino T., Asanuma H. et al. Prolonged targeting of ischemic/reper-fused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;**53**(8):709–717. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.014>
83. Galagudza M.M., Korolev D.V., Postnov V.N. et al. Passive targeting of ischemic-reper-fused myocardium with adenosine-loaded silica nanoparticles. *Int. J. Nanomed.* 2012;**7**:1671–1678. <https://doi.org/10.2147/IJN.S29511>
84. Ikeda G., Matoba T., Nakano Y. et al. Nanoparticle-Mediated Targeting of Cyclosporine A Enhances Cardioprotection Against Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening. *Sci. Rep.* 2016;**6**:20467. <https://doi.org/10.1038/srep20467>
85. Ishikita A., Matoba T., Ikeda G. et al. Nanoparticle-Mediated Delivery of Mitochondrial Division Inhibitor 1 to the Myocardium Protects the Heart from Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondria Outer Membrane Permeabilization: A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;**5**(7):e003872. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003872>

86. Zhang Y., Qian P., Zhou H. et al. Pharmacological Signatures of the Exenatide Nanoparticles Complex Against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Kidney Blood Press Res.* 2018;**43**(4):1273–1284. <https://doi.org/10.1159/000492409>
87. 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):318–331. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.12.006>
88. 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):419–431. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy200>
89. Brusini R., Tran N.L.L., Cailleau C. et al. Assessment of Squalene-Adenosine Nanoparticles in Two Rodent Models of Cardiac Ischemia-Reperfusion. *Pharmaceutics.* 2023;**15**(7):1790. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071790>
90. Sun X., Wang W., Dai J. et al. A long-term and slow-releasing hydrogen sulfide donor protects against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Sci. Rep.* 2017;**7**(1):3541. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03941-0>
91. Wang W., Liu H., Lu Y. et al. Controlled-releasing hydrogen sulfide donor based on dual-modal iron oxide nanoparticles protects myocardial tissue from ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Nanomed.* 2019;**14**:875–888. <https://doi.org/10.2147/IJN.S186225>
92. Wang Q., Xue X., Wang P. et al. Angiotensin 1 peptide-conjugated CdSe/ZnS quantum dots for cardiac-specific hydrogen sulfide targeted therapy in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Front. Pharmacol.* 2024;**15**:1435282. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1435282>
93. Yamada Y., Kobayashi H., Iwasa M. et al. Postinfarct active cardiac-targeted delivery of erythropoietin by liposomes with sialyl Lewis X repairs infarcted myocardium in rabbits. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013;**304**(8):H1124–H1133. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00707.2012>
94. Yu J., Li W., Yu D. Atrial natriuretic peptide modified oleate adenosine prodrug lipid nanocarriers for the treatment of myocardial infarction: in vitro and in vivo evaluation. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018;**12**:1697–1706. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S166749>
95. Hou J., He H., Huang S. et al. A mitochondria-targeted nitric oxide donor triggered by superoxide radical to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury. *Chem. Commun.* 2019;**55**(9):1205–1208. <https://doi.org/10.1039/C8CC07304J>
96. Zhang C.X., Cheng Y., Liu D.Z. et al. Mitochondria-targeted cyclosporin A delivery system to treat myocardial ischemia reperfusion injury of rats. *J. Nanobiotechnol.* 2019;**17**(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0451-9>
97. Zhang X., Sun Y., Yang R. et al. An injectable mitochondria-targeted nanodrug loaded-hydrogel for restoring mitochondrial function and hierarchically attenuating oxidative stress to reduce myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials.* 2022;**287**:121656. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121656>
98. Xu L., Chen Y., Jin Q. et al. A novel ultrasound-responsive biomimetic nanoparticle for targeted delivery and controlled release of nitric oxide to attenuate myocardial ischemia reperfusion injury. *Small Struct.* 2023;**4**:2300004. <https://doi.org/10.1002/ssstr.202300004>

99. Liu L., Yao Y., Liu Y. et al. Targeted H<sub>2</sub>S-Mediated Gas Therapy with pH-Sensitive Release Property for Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Platelet Membrane. *Biomater. Res.* 2024;**28**:0061. <https://doi.org/10.34133/bmr.0061>
100. Chen Y., Lin L., Xu L. et al. Platelet-mimicking nanoparticles loaded with diallyl trisulfide for mitigating myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Colloids Surf. B: Biointerfaces.* 2025;**248**:114460. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.114460>
101. Chen G., Yang L., Zhong L. et al. Delivery of hydrogen sulfide by ultrasound targeted microbubble destruction attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Sci. Rep.* 2016;**6**:30643. <https://doi.org/10.1038/srep30643>
102. Johnson T.A., Stasko N.A., Matthews J.L. et al. Reduced ischemia/reperfusion injury via glutathione-initiated nitric oxide-releasing dendrimers. *Nitric Oxide.* 2010;**22**(1):30–36. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.11.002>
103. Zhan Y., Zhao X., Liu R. et al. Alleviation of myocardial infarction by hydrogen sulfide-releasing nanoparticles: mechanisms and therapeutic effects. *J. Mater. Chem. B.* 2025;**13**(28):8358–8367. <https://doi.org/10.1039/D5TB00672D>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боршев Юрий Юрьевич – к.б.н., заведующий Научно-исследовательским отделом физиологической микроэндоэкологии Института экспериментальной медицины ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; научный сотрудник Лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова”, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: niscon@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3096-9747>

Сонин Дмитрий Леонидович – к.м.н., заведующий Научно-исследовательским отделом микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: sonin\_dl@almazovcentre.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1705-7217>

Минасян Саркис Минасович – к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: carkis@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6382-5286>

Галагудза Михаил Михайлович – д.м.н., чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО “ПСПбГМУ им. И.П. Павлова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; главный научный сотрудник Института аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

## AUTHOR INFORMATION

Borshhev, Jurij J. – Cand. Sc. (Biology), Head of the Physiological Microendoeology Research Department of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; Research Associate at the Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology of the Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: niscon@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3096-9747>

Sonin, Dmitrij L. – Cand. Sc. (Medicine), Head of the Research Department of Myocardial Microcirculation and Metabolism, Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: sonin\_dl@almazovcentre.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1705-7217>

Minasjan, Sarkis M. – Cand. Sc. (Medicine), Senior Research Officer at the Research Department of Myocardial Microcirculation and Metabolism, Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: carkis@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6382-5286>

Galagudza, Mikhail M. – Ph.D. (Medicine), Corresponding Member of the RAS, Director of the Institute of Experimental Medicine of the Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; Professor at the Department of Pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Senior Research Associate at the Institute for Analytical Instrumentation of the RAS, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

Поступила в редакцию 09.09.2025  
После доработки 17.10.2025  
Принята к публикации 18.10.2025

Received September 9, 2025  
Revised October 10, 2025  
Accepted October 10, 2025