

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Киденко В.А.¹, Метова М.М.¹, Габриелян Е.Ю.¹, Трусов Ю.А.², Мелихова А.Д.¹, Муслимова Е.П.³,
Седьмова Я.В.², Хабибуллина К.Р.³, Маликова Е.В.¹, Валиуллина Л.А.³, Багаутдинова Д.Д.³,
Петракова А.В.¹, Терехина К.С.³

НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Самара, Россия

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Инфаркт миокарда (ИМ) является ведущей причиной смерти во всем мире. Потеря кардиомиоцитов в результате повреждений, таких как ИМ, часто приводит к фиброзу рубцеванию и угнетению сердечной функции. Использование систем адресной доставки лекарств всегда необходимо, поскольку они обеспечивают уникальные преимущества для повышения эффективности и снижения нежелательных эффектов. Наночастицы (НЧ) являются наиболее распространенными средствами доставки терапевтических агентов к ткани-мишени. НЧ для доставки лекарственных средств могут состоять из различных наноматериалов и структур, включая липиды, полимеры, дендримеры, углеродные нанотрубки и металлические наночастицы. Нами были рассмотрены подходы к кардиоспецифической доставке терапевтических средств на основе НЧ для лечения ишемической болезни сердца в доклинических и клинических исследованиях. Доставка лекарственных веществ на основе НЧ обладает потенциалом для специфического нацеливания на ткани и клетки, а также для пролонгированного высвобождения множества терапевтических агентов. Однако применение НЧ в терапии сердечно-сосудистых заболеваний относительно ограничено по сравнению с другими областями, такими как онкология и неврология. Одним из основных препятствий является отсутствие специфичности в современных системах нацеливания на сердце. Будущие исследования необходимы для выявления специфических лигандов/рецепторов в кардиомиоцитах и разработки новых НЧ с высокой аффинностью и специфичностью.

Ключевые слова: наночастицы; адресная доставка; кардиология; молекулярная биология; инфаркт миокарда; ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Киденко В.А., Метова М.М., Габриелян Е.Ю., Трусов Ю.А., Мелихова А.Д., Муслимова Е.П., Седьмова Я.В., Хабибуллина К.Р., Маликова Е.В., Валиуллина Л.А., Багаутдинова Д.Д., Петракова А.В., Терехина К.С. Наночастицы для адресной доставки лекарственных средств в современной кардиологии. *Клиническая медицина*. 2023; 101(9–10):454–466. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-454-466>

Для корреспонденции: Киденко Виктория Александровна — e-mail: sagidullin12@bk.ru

Kidenko V.A.¹, Metova M.M.¹, Gabrielyan E.Yu.¹, Trusov Yu.A.², Melikhova A.D.¹, Muslimova E.P.³,
Sedmovaya Ya.V.², Khabibullina K.R.³, Malikova E.V.¹, Valiullina L.A.³, Bagautdinova D.D.³,
Petrakova A.V.¹, Terekhina K.S.³

NANOPARTICLES FOR TARGETED DRUG DELIVERY IN MODERN CARDIOLOGY

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russia

²Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 443099, Samara, Russia

³Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 450008, Ufa, Russia

Myocardial infarction (MI) is the leading cause of death worldwide. The loss of cardiomyocytes resulting from injuries such as acute MI often leads to fibrotic scarring and depressed cardiac function. The use of targeted drug delivery systems is always necessary as they provide unique advantages for increasing efficacy and reducing undesirable effects. Nanoparticles (NPs) are the most common means of delivering therapeutic agents to target tissues. NPs for drug delivery can be composed of various nanomaterials and structures, including lipids, polymers, dendrimers, carbon nanotubes, and metal nanoparticles. We have reviewed approaches to cardio-specific drug delivery based on NPs for the treatment of ischemic heart disease in preclinical and clinical studies. Drug delivery based on NPs has the potential for specific targeting of tissues and cells, as well as for prolonged release of multiple therapeutic agents. However, the use of NPs in the therapy of cardiovascular diseases is relatively limited compared to other areas such as oncology and neurology. One of the main obstacles is the lack of specificity in current targeting systems for the heart. Future research is needed to identify specific ligands/receptors in cardiomyocytes and develop new NPs with high affinity and specificity.

Key words: nanoparticles; targeted delivery; cardiology; molecular biology; myocardial infarction; ischemic heart disease.

For citation: Kidenko V.A., Metova M.M., Gabrielyan E.Yu., Trusov Yu.A., Melikhova A.D., Muslimova E.P., Sedmovaya Ya.V., Khabibullina K.R., Malikova E.V., Valiullina L.A., Bagautdinova D.D., Petrakova A.V., Terekhina K.S. Nanoparticles for targeted drug delivery in modern cardiology. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):454–466.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-454-466>

For correspondence: Victoria A. Kidenko — e-mail: sagidullin12@bk.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Инфаркт миокарда (ИМ) является ведущей причиной смерти во всем мире. Потеря кардиомиоцитов в результате повреждений, таких как острый ИМ, часто приводит к фиброзу рубцеванию и угнетению сердечной функции. В последнее время наблюдается активная разработка новых методов лечения, направленных на восстановление поврежденного миокарда, включая клеточную терапию [1], генную инженерию [2], а также новые препараты с противовоспалительным [3] и проангиогенным действием [4]. Несмотря на эти обнадеживающие открытия, системное введение терапевтических средств часто приводит к развитию побочных эффектов в результате распределения по всему телу. Адресная доставка терапевтических агентов к сердцу является предметом активных научных исследований в области кардиологии [5, 6]. В настоящее время подходы к кардиоспецифической доставке лекарственных средств включают интракоронарное [7, 8], перикардальное [9], эпикардальное [10, 11] и интрамиокардальное введение [12], а также доставку на основе имплантируемых устройств [13, 14]. Хотя эти подходы увеличивают локальное распределение и концентрацию терапевтических агентов в сердце, их применение часто требует проведения инвазивных процедур.

Использование систем адресной доставки лекарств всегда необходимо, поскольку они обеспечивают уникальные преимущества для повышения эффективности и снижения нецелевых эффектов. Наночастицы (НЧ) являются наиболее распространенными средствами доставки терапевтических агентов к ткани-мишени. НЧ для доставки лекарственных средств могут состоять из различных наноматериалов и структур, включая липиды, полимеры, дендримеры, углеродные нанотрубки и металлические наночастицы [15, 16]. НЧ привлекли большое внимание в области сердечно-сосудистых заболеваний благодаря их уникальным биологическим свойствам и биосовместимости. По сравнению с другими векторами наноматериалы обладают уникальными свойствами, включая контролируемое и замедленное высвобождение, сниженную деградацию лекарств, отсутствие системных побочных эффектов и высокую эффективность *in vivo* [17]. Кроме того, благодаря малым размерам (1–100 нм) НЧ могут преодолевать клеточные мембраны и доставлять терапевтические материалы во внутриклеточные компартменты [15]. Также поверхность НЧ можно модифицировать, чтобы увеличить их сродство к специфическим поверхностям клетки [18, 19]. Разработка систем адресной доставки НЧ позволяет одновременно доставлять несколько препаратов, включая небольшие молекулы, нуклеиновые кислоты, пептиды и т.д., к определенным органам или клеткам [20]. Недавние исследования показали, что терапевтические НЧ снижают постинфарктное повреждение миокарда [21–24]. В настоящем исследовании мы представили последние публикации, касающиеся систем доставки лекарственных средств на основе НЧ, и обобщили их применение в доклинических и клинических исследованиях в терапии ишемической болезни сердца. Авторами был проведен электронный

поиск публикаций в базе данных PubMed по следующим ключевым словам: «cardiac» AND «targeted delivery» AND «myocardial» AND «ischemia» AND «nanomaterial» OR «nanoparticles». Для обзора выбраны результаты исследований, опубликованные в период с 2010 по 2022 г.

Типы наноносителей лекарственных средств

НЧ обычно определяют как частицы диаметром менее 100 нанометров (нм), которые используются в диагностических или терапевтических целях [25]. Частицы размером менее 10 нм или более 200 нм будут быстро фильтроваться почками и накапливаться в печени и селезенке после попадания в кровоток [26]. Свойства НЧ, такие как размер, липофильность и поверхностный заряд, являются определяющими факторами для адресной доставки [27]. Наряду с достижениями в области биоинженерии появились новые материалы и методы синтеза НЧ.

По материалам НЧ можно разделить на органические, неорганические или гибридные [15]. К первым относятся белки [28], углеводы [29], липиды [30], полимеры [31] и другие органические соединения [32]. Среди органических НЧ липосома является первой частицей, одобренной FDA для доставки лекарств благодаря высокой биосовместимости [33, 34]. Полиэфир PLGA, который представляет собой сополимер полимолочной (PLA) и полигликолевой кислоты, — еще один одобренный FDA носитель для доставки лекарств [35]. К неорганическим НЧ относятся частицы на основе углерода, такие как углеродные нанотрубки [36], бакиболы [37], графен [38] и металлические частицы, состоящие из золота [39], серебра [40] или оксида железа [41]. Благодаря своим физическим, электрическим, магнитным и оптическим свойствам неорганические НЧ обладают уникальными преимуществами в приспособлении к конкретным функциям клеток или органов-мишеней [42]. Более того, множество гибридных НЧ, которые сочетают в себе преимущества органических и неорганических частиц, могут увеличить время высвобождения, а также повысить специфичность и эффективность лекарств [43]. Например, слияние липосом и магнитных НЧ приводит к образованию магнитолипосом (МЛ) [44], дезоксирибозимных функционализированных НЧ [45] и молекулярно-органических/неорганических гибридных полых мезопористых органосиликатных НЧ (HMON — hollow mesoporous organosilica nanoparticles) [46]. Поскольку область кардиоспецифических НЧ быстро развивается, все три типа частиц были использованы для разработки системы доставки лекарств, нацеленных на сердце [26].

Стратегии адресной доставки лекарственных средств

Стратегии адресной доставки на основе НЧ можно условно разделить на два класса, а именно: пассивный таргетинг и активный таргетинг. Пассивный таргетинг основан на физико-химических свойствах клеток и микроокружения при определенных обстоятельствах. Например, высвобождение цитокинов из поврежденных тканей увеличивает локальную проницаемость сосудов

и воспалительные реакции, что приводит к эффекту повышенной проницаемости и удержания (ЭПР) [47]. Недавние исследования показали, что НЧ могут быть доставлены в миокард с помощью эффекта ЭПР в сердце после перенесенного ИМ [48–50]. Однако проницаемость сосудов нормализуется в течение нескольких дней [51], что указывает на то, что эффект ЭПР не обеспечивает долгосрочного варианта пассивного таргетинга НЧ в поврежденный миокард. Альтернативно пассивный таргетинг может осуществляться за счет способности НЧ ковалентно связываться с клетками крови после модификации поверхности [52], которая позволяет НЧ связываться со специфическими клетками в периферической крови и перемещаться к сердцу [53, 54]. В отличие от пассивного таргетинга, для активного используются клеточно-специфические лиганды, которые обеспечивают специфическое и высокоэффективное связывание

с поверхностными рецепторами/транспортёрами кардиомиоцитов или других клеток сердца [55, 56]. Например, НЧ могут конъюгировать с поверхностными белками кардиомиоцитов, специфическими антителами, малыми пептидами или цитокинами, которые служат биомаркерами ИМ [57, 58].

Типоспецифический клеточный таргетинг

В постинфарктном ремоделировании левого желудочка участвуют различные типы клеток: кардиомиоциты, фибробласты, воспалительные клетки и др. [59]. Соответственно, специфическая для сердца доставка лекарственного средства может быть достигнута путем нацеливания на эти клетки. В данном разделе мы рассмотрим исследования, посвященные кардиоспецифической адресной доставке, классифицируя их по различным клеткам-мишеням и сайтам.

Исследования, посвященные кардиоспецифической адресной доставке лекарственных агентов

Мишень/Рецептор	Наноноситель	Терапевтический агент	Животная модель	Исходы	Источник
Кардиомиоциты/рецептор ангиотензина II 1-го типа	АТ1-ПЭГилированный дендриграфтполи-L-лизин НЧ	Антисмысловый олигонуклеотид против miR-1	Мыши C57BL/6, модель ИМ	Снижение апоптоза кардиомиоцитов и размера инфаркта	Xue X. и соавт. [65]
Кардиомиоциты/васкулярная молекула клеточной адгезии 1 (VCAM-1)	Ядро полидофамин и НЧ оболочки мембраны макрофага	Мембранная оболочка макрофагов	Крысы Sprague-Dawley, модель ишемия-реперфузия	Снижение окисления и пироптоза в кардиомиоцитах	Wei Y. и соавт. [72]
Кардиомиоциты/антиген CD63 экзосом или поверхностные маркеры легкой цепи миозина на кардиомиоцитах	Ядро Fe ₃ O ₄ с оболочкой из кремнезема, с НЧ полиэтиленгликоля	CD63-экспрессирующие экзосомы	Кролики и крысы, модель ИМ	Уменьшение размера инфаркта и сохранение фракции выброса левого желудочка и ангиогенеза	Liu S. и соавт. [76]
Эндокард/предсердные рецепторы натрийуретического пептида	ПЭГилированные НЧ пористого кремния	Предсердный натрийуретический пептид	Крысы Wister, модель ишемии миокарда	Ослабленная гипертрофическая передача сигналов в эндокарде	Ferreira M.P.A. и соавт. [77]
Сосудистый эндотелий	НЧ мембраны тромбоцитов	Азелат поли(5,5-диметил-4,6-дифторпропиленгликоля) и циклоспорин	Мыши Kunming, модель ишемия-реперфузия	Уменьшение воспаления, активных форм кислорода и фиброза миокарда, улучшение ремоделирования левого желудочка	Li F. и соавт. [81]
Сосудистый эндотелий	Мембранные везикулы тромбоцитов	Карведилол	Крысы Sprague-Dawley, модель ишемия-реперфузия	Снижение апоптоза кардиомиоцитов и размера инфаркта, а также сохранение сердечной функции	Zhou T. и соавт. [82]
Покрываемые коллагеном поверхности и аорта, лишенная эндотелия	Нановезикулы тромбоцитов	Кардиосферные стволовые клетки сердца	Крысы Wistar-Kyoto и взрослые сельскохозяйственные свиньи, модель ишемия-реперфузия	Увеличение удержания в сердце и уменьшения размера инфаркта	Tang J. и соавт. [83]
Циркулирующие моноциты	PLGA НЧ	Ирбесартан	Мыши C57BL/6, модель ишемия-реперфузия	Уменьшение размера инфаркта и снижение ремоделирования желудочков	Nakano Y. и соавт. [86]
Циркулирующие моноциты	PLGA НЧ	Пиоглитазон	Мыши C57BL/6 и китайские минисвиньи Bama, модель ишемия-реперфузия и модель ИМ	Уменьшение воспаления	Tokutome M. и соавт. [87]

Примечание: НЧ — наночастицы; PLGA — сополимер полимолочной и полигликолевой кислоты; ИМ — инфаркт миокарда.

Кардиомиоциты

Кардиомиоциты в сердце взрослых млекопитающих никогда не вступают повторно в клеточный цикл и выполняют свои функции до гибели, соответственно их способность регенерировать миокард после повреждений минимальна. Таким образом, спасение ишемизированного миокарда является важной стратегией лечения ИМ [60, 61]. В мембране кардиомиоцитов имеется несколько рецепторов, предназначенных для доставки терапевтических НЧ к ишемизированному сердцу. Известно, что экспрессия рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT1R) повышена в мембране кардиомиоцитов ишемизированного миокарда. Таким образом, AT1R использовался для разработки кардиоспецифической таргетной терапии на ранней стадии ишемии [62–64]. X. Хуе и соавт. [65] разработали НЧ с пептидами AT1 на поверхности, которые связываются с AT1R в мембране кардиомиоцитов в ишемизированном участке миокарда. Антисмысловой олигонуклеотид анти-миРНК-1 (АМО-1) доставляли в кардиомиоциты мышей после инфаркта миокарда с использованием НЧ, конъюгированных с пептидом AT1 (AT1-АМО-1-НЧ), для ингибирования апоптоза. После внутривенной инъекции AT1-АМО-1-НЧ активно накапливались в ишемизированном миокарде в течение желаемого раннего периода. По сравнению с группой без пептида AT1 (АМО-1-НЧ) лечение AT1-АМО-1-НЧ продемонстрировало кардиопротекторный эффект за счет ингибирования апоптоза в пограничной зоне инфаркта у мышей после ИМ и уменьшения площади некроза. Несмотря на повышенную экспрессию в ишемизированном миокарде, AT1R также экспрессируется в других органах, таких как печень, легкие, надпочечники и почки [66]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования, чтобы доказать специфичность доставки лекарств на основе AT1R.

Чтобы получить более специфические лиганды, нацеленные на сердце, была применена техника фагового дисплея для выделения пептидов с высокой аффинностью к кардиомиоцитам. С помощью этой техники M.J. McGuire и соавт. идентифицировали пептид в фаге РСМ.1 (WLSEAGPVVTVRALRGTSW), который связывался с изолированными первичными кардиомиоцитами в большей степени, чем контрольный пептид [67]. Этот фаговый пептид содержит сегмент из 12 аминокислот с последовательностью, идентичной пептиду тенаксина-X (TNX). TNX является членом семейства тенаксинов и экспрессируется в соединительной ткани сердца [68]. ПЦР в реальном времени показала, что локализация фага РСМ.1 была значительно выше в кардиомиоцитах по сравнению с другими тканями. Кроме того, фаг РСМ.1 демонстрировал повышенную аффинность с тканью сердца *in vivo* по сравнению с фагами, содержащими другие пептиды. Эти данные предполагают, что нацеливание на рецептор TNX может быть потенциальным подходом для адресной доставки лекарств к кардиомиоцитам.

Технология покрытия клеточной мембраной применялась для синтеза НЧ. Данный метод позволяет НЧ при-

обретать характеристики естественных клеток [69, 70]. Предыдущие исследования подтвердили, что макрофаги могут связываться с молекулой адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), которая сильно экспрессируется в кардиомиоцитах во время ишемии и реперфузии [71]. Чтобы имитировать взаимодействие между кардиомиоцитами и макрофагами, Y. Wei и соавт. [72] установили биомиметическую наноплатформу, состоящую из полидопамина (PDA) и мембранной оболочки макрофага (PDA-M-НЧ). При экспрессии интегрина $\alpha 4 \beta 1$ на поверхности оболочки мембраны макрофага PDA-M-НЧ приобретают внутренние свойства мембраны макрофага. PDA-M-НЧ продемонстрировали более высокое сродство к кардиомиоцитам, которые подвергаются воздействию гипоксии и реперфузии, по сравнению с НЧ без макрофагального мембранного покрытия. Кроме того, PDA-M-НЧ показали кардиопротекторное действие благодаря антиоксидантной и антиапоптозной активности при внутривенной инъекции мышам в постинфарктном периоде.

Экзосомы представляют собой естественные наноразмерные внеклеточные везикулы, которые несут несколько сигнальных биомолекул, включая белок и нуклеиновые кислоты [73]. Экзосомы и их применение в лечении сердечной недостаточности широко изучались на протяжении десятилетий в качестве внеклеточных органелл, которые опосредуют системный обмен информацией и межклеточные взаимодействия на большие расстояния [74, 75]. S. Liu и соавт. разработали магнитные наночастицы для нацеливания на экзосомы кардиомиоцитов после ИМ. НЧ, состоящие из Fe_3O_4 и кремнеземной оболочки, модифицировали двумя антителами, которые связываются либо с антигеном CD63 на поверхности экзосом, либо с поверхностными мейкерами легких цепей миозина в поврежденном миокарде [76]. После приложения локального магнитного поля накопление НЧ и разрыв гидразонных связей в условиях кислого pH поврежденной сердечной ткани приводили к локальному высвобождению экзосом из НЧ. Магнитно-управляемое накопление захваченных экзосом, экспрессирующих CD63, в постинфарктном миокарде приводило к улучшению функции сердца и уменьшению зоны некроза после внутривенной инъекции кроликам и крысам.

Эндокард экспрессирует рецепторы предсердного натрийуретического пептида. M.P.A. Ferreira и соавт. разработали пегилированные наночастицы пористого кремния, которые были конъюгированы с предсердным натрийуретическим пептидом [77]. Внутривенная инъекция НЧ, конъюгированных с предсердным натрийуретическим пептидом, крысам после ИМ показала их более высокое накопление в эндокардиальном слое левого желудочка. Это говорит о том, что конъюгация с предсердным натрийуретическим пептидом может нацеливать НЧ на эндокард сердца. J. Yu и соавт. разработали липидные НЧ, нагруженные аденозином, которые были конъюгированы с предсердным натрийуретическим пептидом [78]. Конъюгированные с предсердным натрийуретическим пептидом НЧ накапливались в инфарктном эндокарде крыс после их внутривенного

введения и уменьшали зону некроза по сравнению с неконъюгированными НЧ.

Сосудистый эндотелий

ИМ вызывает повреждение эндотелия сосудов и воздействие компонентов субэндотелиального матрикса, включая коллаген, фибронектин и фактор фон Виллебранда (ФВ), что приводит к рекрутированию тромбоцитов в поврежденную область [79, 80]. Таким образом, тромбоциты могут действовать как естественные «лиганды», связывающиеся с поврежденным эндотелием после ИМ. F. Li и соавт. [81] сформулировали НЧ с азелатом поли(5,5-диметил-4,6-дитиопропиленгликоля) (РТК) и циклоспорином А и покрыли их тромбоцитарной мембраной. После внутривенной инъекции мышам НЧ специфически связывались с поврежденным эндотелием инфарктного миокарда. Это привело к уменьшению воспаления, снижению выработки активных форм кислорода и миокардиального фиброза, а также к уменьшению ремоделирования левого желудочка [81]. T. Zhou и соавт. разработали мембранные везикулы тромбоцитов (МВТ) с неселективным β -блокатором карведилолом (МВТ-К). МВТ-К значительно накапливались в поврежденном эндотелии сосудов ишемизированного миокарда в модели ИМ у крыс. Кроме того, лечение МВТ-К показало снижение апоптоза кардиомиоцитов и области некроза, а также сохранение сердечной функции [82]. J. Tang и соавт. [83] объединили мембрану стволовых клеток сердца (СКС) кардиосферного происхождения с нановезикулами тромбоцитов, которые экспрессируют поверхностные маркеры тромбоцитов. СКС, слитые с нановезикулами тромбоцитов, избирательно связывались с поверхностями, покрытыми коллагеном, и аортой, лишенной эндотелия, и уменьшали область некроза в модели ИМ у крыс.

Моноциты

Провоспалительные цитокины, высвобождаемые из поврежденных кардиомиоцитов, привлекают циркулирующие иммунные клетки, такие как нейтрофилы и моноциты, к поврежденному миокарду [84]. В поврежденном миокарде фенотипический переход макрофагов из противовоспалительных М2 в провоспалительные М1 ускоряет воспалительную реакцию, приводя к обострению инфаркта, ремоделированию левого желудочка и сердечной дисфункции [85]. Привлечение моноцитов к ишемическому миокарду использовалось в качестве пассивного подхода к доставке лекарственного средства в поврежденную сердечную ткань.

Блокатор АТ1R ирбесартан широко используется в кардиологии. Y. Nakano и соавт. [86] разработали биорассасывающиеся PLGA-НЧ, содержащие ирбесартан (НЧ-И). В результате повышенной проницаемости сосудов при ишемии миокарда и реперфузии НЧ-И быстро поглощаются циркулирующими моноцитами за счет ЭПР и накапливаются в поврежденном миокарде при рекрутировании моноцитов. В результате внутривенное введение НЧ-И ограничивало область некроза и улучша-

ло ремоделирование желудочков в модели ишемии-реперфузии у мышей.

Пиоглиитазон является агонистом PPAR γ с уникальным противовоспалительным действием на моноциты и макрофаги. Внутривенная инъекция PLGA-НЧ, содержащих пиоглиитазон, продемонстрировала кардиопротекторные свойства на моделях ишемии-реперфузии миокарда у мышей [87]. Кроме того, НЧ, содержащие пиоглиитазон, преимущественно доставлялись к циркулирующим моноцитам и макрофагам, что приводило к ингибированию активации моноцитов и опосредованного макрофагами острого воспаления, а также к улучшению заживления миокарда после ИМ [87].

В дополнение к ЭПР конъюгирование НЧ с лигандами, которые связываются со специфическими рецепторами моноцитов, представляет собой подход активного таргетинга для доставки лекарств в поврежденный миокард [55, 56]. Данный подход основывается на способности моноцитов активно мигрировать к месту повреждения и высвобождать лекарственные препараты при достижении цели. Например, воспалительные моноциты Ly-6Chigh, происходящие из селезенки, мигрировали в сердце после ИМ и способствовали воспалению через хемокиновый рецептор 2-го типа (CCR2) у мышей [88]. J. Wang и соавт. разработали липидные мицеллы полиэтиленгликоль-дистеароилфосфатидилэтаноламин, приготовленные с антагонистом CCR2, и конъюгировали их с антителом против CCR2 [89]. Мицеллы проявляли высокое сродство к CCR2-положительным макрофагам и снижали количество воспалительных моноцитов как в сердце, так и в селезенке мышей. Кроме того, мицеллы ингибировали инфильтрацию воспалительных моноцитов в инфарктный миокард, значительно уменьшали область некроза и улучшали сердечную функцию у мышей после ИМ [89].

Гиалуроновая кислота (ГК) — анионный несulfатированный гликозаминогликан — важный компонент внеклеточного матрикса (ВКМ). ГК связывается с рецепторами CD44 и CD168 в мембране моноцитов [90, 91]. T. Ben-Mordechai и соавт. [92] разработали НЧ на основе липидов, содержащих ГК (ГК-ЛП), для нацеливания на воспалительные макрофаги в области инфаркта. ГК-ЛП значительно больше накапливались в миокарде, чем в других органах, в модели ИМ у мышей. Гемин представляет собой железосодержащий порфирин, который активирует гемоксигеназу-1, фермент с противовоспалительными и цитопротекторными свойствами. Авторы инкапсулировали гемин в ГК-ЛП, нацеленный на макрофаги (гемин/ГК-ЛП). После внутривенной инъекции гемин/ГК-ЛП эффективно и специфически нацеливался на макрофаги в сердце и способствовал фенотипическому переключению макрофагов с М1 (провоспалительные) на М2 (противовоспалительные), что привело к снижению ремоделирования желудочков и улучшению сердечной функции в модели ИМ у мышей [92]. В совокупности данные свидетельствуют о том, что модуляция фенотипа макрофагов может быть многообещающей стратегией для ускорения заживления сердца.

Систематическая эволюция лигандов экспоненциальным обогащением (Cell-SELEX — Systematic Evolution of Ligands by EXponential Enrichment) позволяет проводить скрининг лигандов с высокой аффинностью к конкретным клеткам [93]. С помощью этой техники S.S. Huang и соавт. [94] идентифицировали аптамер (обозначенный как аптамер J10), который обладает высокой аффинностью связывания с моноцитами. Авторы разработали J10-конъюгированные липидные НЧ и исследовали их *in vivo* на модели ишемии-реперфузии миокарда у мышей. J10-конъюгированные липидные НЧ демонстрировали высокую аффинность связывания с моноцитами и минимальную аффинность к эндотелиальным клеткам сердца по сравнению с НЧ без модификации. Авторы дополнительно инкапсулировали IOX2 в конъюгированные с J10 липидные наночастицы и продемонстрировали, что внутривенная инъекция таких НЧ улучшает функцию сердца у мышей с ишемией и реперфузией. В совокупности покрытие клеточной мембраной может быть использовано для модификации поверхности НЧ и повышения их аффинности связывания со специфическими сайтами-мишенями [69, 70].

Тромбоциты

Известно, что тромбоциты взаимодействуют с моноцитами во время ИМ посредством связывания между Р-селектином и гликопротеиновым лигандом Р-селектина-1 (PSGL-1) [95]. Являясь частью семейства молекул клеточной адгезии, PSGL-1 в высокой степени экспрессируется в циркулирующих Ly6Chi-моноцитах и ишемизированном миокарде [96–98]. В. Cheng и соавт. установили систему тромбоцитоподобных протеолипосом (PLP — platelet-like proteoliposomes) для имитации взаимодействия между тромбоцитами и циркулирующими моноцитами [99]. С целью достижения высокой аффинности связывания с моноцитами для изготовления PLP использовали несколько мембранных белков тромбоцитов (МБТ), включая CD62P, GPIIb и CD42c, которые, как известно, опосредуют связывание тромбоцитов с моноцитами [100]. Внутривенная инъекция PLP показала значительно более высокое накопление в поврежденном миокарде по сравнению с липосомами без модификации в модели ИМ у мышей. Н. Тан и соавт. [101] разработали протокол для покрытия наносфер мезопористого кремнезема тромбоцитоподобными фузогенными липосомами. Система доставляла микроРНК-21, противовоспалительный агент, к воспалительным моноцитам в кровотоке мышей (модель ишемии-реперфузии) путем связывания с мембранными белками тромбоцитов, такими как Р-селектин, CD42c, CD47, интегрин GP IIb/IIIa и GP Ib [101]. В результате микроРНК-21 проникла в цитоплазму воспалительных моноцитов посредством слияния мембран и перепрограммировала воспалительные макрофаги, происходящие из моноцитов, что привело к значительному снижению концентрации медиаторов воспаления и сохранению сердечной функции на модели ИМ у мышей.

Активация, адгезия и агрегация тромбоцитов играют решающую роль в развитии атеросклеротических

и острых тромботических событий, которые являются факторами риска ИМ [102]. Тромболитическая терапия является важным методом восстановления кровотока у пациентов с ИМ, особенно у пациентов с подъемом сегмента ST [103]. Однако своевременное удаление тромбов представляет собой большую проблему, учитывая плотные сети фибрина. S. Xie и соавт. [104] собрали *E. coli* Nissle 1917 (EcN) в нанотрубки для доставки урокиназы (uPA), наиболее часто используемого тромболитика. С целью обеспечения точной доставки uPA к тромбу использовали фукоидан для покрытия поверхности нанотрубок. Фукоидан представляет собой тип высокосульфатированного полисахарида, содержащего группы L-фукозы, которые проявляют высокое сродство к Р-селектину, имитируя его основной лиганд, гликопротеиновый лиганд Р-селектина-1 (PSGL-1). Фукоидан избирательно взаимодействует с Р-селектином на поверхности активированных тромбоцитов в тромбе и обладает различными биологическими свойствами, включая антикоагулянтные и антитромботические [105]. При управляемом движении EcN нанотрубки взаимодействуют с активированными тромбоцитами, способствуя накоплению uPA в тромбе, тем самым обеспечивая тромболитический эффект. Таким образом, синергизм между движением, вызываемым бактериями, и специфическим лигандом может обеспечить многообещающую стратегию тромболитического лечения ИМ.

Сообщалось, что микроРНК-133 является кардиопротекторной молекулой у постинфарктных животных [106–108]. В. Sun и соавт. разработали НЧ с полиэтиленгликолем (PEG) и PLA для доставки микроРНК-133 [109]. Трипептид аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты (RGD) был конъюгирован с НЧ (RGD-PEG-PLA-НЧ) в качестве лиганда, который придавал высокую аффинность связывания активированным тромбоцитам в тромбе, но не циркулирующим тромбоцитам [110]. RGD-PEG-PLA-НЧ доставлял микроРНК-133 в поврежденный миокард за счет эффекта RGD посредством внутривенной инъекции, что приводило к снижению апоптоза кардиомиоцитов и уменьшению размера зоны инфаркта миокарда, а также к сохранению сердечной функции в модели ИМ у крыс [109].

Митохондрии

Помимо синтеза АТФ митохондрии играют важную роль в метаболизме и гомеостазе кардиомиоцитов. При ИМ окислительный стресс и изменение pH вызывают открытие митохондриальной поры перехода проницаемости (MPTP), что приводит к митохондриальной дисфункции и активации апоптоза [111, 112].

Циклоспорин А (CsA) является хорошо известным ингибитором MPTP. G. Ikeda и соавт. генерировали PLGA-НЧ с добавлением CsA (CsA-PLGA-NP) [113]. Вследствие повышенной проницаемости клеток на стадии реперфузии концентрация CsA-PLGA-НЧ увеличивалась в кардиомиоцитах, особенно в митохондриях, после внутривенного введения мышам в модели ишемии-реперфузии миокарда. Ингибирование открытия MPTP с помо-

щью CsA защищает сердце от ишемии и реперфузионных повреждений, поддерживая структуру и функцию митохондрий и уменьшая ремоделирование желудочков. С.Х. Zhang и соавт. также синтезировали тип PLGA-PEG-НЧ, нагруженные CsA (CsA-PLGA-PEG-НЧ) [114]. Чтобы доставить CsA именно в митохондрии кардиомиоцитов, пептид Szeto-Schiller 31 (SS31) использовали в качестве лиганда для специфического связывания с кардиолипином, анионным фосфолипидом, экспрессируемым на внутренней митохондриальной мембране [115, 116]. Внутривенная инъекция митохондриально-направленных НЧ значительно уменьшала апоптоз кардиомиоцитов и размер инфаркта в модели ишемии-реперфузии миокарда у крыс по сравнению с CsA-НЧ без модификации SS31.

В дополнение к открытию MPTP пермеабилзация наружной мембраны митохондрий (MOMP) является еще одним механизмом митохондриально-опосредованной гибели клеток [117]. А. Ishikita и соавт. показали возможность использования комбинации PLGA-НЧ с ингибитором митохондриального деления 1 (Mdivi1-НЧ) с целью уменьшения зоны ишемического повреждения миокарда [118]. Mdivi1-НЧ значительно накапливались в цитозоле и митохондриях кардиомиоцитов, предварительно обработанных H_2O_2 . Mdivi1-НЧ, введенные внутривенно, уменьшали размер инфаркта и апоптоз кардиомиоцитов у мышей с ишемическим повреждением миокарда. Эти кардипротекторные эффекты были связаны не только с ингибированием MPTP с помощью Mdivi1, но также с ингибированием MOMP посредством подавления пути Drp1/Bax. Хотя это исследование продемонстрировало, что НЧ в избытке поглощались митохондриями кардиомиоцитов в условиях гипоксии, необходимы исследования биораспределения *in vivo* для подтверждения специфического таргетного действия Mdivi1-НЧ на сердце по сравнению с другими органами.

Доставка активных ингредиентов из натуральных растений с помощью НЧ обеспечивает новую стратегию лечения ИМ. Таншинон IIA (TN) является основным активным компонентом растения *Salvia miltiorrhiza*, который широко применяется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в Азии [119]. S. Zhang и соавт. разработали липидно-полимерные наночастицы для доставки TN [120]. Для повышения специфичности нацеливания и терапевтической эффективности наночастицы были конъюгированы с трифенилфосфонием (TRP), который может легко проходить липидные бислои и накапливаться в митохондриях благодаря своему высокому отрицательному мембранному потенциалу. По сравнению со свободным TN и TN-НЧ без соединения лиганда TN-TRP-НЧ показали повышенную скорость поглощения и биодоступность в сердце после их внутривенного введения крысам в модели ИМ. Лечение TN-TRP-НЧ значительно уменьшило размер инфаркта. Точно так же J. Wang и соавт. разработали полимерные наночастицы липидов, нагруженные байкалином (BA), которые были конъюгированы с предсердным натрийуретическим пептидом и TRP [121]. BA представляет собой биоактивное соединение, извлеченное из растений, которое, как

было показано, ослабляет ишемическое повреждение путем ингибирования митохондриально-опосредованного апоптоза за счет снижения активации митоген-активируемого протеинкиназного пути [122]. Внутривенная инъекция BA-TRP-НЧ показала большее распределение в миокарде, более длительное время высвобождения препарата и более высокую эффективность уменьшения размера инфаркта по сравнению с контрольными НЧ на модели крыс с ИМ [121].

Циклические аргинин-глицин-аспарагиновые (RGD) пептиды могут специфически связываться с интегрином $\alpha_v\beta_3$, который в высокой степени экспрессируется в инфарктном миокарде как часть процесса ангиогенеза [123, 124]. J. Yan и соавт. [125] использовали липидно-полимерные НЧ, конъюгированные с циклическим пептидом RGD, для доставки TN и каликозина (CAL) в поврежденный миокард. После внутривенного введения RGD-TN-CAL-НЧ продемонстрировали пролонгированное время высвобождения и повышенное накопление лекарственного средства в митохондриях кардиомиоцитов, что привело к уменьшению размера инфаркта [125].

Нанозимы представляют собой наноматериалы с присутствующими им ферментоподобными характеристиками. Они способны удалять цитотоксические свободные радикалы, имитируя активность природных ферментов, таких как пероксидаза (POD) [126], супероксиддисмутаза (SOD) [127] и каталаза (CAT) [128]. Y. Zhang и соавт. [129] разработали нанозим, имитирующий фермент, состоящий из рекомбинантной наноклетки ферритина человека (FTn) с ядром фенозима MnO_2 . После модификации TRP TTP-FTn-нанозим был оснащен способностью нацеливаться на митохондрии. После внутривенного введения мышам, перенесшим инфаркт миокарда, TTP-FTn-нанозим ослаблял окислительное повреждение в сердце, уменьшал размер инфаркта и сохранял сердечную функцию. Благодаря высокой стабильности и долговечности, различным биологическим функциям и низкой стоимости нанозим показал широкий потенциал применения в области регенеративной медицины [130].

Белки внеклеточного матрикса

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство ферментов ВКМ миокарда, а ММП-2 и ММП-9 активируются в миокарде после ИМ [131]. М.М. Nguyen и соавт. [132] генерировали сферические мицеллярные НЧ, конъюгированные с фермент-чувствительными пептидно-полимерными амфифилами (ППА-НЧ). ППА-НЧ претерпели морфологический переход от дискретных материалов сферической формы к сетчатым агрегатам при расщеплении ММП-2 и ММП-9. ППА-НЧ после их внутривенного введения накапливались в поврежденном миокарде, особенно в зоне инфаркта, но не в отдаленной зоне с жизнеспособным миокардом в модели ИМ мышей. Кроме того, фермент-чувствительные НЧ демонстрировали длительное удержание (до 28 дней) в инфарктном миокарде.

Когда повреждение ткани вызывает кровотечение, фибриноген превращается в фибрин в области раны под

действием фермента свертывания тромбина. Сообщалось, что тимозин бета 4 (Тβ4) обеспечивает кардиозащиту при повреждении сердца, в то время как его эффективность ограничена низкой локальной концентрацией в инфарктном миокарде [133, 134]. Z. Huang и соавт. установили систему доставки Тβ4 путем конъюгации Тβ4 и цистеина-аргинина-глутаминовой кислоты-лизина-аланина (CREKA), пептида, связывающего сгусток, с фрагментом, нацеленным на фибрин, с НЧ (CNP-Тβ4) [135]. После внутривенной инъекции мышам в модели ишемии-реперфузии CNP-Тβ4 продемонстрировал большее сродство к фибрину и его накопление в инфарктном миокарде по сравнению с контрольными НЧ, что привело к большей эффективности в облегчении сердечной недостаточности и уменьшении размера рубца. Это исследование предполагает, что нацеливание на фибрин может быть потенциальным терапевтическим подходом к доставке кардиопротекторных агентов к поврежденному миокарду.

Клинические исследования, посвященные кардиоспецифической доставке лекарственных средств

Атеросклеротическое поражение сосудов играет важную роль в патогенезе ИМ [136]. А.А. Shiozaki и соавт. разработали богатую холестерином наноземлю (НЭ), чтобы имитировать липидный состав и структуру липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [137]. Как только ЛПНП-НЭ попадает в кровоток, он привлекает аполипопротеин Е, который связывается с рецепторами ЛПНП на мембране артериальных эндотелиальных клеток [138]. В результате НЭ-ЛПНП связываются с участками атеросклеротической бляшки, где имеется большое количество рецепторов ЛПНП. Система ЛПНП-НЭ использовалась для доставки паклитаксела к месту атеросклеротической бляшки, тем самым ингибируя миграцию макрофагов, пролиферацию гладкомышечных клеток и инвазию интимы в модели атеросклероза у кроликов [139]. В клиническом исследовании, оценивающем влияние паклитаксела на пациентов в возрасте от 69 до 86 лет с атеросклерозом аорты, после внутривенной инъекции паклитаксела-ЛПНП-НЭ наблюдалось уменьшение размера атеросклеротического поражения у половины пациентов [137].

Новое клиническое исследование направлено на оценку безопасности и эффективности противовоспалительного средства метотрексата в сочетании с богатым холестерином небелковым НЧ (MTX-LDE) у пациентов со стабильной стенокардией [NCT04616872]. LDE может связываться с рецептором ЛПНП атеросклеротической бляшки путем получения аполипопротеина. Пациенты были рандомизированы для получения либо внутривенной инъекции MTX-LDE, либо плацебо-LDE каждые 7 дней в течение 12 недель. Показатели атеросклеротической бляшки оценивались с помощью коронарной и аортальной КТ-ангиографии. Хотя исследование еще не завершено, оно поддерживает концепцию о том, что модификация наночастиц липидом ЛПНП в качестве лиганда для атеросклеротических бляшек является много-

обещающей системой для адресной доставки лекарств к сердцу.

В отличие от внутривенных инъекций, во многих клинических исследованиях в качестве метода доставки используется интракоронарное или интрамиокардиальное введение [140–143]. Исследование NANOM FIM [NCT01270139] включало пациентов со стабильной стенокардией, сердечной недостаточностью, атеросклерозом и многососудистым поражением коронарных артерий. Циркулирующие клетки-предшественники с железосодержащими НЧ были доставлены в атеросклеротические очаги с помощью методов эндоскопической кардиохирургии. Через 12 мес. общий объем атеромы значительно уменьшился у пациентов, получавших адресную доставку клеток-предшественников на основе НП [144].

Заключение

Нами были рассмотрены подходы к кардиоспецифической доставке терапевтических средств на основе НЧ для лечения ишемической болезни сердца в доклинических и клинических исследованиях. Хотя было показано, что аденоассоциированные вирусные векторы (AAV) нацелены на кардиомиоциты, низкая эффективность трансфекции, время, необходимое для экспрессии генов, и отсутствие долгосрочной экспрессии генов являются основными проблемами, которые ограничивают их рутинное клиническое использование. Напротив, как обсуждалось выше, доставка терапевтических агентов на основе НЧ обладает потенциалом для специфического нацеливания на ткани и клетки, а также для пролонгированного высвобождения множества терапевтических агентов. Однако применение НЧ в терапии сердечно-сосудистых заболеваний относительно ограничено по сравнению с другими областями, такими как онкология и неврология. Одним из основных препятствий является отсутствие специфичности в современных системах нацеливания на сердце. Будущие исследования необходимы для выявления специфических лигандов/рецепторов в кардиомиоцитах и разработки новых НЧ с высокой аффинностью и специфичностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработки концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании, проверке и утверждении текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Li J., Hu S., Zhu D., Huang K., Mei X., López de Juan Abad B., Cheng K. All roads lead to rome (the heart): cell retention and outcomes from various delivery routes of cell therapy products to the heart. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(8):e020402. DOI: 10.1161/JAHA.120.020402
2. Sahoo S., Kariya T., Ishikawa K. Targeted delivery of therapeutic agents to the heart. *Nat Rev. Cardiol.* 2021;18(6):389–399. DOI: 10.1038/s41569-020-00499-9

3. Razavi E., Ramezani A., Kazemi A., Attar A. Effect of treatment with colchicine after acute coronary syndrome on major cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc. Ther.* 2022;2022:8317011. DOI: 10.1155/2022/8317011
4. Wang D., Liu B., Xiong T., Yu W., Yang H., Wang J., Jing X., She Q. Transcription factor Foxp1 stimulates angiogenesis in adult rats after myocardial infarction. *Cell Death. Discov.* 2022;10;8(1):381. DOI: 10.1038/s41420-022-01180-5
5. Monahan D.S., Almas T., Wyile R., Cheema F.H., Duffy G.P., Hameed A. Towards the use of localised delivery strategies to counteract cancer therapy-induced cardiotoxicities. *Drug. Deliv. Transl. Res.* 2021;11(5):1924–1942. DOI: 10.1007/s13346-020-00885-3
6. Monahan D.S., Flaherty E., Hameed A., Duffy G.P. Resveratrol significantly improves cell survival in comparison to dextrazoxane and carvedilol in a h9c2 model of doxorubicin induced cardiotoxicity. *Biomed. Pharmacother.* 2021;140:111702. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111702
7. Gastl M., Sürder D., Corti R., Faruque Osmany D.M.M., Gotschy A., von Spiczak J., Sokolska J., Metzen D., Alkadhi H., Ruschitzka F., Kozerke S., Manka R. Effect of intracoronary bone marrow-derived mononuclear cell injection early and late after myocardial infarction on CMR-derived myocardial strain. *Int. J. Cardiol.* 2020;310:108–115. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.01.025
8. Lamirault G., de Bock E., Sébille V., Delasalle B., Roncalli J., Susen S., Piot C., Trochu J.N., Teiger E., Neuder Y., Le Tourneau T., Manrique A., Hardouin J.B., Lemarchand P. Sustained quality of life improvement after intracoronary injection of autologous bone marrow cells in the setting of acute myocardial infarction: results from the BONAMI trial. *Qual. Life Res.* 2017;26(1):121–125. DOI: 10.1007/s11136-016-1366-7
9. Zhang J., Wu Z., Fan Z., Qin Z., Wang Y., Chen J., Wu M., Chen Y., Wu C., Wang J. Pericardial application as a new route for implanting stem-cell cardiophores to treat myocardial infarction. *J. Physiol.* 2018;596(11):2037–2054. DOI: 10.1113/JP275548
10. Dergilev K.V., Tsokolayeva Z.I., Beloglazova I.B., Ratner E.I., Parfyonova E.V. Epicardial transplantation of cardiac progenitor cells based cells sheets is more promising method for stimulation of myocardial regeneration, than conventional cell injections. *Kardiologiia.* 2019;59(5):53–60. DOI: 10.18087/kardi.2019.5.2597
11. Lin X., Liu Y., Bai A., Cai H., Bai Y., Jiang W., Yang H., Wang X., Yang L., Sun N., Gao H. A viscoelastic adhesive epicardial patch for treating myocardial infarction. *Nat. Biomed. Eng.* 2019;3(8):632–643. DOI: 10.1038/s41551-019-0380-9
12. Mathieu E., Lamirault G., Toquet C., Lhommet P., Rederstorff E., Sourice S., Bîteau K., Hulin P., Forest V., Weiss P., Guicheux J., Lemarchand P. Intramyocardial delivery of mesenchymal stem cell-seeded hydrogel preserves cardiac function and attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction. *PLoS One.* 2012;7(12):e51991. DOI: 10.1371/journal.pone.0051991
13. Zeng X., Zou L., Levine R.A., Guerrero J.L., Handschumacher M.D., Sullivan S.M., Braithwaite G.J.C., Stone J.R., Solis J., Muratoglu O.K., Vlahakes G.J., Hung J. Efficacy of polymer injection for ischemic mitral regurgitation: persistent reduction of mitral regurgitation and attenuation of left ventricular remodeling. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8(2):355–363. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.09.016
14. Mihic A., Cui Z., Wu J., Vlacic G., Miyagi Y., Li S.H., Lu S., Sung H.W., Weisel R.D., Li R.K. A Conductive polymer hydrogel supports cell electrical signaling and improves cardiac function after implantation into myocardial infarct. *Circulation.* 2015;132(8):772–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014937
15. Fan C., Joshi J., Li F., Xu B., Khan M., Yang J., Zhu W. Nanoparticle-mediated drug delivery for treatment of ischemic heart disease. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8:687. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00687
16. Yang F., Xue J., Wang G., Diao Q. Nanoparticle-based drug delivery systems for the treatment of cardiovascular diseases. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:999404. DOI: 10.3389/fphar.2022.999404
17. Li C., Naveed M., Dar K., Liu Z., Baig M.M.F.A., Lv R., Saeed M., Dingding C., Feng Y., Xiaohui Z. Therapeutic advances in cardiac targeted drug delivery: from theory to practice. *J. Drug. Target.* 2021; 29(3):235–248. DOI: 10.1080/1061186X.2020.1818761
18. Li Z., Hu S., Cheng K. Platelets and their biomimetics for regenerative medicine and cancer therapies. *J. Mater. Chem B.* 2018;6(45):7354–7365. DOI: 10.1039/C8TB02301H
19. Su T., Huang K., Ma H., Liang H., Dinh P.U., Chen J., Shen D., Allen T.A., Qiao L., Li Z., Hu S., Cores J., Frame B.N., Young A.T., Yin Q., Liu J., Qian L., Caranasos T.G., Brudno Y., Ligler F.S., Cheng K. Platelet-inspired nanocells for targeted heart repair after ischemia/reperfusion injury. *Adv. Funct. Mater.* 2019;29(4):1803567. DOI: 10.1002/adfm.201803567
20. Cannatà A., Ali H., Sinagra G., Giacca M. Gene therapy for the heart lessons learned and future perspectives. *Circ. Res.* 2020;126(10):1394–1414. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315855
21. O'Dwyer J., Murphy R., González-Vázquez A., Kovarova L., Pravda M., Velebný V., Heise A., Duffy G.P., Cryan S.A. Translational studies on the potential of a VEGF nanoparticle-loaded hyaluronic acid hydrogel. *Pharmaceutics.* 2021;13(6):779. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060779
22. Pala R., Pattnaik S., Busi S., Nauli S.M. Nanomaterials as Novel Cardiovascular theranostics. *Pharmaceutics.* 2021;13(3):348. DOI: 10.3390/pharmaceutics13030348
23. Wang D.K., Rahimi M., Filgueira C.S. Nanotechnology applications for cardiovascular disease treatment: Current and future perspectives. *Nanomedicine.* 2021;34:102387. DOI: 10.1016/j.nano.2021.102387
24. Joshi J., Kothapalli C.R. Nanofibers based tissue engineering and drug delivery approaches for myocardial regeneration. *Curr. Pharm. Des.* 2015;21(15):2006–20. DOI: 10.2174/1381612821666150302153138
25. Soares S., Sousa J., Pais A., Vitorino C. Nanomedicine: principles, properties and regulatory issues. *Front. Chem.* 2018;6:360. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00360>
26. Hoshyar N., Gray S., Han H., Bao G. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. *Nanomedicine (Lond).* 2016;11(6):673–92. DOI: 10.2217/nmm.16.5
27. Boltarova B., Kubackova J., Skoda J., Stefela A., Smekalova M., Svacinova P., Pavkova I., Ditttrich M., Scherman D., Zbytovska J., Pavek P., Holas O. PLGA Based Nanospheres as a Potent Macrophage-Specific Drug Delivery System. *Nanomaterials (Basel).* 2021;11(3):749. DOI: 10.3390/nano11030749
28. Lloris-Garcera P., Klinger S., Chen L., Skynner M.J., Löving R., Frauenfeld J. DirectMX — one-step reconstitution of membrane proteins from crude cell membranes into salipro nanoparticles. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8:215. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00215
29. Medina-Cruz D., Mostafavi E., Vernet-Crua A., Cheng J., Shah V., Cholula-Diaz J.L., Guisbiers G., Tao J., Garcia-Martín J.M., Webster T.J. Green nanotechnology-based drug delivery systems for osteogenic disorders. *Expert Opin. Drug. Deliv.* 2020;17(3):341–356. DOI: 10.1080/17425247.2020.1727441
30. Aziz A., Rehman U., Sheikh A., Abourehab M.A.S., Kesharwani P. Lipid-based nanocarrier mediated CRISPR/Cas9 delivery for cancer therapy. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2023;34(3):398–418. DOI: 10.1080/09205063.2022.2121592
31. Yu C.H., Betreheh U.M., Ali N., Khan A., Ali F., Nawaz S., Sajid M., Yang Y., Chen T., Bilal M. Design strategies, surface functionalization, and environmental remediation potentialities of polymer-functionalized nanocomposites. *Chemosphere.* 2022;306:135656. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.135656
32. Radhakrishnan D., Mohanan S., Choi G., Choy J.H., Tiburcius S., Trinh H.T., Bolan S., Verrills N., Tanwar P., Karakoti A., Vinu A. The emergence of nanoporous materials in lung cancer therapy. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 2022;23(1):225–274. DOI: 10.1080/14686996.2022.2052181
33. Katsuki S., Matoba T., Koga J.I., Nakano K., Egashira K. Anti-inflammatory nanomedicine for cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2017;4:87. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00087
34. Vinhas R., Mendes R., Fernandes A.R., Baptista P.V. Nanoparticles-Emerging Potential for Managing Leukemia and Lymphoma. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2017;5:79. DOI: 10.3389/fbioe.2017.00079
35. Pascual-Gil S., Simón-Yarza T., Garbayo E., Prósper F., Blanco-Prieto M.J. Cytokine-loaded PLGA and PEG-PLGA microparticles showed similar heart regeneration in a rat myocardial infarction model. *Int. J. Pharm.* 2017;523(2):531–533. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.022
36. Raphey V.R., Henna T.K., Nivitha K.P., Mufeedha P., Sabu C., Pramod K. Advanced biomedical applications of carbon nanotube. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2019;100:616–630. DOI: 10.1016/j.msec.2019.03.043
37. Noon W.H., Kong Y., Ma J. Molecular dynamics analysis of a buckyball-antibody complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2002; 99(2):6466–70. DOI: 10.1073/pnas.022532599
38. Lai C., Lia L., Luo B., Shena J., Shaoa J. Current advances and prospects in carbon nanomaterials-based drug delivery systems for

- cancer therapy. *Curr. Med. Chem.* 2022. DOI: 10.2174/092986732966220821195353
39. Yañez-Aulestia A., Gupta N.K., Hernández M., Osorio-Toribio G., Sánchez-González E., Guzmán-Vargas A., Rivera J.L., Ibarra I.A., Lima E. Gold nanoparticles: current and upcoming biomedical applications in sensing, drug and gene delivery. *Chem. Commun. (Camb)*. 2022;58(78):10886–10895. DOI: 10.1039/d2cc04826d
40. Sakthi Devi R., Girigoswami A., Siddharth M., Girigoswami K. Applications of Gold and Silver Nanoparticles in Theranostics. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2022;194(9):4187–4219. DOI: 10.1007/s12010-022-03963-z
41. Ahmad F., Salem-Bekhit M.M., Khan F., Alshehri S., Khan A., Ghoneim M.M., Wu H.F., Taha E.I., Elbagory I. Unique properties of surface-functionalized nanoparticles for bio-application: functionalization mechanisms and importance in application. *Nanomaterials (Basel)*. 2022;12(8):1333. DOI: 10.3390/nano12081333
42. Shepherd S.J., Issadore D., Mitchell M.J. Microfluidic formulation of nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*. 2021;274:120826. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120826
43. Morgan M.T., Carnahan M.A., Finkelstein S., Prata C.A., Degoricija L., Lee S.J., Grinstaff M.W. Dendritic supramolecular assemblies for drug delivery. *Chem. Commun. (Camb)*. 2005;(34):4309–11. DOI: 10.1039/b502411k
44. Namdari M., Cheraghi M., Negahdari B., Eatemadi A., Dar-ae H. Recent advances in magnetoliposome for heart drug delivery. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2017;45(6):1–7. DOI: 10.1080/21691401.2017.1299159
45. Somasuntharam I., Yehl K., Carroll S.L., Maxwell J.T., Martinez M.D., Che P.L., Brown M.E., Salaita K., Davis M.E. Knockdown of TNF- α by DNase gold nanoparticles as an anti-inflammatory therapy for myocardial infarction. *Biomaterials*. 2016;83:12–22. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.12.022
46. Zhu K., Wu M., Lai H., Guo C., Li J., Wang Y., Chen Y., Wang C., Shi J. Nanoparticle-enhanced generation of gene-transfected mesenchymal stem cells for in vivo cardiac repair. *Biomaterials*. 2016;74:188–99. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.010
47. Takakura Y., Takahashi Y. Strategies for persistent retention of macromolecules and nanoparticles in the blood circulation. *J. Control. Release*. 2022;350:486–493. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.063
48. Evers M.J.W., Du W., Yang Q., Kooijmans S.A.A., Vink A., van Steenberg M., Vader P., de Jager S.C.A., Fuchs S.A., Mastrobattista E., Sluijter J.P.G., Lei Z., Schiffelers R. Delivery of modified mRNA to damaged myocardium by systemic administration of lipid nanoparticles. *J. Control. Release*. 2022;343:207–216. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.01.027
49. Asanuma H., Sanada S., Yoshitomi T., Sasaki H., Takahama H., Ihara M., Takahama H., Shinozaki Y., Mori H., Asakura M., Nakano A., Sugimachi M., Asano Y., Minamoto T., Takashima S., Nagasaki Y., Kitakaze M. Novel synthesized radical-containing nanoparticles limit infarct size following ischemia and reperfusion in canine hearts. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017;31(5–6):501–510. DOI: 10.1007/s10557-017-6758-6
50. Allijn I.E., Czarny B.M.S., Wang X., Chong S.Y., Weiler M., da Silva A.E., Metselaar J.M., Lam C.S.P., Pastorin G., de Kleijn D.P.V., Storm G., Wang J.W., Schiffelers R.M. Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction. *J. Control Release*. 2017;247:127–133. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.12.042
51. Paulis L.E., Geelen T., Kuhlmann M.T., Coolen B.F., Schäfers M., Nicolay K., Strijkers G.J. Distribution of lipid-based nanoparticles to infarcted myocardium with potential application for MRI-monitored drug delivery. *J. Control. Release*. 2012;162(2):276–85. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.06.035
52. Díez-Pascual A.M. Surface engineering of nanomaterials with polymers, biomolecules, and small ligands for nanomedicine. *Materials (Basel)*. 2022;15(9):3251. DOI: 10.3390/ma15093251
53. Anselmo A.C., Mitragotri S. Cell-mediated delivery of nanoparticles: taking advantage of circulatory cells to target nanoparticles. *J. Control. Release*. 2014;190:531–41. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.03.050
54. Ferreira M.P., Ranjan S., Correia A.M., Mäkilä E.M., Kinnunen S.M., Zhang H., Shahbazi M.A., Almeida P.V., Salonen J.J., Ruskoaho H.J., Airaksinen A.J., Hirvonen J.T., Santos H.A. In vitro and in vivo assessment of heart-homing porous silicon nanoparticles. *Biomaterials*. 2016;94:93–104. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.046
55. Jaiswal S., Rajnikanth P.S., Thakur S., Deepak P., Anand S. A Review on novel ligand targeted delivery for cardiovascular disorder. *Curr. Drug. Deliv.* 2021;18(8):1094–1104. DOI: 10.2174/1567201818666210301095046
56. Ruckenstein E., Li Z.F. Surface modification and functionalization through the self-assembled monolayer and graft polymerization. *Adv. Colloid. Interface Sci.* 2005;113(1):43–63. DOI: 10.1016/j.cis.2004.07.009
57. Torchilin V.P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2014;13(11):813–27. DOI: 10.1038/nrd4333
58. Verma V.K., Kamaraju S.R., Kancherla R., Kona L.K., Beevi S.S., Debnath T., Usha S.P., Vadapalli R., Arbab A.S., Chelluri L.K. Fluorescent magnetic iron oxide nanoparticles for cardiac precursor cell selection from stromal vascular fraction and optimization for magnetic resonance imaging. *Int. J. Nanomedicine*. 2015;10:711–26. DOI: 10.2147/IJN.S75445
59. Peet C., Ivetic A., Bromage D.I., Shah A.M. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(6):1101–1112. DOI: 10.1093/cvr/cvz336
60. Fan C., Oduk Y., Zhao M., Lou X., Tang Y., Pretorius D., Valarmathi M.T., Walcott G.P., Yang J., Menasche P., Krishnamurthy P., Zhu W., Zhang J. Myocardial protection by nanomaterials formulated with CHIR99021 and FGF1. *JCI Insight*. 2020;5(12):e132796. DOI: 10.1172/jci.insight.132796
61. Du J., Zheng L., Gao P., Yang H., Yang W.J., Guo F., Liang R., Feng M., Wang Z., Zhang Z., Bai L., Bu Y., Xing S., Zheng W., Wang X., Quan L., Hu X., Wu H., Chen Z., Chen L., Wei K., Zhang Z., Zhu X., Zhang X., Tu Q., Zhao S.M., Lei X., Xiong J.W. A small-molecule cocktail promotes mammalian cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *Cell. Stem. Cell*. 2022;29(4):545–558.e13. DOI: 10.1016/j.stem.2022.03.009
62. Molavi B., Chen J., Mehta J.L. Cardioprotective effects of rosiglitazone are associated with selective overexpression of type 2 angiotensin receptors and inhibition of p42/44 MAPK. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;291(2):H687–93. DOI: 10.1152/ajpheart.00926.2005
63. Yang B.C., Phillips M.I., Ambuehl P.E., Shen L.P., Mehta P., Mehta J.L. Increase in angiotensin II type 1 receptor expression immediately after ischemia-reperfusion in isolated rat hearts. *Circulation*. 1997;96(3):922–6. DOI: 10.1161/01.cir.96.3.922
64. Dvir T., Bauer M., Schroeder A., Tsui J.H., Anderson D.G., Langer R., Liao R., Kohane D.S. Nanoparticles targeting the infarcted heart. *Nano Lett.* 2011;1(10):4411–4. DOI: 10.1021/nl2025882
65. Xue X., Shi X., Dong H., You S., Cao H., Wang K., Wen Y., Shi D., He B., Li Y. Delivery of microRNA-1 inhibitor by dendrimer-based nanovector: An early targeting therapy for myocardial infarction in mice. *Nanomedicine*. 2018;14(2):619–631. DOI: 10.1016/j.nano.2017.12.004
66. Gasc J.M., Shanmugam S., Sibony M., Corvol P. Tissue-specific expression of type 1 angiotensin II receptor subtypes. An in situ hybridization study. *Hypertension*. 1994;24(5):531–7. DOI: 10.1161/01.hyp.24.5.531
67. McGuire M.J., Samli K.N., Johnston S.A., Brown K.C. In vitro selection of a peptide with high selectivity for cardiomyocytes in vivo. *J. Mol. Biol.* 2004;342(1):171–82. DOI: 10.1016/j.jmb.2004.06.029
68. Ikuta T., Sogawa N., Ariga H., Ikemura T., Matsumoto K. Structural analysis of mouse tenascin-X: evolutionary aspects of reduplication of FNIII repeats in the tenascin gene family. *Gene*. 1998;217(1–2):1–13. DOI: 10.1016/s0378-1119(98)00355-2
69. Hu B., Boakye-Yiadom K.O., Yu W., Yuan Z.W., Ho W., Xu X., Zhang X.Q. Nanomedicine Approaches for Advanced Diagnosis and Treatment of atherosclerosis and Related Ischemic Diseases. *Adv. Healthc. Mater.* 2020;9(16):e2000336. DOI: 10.1002/adhm.202000336
70. Li R., He Y., Zhang S., Qin J., Wang J. Cell membrane-based nanoparticles: a new biomimetic platform for tumor diagnosis and treatment. *Acta Pharm. Sin. B*. 2018;8(1):14–22. DOI: 10.1016/j.apbsb.2017.11.009
71. Radecke C.E., Warrick A.E., Singh G.D., Rogers J.H., Simon S.I., Armstrong E.J. Coronary artery endothelial cells and microparticles increase expression of VCAM-1 in myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2015;113(3):605–16. DOI: 10.1160/TH14-02-0151
72. Wei Y., Zhu M., Li S., Hong T., Guo X., Li Y., Liu Y., Hou X., He B. Engineered biomimetic nanoplateform protects the myocardium against ischemia/reperfusion injury by inhibiting pyroptosis. *ACS App. Mater. Interfaces*. 2021;13(29):33756–33766. DOI: 10.1021/acsami.1c03421

73. Neves K.B., Rios F.J., Sevilla-Montero J., Montezano A.C., Touyz R.M. Exosomes and the cardiovascular system: role in cardiovascular health and disease. *J. Physiol.* 2022. DOI: 10.1113/JP282054
74. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J.J., Lötvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell Biol.* 2007;9(6):654–9. DOI: 10.1038/ncb1596
75. Xu R., Greening D.W., Zhu H.J., Takahashi N., Simpson R.J. Extracellular vesicle isolation and characterization: toward clinical application. *J. Clin. Invest.* 2016;126(4):1152–62. DOI: 10.1172/JCI81129
76. Liu S., Chen X., Bao L., Liu T., Yuan P., Yang X., Qiu X., Gooding J.J., Bai Y., Xiao J., Pu F., Jin Y. Treatment of infarcted heart tissue via the capture and local delivery of circulating exosomes through antibody-conjugated magnetic nanoparticles. *Nat. Biomed. Eng.* 2020;4(11):1063–1075. DOI: 10.1038/s41551-020-00637-1
77. Ferreira M.P.A., Ranjan S., Kinnunen S., Correia A., Talman V., Mäkilä E., Barrios-Lopez B., Kemell M., Balasubramanian V., Salonen J., Hirvonen J., Ruskoaho H., Airaksinen A.J., Santos H.A. Drug-loaded multifunctional nanoparticles targeted to the endocardial layer of the injured heart modulate hypertrophic signaling. *Small.* 2017;13(33). DOI: 10.1002/sml.201701276
78. 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. DOI: 10.2147/DDDT.S166749
79. Jamasbi J., Ayabe K., Goto S., Nieswandt B., Peter K., Siess W. Platelet receptors as therapeutic targets: past, present and future. *Thromb. Haemost.* 2017;117(7):1249–1257. DOI: 10.1160/TH16-12-0911
80. Hernández-Reséndiz S., Muñoz-Vega M., Contreras W.E., Crespo-Avilan G.E., Rodríguez-Montesinos J., Arias-Carrión O., Pérez-Méndez O., Boisvert W.A., Preissner K.T., Cabrera-Fuentes H.A. Responses of endothelial cells towards ischemic conditioning following acute myocardial infarction. *Cond. Med.* 2018;1(5):247–258.
81. Li F., Liu D., Liu M., Ji Q., Zhang B., Mei Q., Cheng Y., Zhou S. Tregs biomimetic nanoparticle to reprogram inflammatory and redox microenvironment in infarct tissue to treat myocardial ischemia reperfusion injury in mice. *J. Nanobiotechnology.* 2022;20(1):251. DOI: 10.1186/s12951-022-01445-2
82. Zhou T., Yang X., Wang T., Xu M., Huang Z., Yu R., Jiang Y., Zhou Y., Shi J. Platelet-Membrane-Encapsulated Carvedilol with Improved Targeting Ability for Relieving Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Membranes (Basel).* 2022;12(6):605. DOI: 10.3390/membranes12060605
83. Tang J., Su T., Huang K., Dinh P.U., Wang Z., Vandergriff A., Hensley M.T., Cores J., Allen T., Li T., Sproul E., Mihalko E., Lobo L.J., Ruterbories L., Lynch A., Brown A., Caranasos T.G., Shen D., Stouffer G.A., Gu Z., Zhang J., Cheng K. Targeted repair of heart injury by stem cells fused with platelet nanovesicles. *Nat. Biomed. Eng.* 2018;2:17–26. DOI: 10.1038/s41551-017-0182-x
84. Valikaiserli I., Athanasiou A.A., Stakos D. Cellular mechanisms and pathways in myocardial reperfusion injury. *Coron. Artery Dis.* 2021;32(6):567–577. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000997
85. Konegawa Y., Kuwahara T., Jo J.I., Murata K., Takeda T., Ikeda T., Minatoya K., Masumoto H., Tabata Y. Pioglitazone-incorporated microspheres targeting macrophage polarization alleviates cardiac dysfunction after myocardial infarction. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2022;62(5):ezac414. DOI: 10.1093/ejcts/ezac414
86. Nakano Y., Matoba T., Tokutome M., Funamoto D., Katsuki S., Ikeda G., Nagaoka K., Ishikita A., Nakano K., Koga J., Sunagawa K., Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of irbesartan induces cardioprotection from myocardial ischemia-reperfusion injury by antagonizing monocyte-mediated inflammation. *Sci. Rep.* 2016;6:29601. DOI: 10.1038/srep29601
87. Tokutome M., Matoba T., Nakano Y., Okahara A., Fujiwara M., Koga J.I., Nakano K., Tsutsui H., Egashira K. 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. DOI: 10.1093/cvr/cvy200
88. Swirski F.K., Nahrendorf M., Etzrodt M., Wildgruber M., Cortez-Retamozo V., Panizzi P., Figueiredo J.L., Kohler R.H., Chudnovskiy A., Waterman P., Aikawa E., Mempel T.R., Libby P., Weissleder R., Pittet M.J. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science.* 2009;325(5940):612–6. DOI: 10.1126/science.1175202
89. Wang J., Seo M.J., Deci M.B., Weil B.R., Canty J.M., Nguyen J. Effect of CCR2 inhibitor-loaded lipid micelles on inflammatory cell migration and cardiac function after myocardial infarction. *Int. J. Nanomedicine.* 2018;13:6441–6451. DOI: 10.2147/IJN.S178650
90. Puré E., Cuff C.A. A crucial role for CD44 in inflammation. *Trends Mol. Med.* 2001;7(5):213–21. DOI: 10.1016/s1471-4914(01)01963-3
91. Glucksam-Galnoy Y., Zor T., Margalit R. Hyaluronan-modified and regular multilamellar liposomes provide sub-cellular targeting to macrophages, without eliciting a pro-inflammatory response. *J. Control. Release.* 2012;160(2):388–93. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.008
92. Ben-Mordechai T., Kain D., Holbova R., Landa N., Levin L.P., Elron-Gross I., Glucksam-Galnoy Y., Feinberg M.S., Margalit R., Leor J. Targeting and modulating infarct macrophages with hemin formulated in designed lipid-based particles improves cardiac remodeling and function. *J. Control Release.* 2017;257:21–31. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.01.001
93. Соловьев И.С., Хаснатинов М.А., Ляпунова Н.А., Кондратов И.Г., Данчинова Г.А. Разработка подходов к селекции ДНК-аптамеров на основе мембранной ультрафильтрации комплекса аптамер-мишень. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(6):119–127. [Solovarov I.S., Khasnatinov M.A., Liapunova N.A., Kondratov I.G., Danchinova G.A. Development of DNA aptamer selection approach based on membrane ultrafiltration of aptamer/target complex. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(6):119–127. (In Russian)] DOI: 10.29413/ABS.2022-7.6.12
94. Huang S.S., Lee K.J., Chen H.C., Prajnamitra R.P., Hsu C.H., Jian C.B., Yu X.E., Chueh D.Y., Kuo C.W., Chiang T.C., Choong O.K., Huang S.C., Beh C.Y., Chen L.L., Lai J.J., Chen P., Kamp T.J., Tien Y.W., Lee H.M., Hsieh P.C. Immune cell shuttle for precise delivery of nanotherapeutics for heart disease and cancer. *Sci. Adv.* 2021;7(17):eabf2400. DOI: 10.1126/sciadv.abf2400
95. Wong D.J., Park D.D., Park S.S., Haller C.A., Chen J., Dai E., Liu L., Mandhapat A.R., Eradi P., Dhakal B., Wever W.J., Hanes M., Sun L., Cummings R.D., Chaikof E.L. A PSGL-1 glycomimetic reduces thrombus burden without affecting hemostasis. *Blood.* 2021;138(13):1182–1193. DOI: 10.1182/blood.2020009428
96. Sarma J., Laan C.A., Alam S., Jha A., Fox K.A., Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;105(18):2166–71. DOI: 10.1161/01.cir.0000015700.27754.6f
97. An G., Wang H., Tang R., Yago T., McDaniel J.M., McGee S., Huo Y., Xia L. P-selectin glycoprotein ligand-1 is highly expressed on Ly-6Chi monocytes and a major determinant for Ly-6Chi monocyte recruitment to sites of atherosclerosis in mice. *Circulation.* 2008;117(25):3227–37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771048
98. Huo Y., Schober A., Forlow S.B., Smith D.F., Hyman M.C., Jung S., Littman D.R., Weber C., Ley K. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat. Med.* 2003;9(1):61–7. DOI: 10.1038/nm810
99. Cheng B., Toh E.K., Chen K.H., Chang Y.C., Hu C.J., Wu H.C., Chau L.Y., Chen P., Hsieh P.C. Biomimicking platelet-monocyte interactions as a novel targeting strategy for heart healing. *Adv. Health Mater.* 2016;5(20):2686–2697. DOI: 10.1002/adhm.201600724
100. Liu Y., Gao X.M., Fang L., Jennings N.L., Su Y., Q. X., Samson A.L., Kiriazis H., Wang X.F., Shan L., Sturgeon S.A., Medcalf R.L., Jackson S.P., Dart A.M., Du X.J. Novel role of platelets in mediating inflammatory responses and ventricular rupture or remodeling following myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(4):834–41. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.220467
101. Tan H., Song Y., Chen J., Zhang N., Wang Q., Li Q., Gao J., Yang H., Dong Z., Weng X., Wang Z., Sun D., Yakufu W., Pang Z., Huang Z., Ge J. Platelet-like fusogenic liposome-mediated targeting delivery of mir-21 improves myocardial remodeling by reprogramming macrophages post myocardial ischemia-reperfusion injury. *Adv. Sci. (Weinh).* 2021;8(15):e2100787. DOI: 10.1002/advs.202100787
102. Schanze N., Bode C., Duerschmied D. Platelet contributions to myocardial ischemia/reperfusion injury. *Front Immunol.* 2019;10:1260. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01260
103. Keykhaei M., Ashraf H., Rashedi S., Farokhpour H., Heidari B., Zokaei S., Bagheri S., Foroumadi R., Asgarian S., Amirian A., Saleh S.K., James S. Differences in the 2020 ESC Versus 2015 ESC and 2014 ACC/AHA Guidelines on the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021;23(12):77. DOI: 10.1007/s11883-021-00976-7

104. Xie S., Mo C., Cao W., Xie S., Li S., Zhang Z., Li X. Bacteria-propelled microtubular motors for efficient penetration and targeting delivery of thrombolytic agents. *Acta Biomater.* 2022;142:49–59. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.02.008
105. Juenet M., Aid-Launais R., Li B., Berger A., Aerts J., Ollivier V., Nicoletti A., Letourneur D., Chauvierre C. Thrombolytic therapy based on fucoidan-functionalized polymer nanoparticles targeting P-selectin. *Biomaterials.* 2018;156:204–216. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.11.047
106. Chen Y., Zhao Y., Chen W., Xie L., Zhao Z.A., Yang J., Chen Y., Lei W., Shen Z. MicroRNA-133 overexpression promotes the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells on acute myocardial infarction. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):268. DOI: 10.1186/s13287-017-0722-z
107. Yu B.T., Yu N., Wang Y., Zhang H., Wan K., Sun X., Zhang C.S. Role of miR-133a in regulating TGF- β 1 signaling pathway in myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(19):8588–8597. DOI: 10.26355/eurrev_201910_19175
108. Zhang X.G., Wang L.Q., Guan H.L. Investigating the expression of miRNA-133 in animal models of myocardial infarction and its effect on cardiac function. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(13):5934–5940. DOI: 10.26355/eurrev_201907_18338
109. Sun B., Liu S., Hao R., Dong X., Fu L., Han B. RGD-PEG-PLA Delivers MiR-133 to Infarct Lesions of Acute Myocardial Infarction Model Rats for Cardiac Protection. *Pharmaceutics.* 2020;12(6):575. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060575
110. Duro-Castano A., Gallon E., Decker C., Vicent M.J. Modulating angiogenesis with integrin-targeted nanomedicines. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2017;119:101–119. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.008
111. Halestrap A.P. Mitochondrial permeability: dual role for the ADP/ATP translocator? *Nature.* 2004;430(7003):1. DOI: 10.1038/nature02816
112. Huo J., Lu S., Kwong J.Q., Brund M.J., Grimes K.M., Sargent M.A., Brown M.E., Davis M.E., Bers D.M., Molkenstein J.D. MCub induction protects the heart from postischemic remodeling. *Circ. Res.* 2020;127(3):379–390. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.316369
113. Ikeda G., Matoba T., Nakano Y., Nagaoka K., Ishikita A., Nakano K., Funamoto D., Sunagawa K., Egashira K. 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. DOI: 10.1038/srep20467
114. Zhang C.X., Cheng Y., Liu D.Z., Liu M., Cui H., Zhang B.L., Mei Q.B., Zhou S.Y. Mitochondria-targeted cyclosporin A delivery system to treat myocardial ischemia reperfusion injury of rats. *J. Nanobiotechnology.* 2019;17(1):18. DOI: 10.1186/s12951-019-0451-9
115. Zhao K., Zhao G.M., Wu D., Soong Y., Birk A.V., Schiller P.W., Szeto H.H. Cell-permeable peptide antioxidants targeted to inner mitochondrial membrane inhibit mitochondrial swelling, oxidative cell death and reperfusion injury. *J. Biol. Chem.* 2004;279(33):34682–90. DOI: 10.1074/jbc.M402999200
116. Birk A.V., Liu S., Soong Y., Mills W., Singh P., Warren J.D., Seshan S.V., Pardee J.D., Szeto H.H. The mitochondrial-targeted compound SS-31 re-energizes ischemic mitochondria by interacting with cardiolipin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;24(8):1250–61. DOI: 10.1681/ASN.2012121216
117. Yuan Y., Wang Y.Y., Liu X., Luo B., Zhang L., Zheng F., Li X.Y., Guo L.Y., Wang L., Jiang M., Pan Y.M., Yan Y.W., Yang J.Y., Chen S.Y., Wang J.N., Tang J.M. KPC1 alleviates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in rat cardiomyocyte cells through BAX degradation. *J. Cell Physiol.* 2019;234(12):22921–22934. DOI: 10.1002/jcp.28854
118. Ishikita A., Matoba T., Ikeda G., Koga J., Mao Y., Nakano K., Takeuchi O., Sadoshima J., Egashira K. 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. DOI: 10.1161/JAHA.116.003872
119. Zhou L., Zuo Z., Chow M.S. Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics and clinical use. *J. Clin. Pharmacol.* 2005;45(12):1345–59. DOI: 10.1177/0091270005282630
120. Zhang S., Li J., Hu S., Wu F., Zhang X. Triphenylphosphonium and D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate-modified, tanshinone IIA-loaded lipid-polymeric nanocarriers for the targeted therapy of myocardial infarction. *Int. J. Nanomedicine.* 2018;13:4045–4057. DOI: 10.2147/IJN.S165590
121. Wang J., Zhang S., Di L. Acute myocardial infarction therapy: in vitro and in vivo evaluation of atrial natriuretic peptide and triphenylphosphonium dual ligands modified, baicalin-loaded nanoparticulate system. *Drug. Deliv.* 2021;28(1):2198–2204. DOI: 10.1080/10717544.2021.1989086
122. Wang X., He F., Liao Y., Song X., Zhang M., Qu L., Luo T., Zhou S., Ling Y., Guo J., Chen A. Baicalin pretreatment protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial damage-mediated apoptosis. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(4):4343–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.05.077
123. Chen Y., Jia L., Zhu G., Wang W., Geng M., Lu H., Zhang Y., Zhou M., Zhang F., Cheng X. Sortase A-mediated cyclization of novel polycyclic RGD peptides for α v β 3 integrin targeting. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022;73:128888. DOI: 10.1016/j.bmcl.2022.128888
124. Makowski M.R., Ebersberger U., Nekolla S., Schwaiger M. In vivo molecular imaging of angiogenesis, targeting alphavbeta3 integrin expression, in a patient after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2008;29(18):2201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn129
125. Yan J., Guo J., Wang Y., Xing X., Zhang X., Zhang G., Dong Z. Acute myocardial infarction therapy using calyculin and tanshinone co-loaded; mitochondrion-targeted tetrapeptide and cyclic arginyl-glycyl-aspartic acid peptide co-modified lipid-polymer hybrid nano-system: preparation, characterization, and anti myocardial infarction activity assessment. *Drug Deliv.* 2022;29(1):2815–2823. DOI: 10.1080/10717544.2022.2118401
126. Fan K., Xi J., Fan L., Wang P., Zhu C., Tang Y., Xu X., Liang M., Ji-an B., Yan X., Gao L. In vivo guiding nitrogen-doped carbon nanosystem for tumor catalytic therapy. *Nat. Commun.* 2018;9(1):1440. DOI: 10.1038/s41467-018-03903-8
127. Singh N., Savanur M.A., Srivastava S., D'Silva P., Mughesha A. Redox Modulatory Mn3 O4 Nanosystem with Multi-Enzyme Activity Provides Efficient Cytoprotection to Human Cells in a Parkinson's Disease Model. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2017;56(45):14267–14271. DOI: 10.1002/anie.201708573
128. Yao J., Cheng Y., Zhou M., Zhao S., Lin S., Wang X., Wu J., Li S., Wei H. ROS scavenging Mn3O4 nanosystems for in vivo anti-inflammation. *Chem. Sci.* 2018;9(11):2927–2933. DOI: 10.1039/c7sc05476a
129. Zhang Y., Khalique A., Du X., Gao Z., Wu J., Zhang X., Zhang R., Sun Z., Liu Q., Xu Z., Midgley A.C., Wang L., Yan X., Zhuang J., Kong D., Huang X. Biomimetic design of mitochondria-targeted hybrid nanosystems as superoxide scavengers. *Adv. Mater.* 2021;33(9):e2006570. DOI: 10.1002/adma.202006570
130. Huang Y., Ren J., Qu X. Nanosystems: Classification, Catalytic Mechanisms, Activity Regulation and Applications. *Chem. Rev.* 2019;119(6):4357–4412. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00672
131. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev.* 2007;87(4):1285–342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007
132. Nguyen M.M., Carlini A.S., Chien M.P., Sonnenberg S., Luo C., Braden R.L., Osborn K.G., Li Y., Gianneschi N.C., Christman K.L. Enzyme-responsive nanoparticles for targeted accumulation and prolonged retention in heart tissue after myocardial infarction. *Adv. Mater.* 2015; 27(37):5547–52. DOI: 10.1002/adma.201502003
133. Bock-Marquette I., Saxena A., White M.D., Dimaio J.M., Srivastava D. Thymosin beta4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair. *Nature.* 2004;432(7016):466–72. DOI: 10.1038/nature03000
134. Smart N., Risebro C.A., Melville A.A., Moses K., Schwartz R.J., Chien K.R., Riley P.R. Thymosin beta4 induces adult epicardial progenitor mobilization and neovascularization. *Nature.* 2007;445(7124):177–82. DOI: 10.1038/nature05383
135. Huang Z., Song Y., Pang Z., Zhang B., Yang H., Shi H., Chen J., Gong H., Qian J., Ge J. Targeted delivery of thymosin beta 4 to the injured myocardium using CREKA-conjugated nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine.* 2017;12:3023–3036. DOI: 10.2147/IJN.S131949
136. Мальчикова С.В., Трушников Н.С., Казаковцева М.В., Максимчук-Колобова Н.С. Факторы сердечно-сосудистого риска, клинические проявления и тактика ведения инфаркта миокарда у пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от геронтического статуса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(2):3376. [Malchikova S.V., Trushnikova N.S., Kazakovtseva M.V., Maksimchuk-Kolobova N.S. Cardiovascular risk factors, clinical manifestations and

- management of myocardial infarction in elderly and longliving patients depending on geriatric status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3376. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3376.
137. Shiozaki A.A., Senra T., Morikawa A.T., Deus D.F., Paladino-Filho A.T., Pinto I.M., Maranhão R.C. Treatment of patients with aortic atherosclerotic disease with paclitaxel-associated lipid nanoparticles. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(8):435–9. DOI: 10.6061/clinics/2016(08)05
 138. Ruiz J., Kouliavskaya D., Migliorini M., Robinson S., Saenko E.L., Gorlatova N., Li D., Lawrence D., Hyman B.T., Weisgraber K.H., Strickland D.K. The apoE isoform binding properties of the VLDL receptor reveal marked differences from LRP and the LDL receptor. *J. Lipid Res.* 2005;46(8):1721–31. DOI: 10.1194/jlr.M500114-JLR200
 139. Maranhão R.C., Tavares E.R., Padoveze A.F., Valduga C.J., Rodrigues D.G., Pereira M.D. Paclitaxel associated with cholesterol-rich nanoemulsions promotes atherosclerosis regression in the rabbit. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):959–66. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.051
 140. Romero M., Suárez-de-Lezo J., Herrera C., Pan M., López-Aguilera J., Suárez-de-Lezo J Jr., Baeza-Garzón F., Hidalgo-Lesmes F.J., Fernández-López O., Martínez-Atienza J., Cebrián E., Martín-Palanco V., Jiménez-Moreno R., Gutiérrez-Fernández R., Nogueras S., Carmona M.D., Ojeda S., Cuende N., Mata R. Randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of intracoronary injection of autologous bone marrow mononuclear cells in the improvement of the ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a study protocol. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19(1):203. DOI: 10.1186/s12872-019-1182-4
 141. Attar A., Nouri F., Yazdandshenas A., Hessami K., Vosough M., Abdi-Ardekani A., Izadpanah P., Ramzi M., Kojouri J., Pouladfar G., Monabati A. Single vs. double intracoronary injection of mesenchymal stromal cell after acute myocardial infarction: the study protocol from a randomized clinical trial: BOOSTER-TAHA7 trial. *Trials*. 2022;23(1):293. DOI: 10.1186/s13063-022-06276-y
 142. Oommen S., Cantero Peral S., Qureshi M.Y., Holst K.A., Burkhardt H.M., Hathcock M.A., Kremers W.K., Brandt E.B., Larsen B.T., Dearani J.A., Edwards B.S., Maleszewski J.J., Nelson T.J. Waneek Program Pre-Clinical Pipeline. Autologous Umbilical Cord Blood-Derived Mononuclear Cell Therapy Promotes Cardiac Proliferation and Adaptation in a Porcine Model of Right Ventricle Pressure Overload. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897221120434. DOI: 10.1177/09636897221120434
 143. Assuncao-Jr A.N., Rochitte C.E., Kwong R.Y., Wolff G., Goudak L.H., Krieger J.E., Jerosch-Herold M. Bone marrow cells improve coronary flow reserve in ischemic nonrevascularized myocardium: a MiHeart/IHD quantitative perfusion CMR substudy. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2022;15(5):812–824. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.12.011
 144. Kharlamov A.N., Tyurnina A.E., Veselova V.S., Kovtun O.P., Shur V.Y., Gabinsky J.L. Silica-gold nanoparticles for atheroprotective management of plaques: results of the NANOM-FIM trial. *Nanoscale*. 2015;7(17):8003–15. DOI: 10.1039/c5nr01050k

Поступила 22.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Киденко Виктория Александровна (Kidenko Victoria A.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0001-3550-9689>

Метова Мариетта Муратовна (Metova Marietta M.) — ординатор кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0007-6333-4699>

Габриелян Елизавета Юрьевна (Gabrielyan Elizaveta Yu.) — ординатор кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-0650-2461>

Трусов Юрий Александрович (Trusov Yuri A.) — врач-кардиолог, ассистент, Самарский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-6407-3880>

Мелихова Анастасия Дмитриевна (Melikhova Anastatiya D.) — аспирант кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0008-8743-6478>

Муслимова Елена Павловна (Muslimova Elena P.) — ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0003-8777-3259>

Седьмова Яна Вячеславовна (Sednova Yana V.) — студентка 6-го курса, Самарский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0007-0405-4849>

Хабидулина Камила Рустемовна (Khabibullina Kamilla R.) — аспирант кафедры госпитальной терапии №1 Башкирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0005-4696-4192>

Маликова Елизавета Владимировна (Malikova Elizaveta V.) — ординатор кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0005-5051-2615>

Валиуллина Лилия Альбертовна (Valiullina Lilia A.) — студентка, Башкирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5893-7881>

Багаутдинова Диана Дамировна (Bagautdinova Diana D.) — студентка 6-го курса, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-6834-6073>

Петракова Анна Вадимовна (Petrakova Anna V.) — аспирант, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0004-0265-3088-832X>

Терехина Ксения Сергеевна (Terekhina Ksenia S.) — доцент кафедры госпитальной терапии №2, Башкирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0004-7664-6163>