

УДК 616-005.4:602.628:57.085.141:591.412

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ЛИПОСОМ РАЗЛИЧНОГО ДИАМЕТРА И СОСТАВА ПРИ РЕПЕРFUЗИИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ ПОСЛЕ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

Торопова Я.Г., Мухамадияров Р.А., Головкин А.С.

НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Широкое применение кардиохирургических операций для лечения сердечно-сосудистых заболеваний обуславливает необходимость разработки новых лекарственных средств, способных повышать устойчивость сердца к повреждающему действию ишемии и реперфузии. При этом остается открытым вопрос адресной доставки препарата в поврежденные ткани и клетки. Возможным решением данной проблемы может являться использование липосом как уникальной транспортной системы.

Исследовано влияние «пустых» липосом различного диаметра и липосом, содержащих эмоксипин, на миокард, подвергшийся ишемии и последующей реперфузии. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что липосомы диаметром 50 нм наиболее эффективны в проявлении кардиопротекторного действия по сравнению с пустыми липосомами диаметром 100 нм. Включение в состав липосом эмоксипина способствует более выраженному функциональному восстановлению ишемизированного миокарда.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: липосомы, изолированное сердце, ишемия, реперфузия.

Введение

Одним из основных методов лечения ишемической болезни сердца на сегодняшний день является проведение шунтирующих операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, что сопряжено с тотальной ишемией и последующей реперфузией.

При этом успех операции во многом зависит от эффективности интраоперационной защиты миокарда.

Совершенствование методов защиты миокарда и эффективных способов профилактики реперфузионных повреждений сердца по-прежнему остается крайне актуальной проблемой.

Известно, что в условиях реперфузии развивается постишемическая сократительная дисфункция миокарда [12]. Возобновление перфузии сопровождается замедленным восстановлением сократительной функции, несмотря на восстановление коронарного кровотока. Этот процесс является обратимым и известен как оглушение, или станнирование, миокарда [10]. Основной вклад в развитие миокардиального станнинга вно-

сит генерация кислородных радикалов. Активация свободнорадикального окисления, энергодефицит в кардиомиоцитах и снижение антиоксидантной защиты в итоге вызывают изменения мембран кардиомиоцитов, обеднение их фосфолипидами, нарушение проницаемости и потерю эластичности вплоть до их деструкции. Современные методы кардиопротекции постоянно совершенствуются, но потребность в разработке новых способов повышения толерантности клеток миокарда к повреждающему действию ишемии и реперфузии остается актуальной. Одним из способов стабилизации мембран миокардиоцитов является применение различных экзогенных антиоксидантов, способных ингибировать процессы перекисного окисления липидов в мембранных структурах. Одним из представителей антиоксидантов является препарат «Эмоксипин», обладающий широким спектром биологического действия и выраженной антиоксидантной активностью, подтвержденной рядом научных работ [1, 3, 9]. В то же время остается открытой проблема адресной доставки антиоксиданта к месту локализации патологического процесса, нуждающегося в фармакологической коррекции.

✉ Торопова Яна Геннадьевна, тел.: 8 (3842) 51-23-43, 8-913-299-2881; e-mail: yana.toropova@mail.ru

Одним из подходов к транспортной доставке лекарственного вещества к очагу поражения может являться использование липосом как уникальной транспортной системы [8, 11]. Доказано, что ишемизированный миокард способен поглощать липосомы, и этот эффект зависит от состава и жесткости мембран липосом [5]. К тому же липиды, входящие в состав липосом, могут замещать эссенциальные фосфолипиды мембраны, поврежденные в результате перекисного окисления [6].

Предполагается, что эффективность проникновения липосом в поврежденные структуры напрямую зависит от их размера. Крупный размер частиц (более 100 нм) может затруднять их проникновение через фенестры капилляров в поврежденные ткани и клетки. Возможным путем решения этой проблемы является уменьшение размера липосом, что, вероятно, облегчит их доступ к очагам патологии.

Цель исследования – оценить эффективность защиты изолированного сердца крысы от ишемических и реперфузионных повреждений липосомами различного размера и состава.

Материал и методы

Липидную часть липосом формировали из смеси яичного лецитина и холестерина в молярном отношении 7 : 5. Эмоксипин в виде водного раствора добавляли на этапе гидратации липидной пленки при получении мультиламеллярных везикул. Липосомы готовили методом экструзии (экструдер Lipex Biomembranes Inc., Канада) с использованием поликарбонатных фильтров (Costar, США) с диаметром пор 50 и 100 нм. Перед использованием липосомы разбавляли физиологическим раствором до необходимой концентрации.

Исследование проводили на изолированных сердцах крыс линии Wistar с массой тела (350 ± 20) г. Для исключения влияния сезонных колебаний на устойчивость сердца к повреждающему действию ишемии-реперфузии все эксперименты проводились в осенне-зимний период. Сердца извлекали у животных под этиминаловым наркозом (45 мг/кг массы тела) и помещали в «ледяной» (2–4 °С) раствор Кребса–Хензеляйта до полной остановки спонтанных сокращений. Состав раствора был следующим (ммоль): NaCl 118,0; KCl 4,7; MgSO₄ 1,2; KH₂PO₄ 1,2; CaCl₂ 2,0; глюкоза 5,5; NaHCO₃ 25,0. В ходе эксперимента уровень pH раствора составлял 7,4. Далее производили ретроградную перфузию сердца методом Langendorff в течение 10 мин перфузионным раствором, насыщенным карбогеном (95% O₂, 5% CO₂) при 37 °С и при давлении 80 см водного столба. На 10-й мин перфузии ре-

гистрировали коронарный проток, после чего миокард переводили в антеградный режим перфузии по методу Neelley и на 5-й мин оценивали насосную функцию сердца при периферическом сопротивлении 80 см вод. ст. по объему сердечного выброса. Через 10 мин сердца подвергали 30-минутной нормотермической тотальной ишемии, во время которой осуществляли гипоперфузию изучаемыми препаратами со скоростью 0,1 мл/мин. Сердца опытных групп гипоперфузировали пустыми липосомами (ПЛ), липосомами, содержащими эмоксипин (ЭМЛ) и эмоксипином в свободной форме (ЭМС), контрольной – физиологическим раствором (ФР). Конечная концентрация липосом в среде для гипоперфузии составила 10 мг/л в пересчете на липиды. При включении в состав липосом эмоксипина, его содержание составляло 0,25 мг/мл. Концентрация эмоксипина в свободной форме в среде для гипоперфузии также составила 0,25 мг/мл. После ишемии возобновляли перфузию по Langendorff. На 5-й мин реперфузии регистрировали коронарный проток. Через 10 мин работы в ретроградном режиме сердца вновь переводили на перфузию по Neelley с регистрацией объема сердечного выброса на 5, 10 и 15-й мин перфузии. В случае отсутствия насосной функции измеряли давление, развиваемое левым желудочком по максимальной высоте подъема перфузата в колонке.

Таким образом, оценку состояния сердца после воздействия ишемии и последующей реперфузии проводили по величине объема сердечного выброса на 5, 10 и 15-й мин перфузии по Neelley и изменению величины коронарного протока.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение *M* и ошибку среднего *m*. При статистической обработке использовали *t*-критерий Стьюдента; различия между величинами показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На начальном этапе было проведено сравнительное исследование влияния пустых липосом диаметром 50 и 100 нм (ПЛ-50, ПЛ-100) на миокард, подвергшийся ишемии и последующей реперфузии.

Показатели исходного минутного объема сердечного выброса во всех группах статистически не различались ($p > 0,05$) (табл. 1). После 30-минутной нормотермической ишемии в период реперфузии сократительная активность сердец групп ФР и ПЛ-100 оказалась недостаточной для преодоления периферического сопротивления. Давление, развиваемое левым желудочком, в реперфузионный период в группе ПЛ-

100 составило ($26,0 \pm 0,7$) мм вод. ст. Этот показатель оказался выше в 1,7 раза ($p < 0,05$), чем в группе ФР

($15,0 \pm 0,5$) мм вод. ст.).

Таблица 1

Функциональные характеристики состояния миокарда в группах ПЛ-100, ПЛ-50 и ФР ($M \pm m$)				
Показатель		Группа		
		ФР ($n = 18$)	ПЛ-100 ($n = 15$)	ПЛ-50 ($n = 18$)
Объем сердечного выброса, мл	Исх.	$46,0 \pm 0,8$	$47,0 \pm 0,5$	$44,5 \pm 0,5$
	5 мин РП	0	0	$10,8 \pm 0,2$
	10 мин РП	0	0	$5,0 \pm 0,3$
	15 мин РП	0	0	$1,0 \pm 0,2$
Коронарный проток, мл	Исх.	$11,0 \pm 0,3$	$12,0 \pm 0,3$	$11,0 \pm 0,2$
	РП	$6,0 \pm 0,3^{**}$	$15,0 \pm 0,4^{* **}$	$17,3 \pm 0,3^{* **}$
ДРЛЖ, см вод. ст.	Исх.	>80	>80	>80
	РП	$15,0 \pm 0,5$	$26,0 \pm 0,7$	>80

Примечание. Здесь и в табл. 2: Исх. – исходные показатели; РП – реперфузия; ДРЛЖ – давление, развиваемое левым желудочком.

* $p < 0,05$ по сравнению с ФР.

** $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

В отличие от групп ФР и ПЛ-100 в группе ПЛ-50 давление, развиваемое левым желудочком, было достаточным для выполнения насосной функции. На 5-й мин реперфузии объем сердечного выброса в этой группе составил ($10,8 \pm 0,2$) мл. Таким образом, сердца, гипоперфузия которых осуществлялась ПЛ-50, демонстрировали восстановление насосной функции на 24,3% от исходного значения.

Сравнительный анализ величины коронарного протока сердец вышеуказанных групп также позволил выявить достоверные различия между группами (рис. 1). Коронарный проток в период реперфузии в группе ФР снизился на 54,5% по сравнению с исходным значением и составил ($6,0 \pm 0,3$) мл. В то же время в группах ПЛ-50 и ПЛ-100 в реперфузионный период отмечалось достоверное увеличение коронарного протока по сравнению с доишемическими значениями на 57,3 и 25% соответственно. Величина коронарного протока в реперфузионном периоде в этих группах составила ($17,3 \pm 0,3$) (ПЛ-50) и ($15,0 \pm 0,4$) мл (ПЛ-100).

Таким образом, гипоперфузия ПЛ-100 и ПЛ-50 обеспечивает увеличение коронарного протока в реперфузионный период по сравнению с исходными значениями. Отсутствие достоверных различий по этому показателю в группах ПЛ-100 и ПЛ-50, возможно, обусловлено включением адаптивного механизма усиления кровообращения ишемизированной ткани, эффект которого реализуется за счет снижения реперфузионной контрактуры. В то же время в группе ФР рост контрактуры с резким увеличением коронарного сопротивления препятствовал включению этого механизма, что отразилось в выраженном снижении коронарного протока. Уменьшение реперфузионной контрактуры в группах ПЛ-50 и ПЛ-100, вероятно, обусловлено антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом лецитина, вхо-

дящего в состав липосом [2]. Кроме того, гипоперфузия ПЛ-50 способствовала восстановлению сократительной активности, что характеризует более выраженный защитный эффект по сравнению с ПЛ-100, которые препятствовали формированию реперфузионной контрактуры, но не обеспечивали восстановления насосной функции сердец. Достоверные различия в параметрах функционирования миокарда в период реперфузии в группах ПЛ-100 и ПЛ-50, возможно, обусловлены тем, что липосомы малого диаметра лучше проникают через капилляры и тканевые барьеры в межклеточные промежутки и, следовательно, оказывают более выраженное защитное действие.

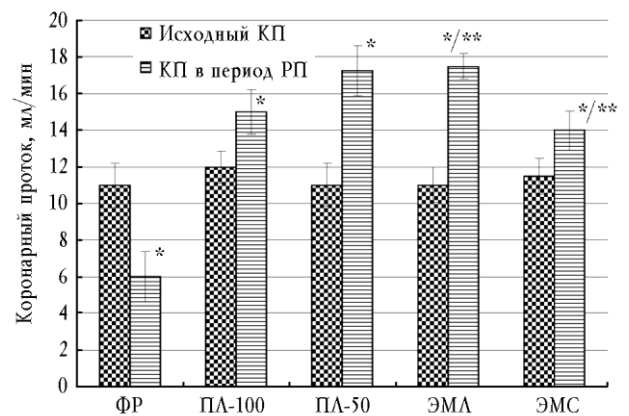


Рис. 1. Объем коронарного протока (КП) изолированного сердца в различных группах: * – $p < 0,05$ – по сравнению с исходными показателями; ** – $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группой ЭМЛ и ЭМС

С учетом полученных результатов при проведении дальнейших экспериментов с включением эмоксипина использовали липосомы диаметром 50 нм.

Включение в состав липосом эмоксипина (ЭМЛ) способствовало восстановлению на 5-й мин реперфузии

насосной функции ишемизированных сердец на 31,5% от исходного значения (табл. 2). Величина сердечного выброса в начальный период реперфузии в группе ЭМЛ

составила (14,0 ± 0,2) мл, что достоверно превышало значение в группе ПЛ-50 ((10,8 ± 0,2) мл) ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатель		Функциональные характеристики состояния миокарда в группах ПЛ-50, ЭМЛ и ЭМС ($M \pm m$)		
		Группа		
		ПЛ-50 ($n = 18$)	ЭМЛ ($n = 20$)	ЭМС ($n = 18$)
Объем сердечного выброса, мл	Исх.	44,5 ± 0,5	44,5 ± 0,5	46,8 ± 0,7
	5 мин РП	10,8 ± 0,2*	14,0 ± 0,2*	11,0 ± 0,2**
	10 мин РП	5,0 ± 0,3	6,0 ± 0,2	6,0 ± 0,3
	15 мин РП	1,0 ± 0,2 [#]	2,0 ± 0,2 [#]	4,0 ± 0,2 [#]
Коронарный проток, мл	Исх	11,0 ± 0,2	11,0 ± 0,2	11,5 ± 0,2
	РП	17,3 ± 0,3	17,5 ± 0,2	14,0 ± 0,3
ДРЛЖ, см вод. ст.	Исх	>80	>80	>80
	РП	>80	>80	>80

* $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами ПЛ-50 и ЭМЛ.

** $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами ЭМС и ЭМЛ.

[#] Статистически значимые различия по сравнению с 5-й мин РП.

В то же время эффект ПЛ-50 и ЭМЛ на коронарный проток демонстрировал отсутствие достоверных различий по данному показателю между этими группами (рис. 2). Тем не менее достоверные различия в величине объема сердечного выброса в раннем реперфузионном периоде наглядно демонстрируют эффективное функциональное восстановление оглушенного миокарда в группе ЭМЛ в сравнении с группой ПЛ-50. На основании вышеописанного кардиопротекторного действия ПЛ-50 можно сделать вывод о том, что эффективность ЭМЛ в отношении коронарного протока обусловлена, в первую очередь, действием фосфолипидов, входящих в состав липосом, а восстановление насосной функции – сочетанным эффектом липидной фазы и эноксипина.

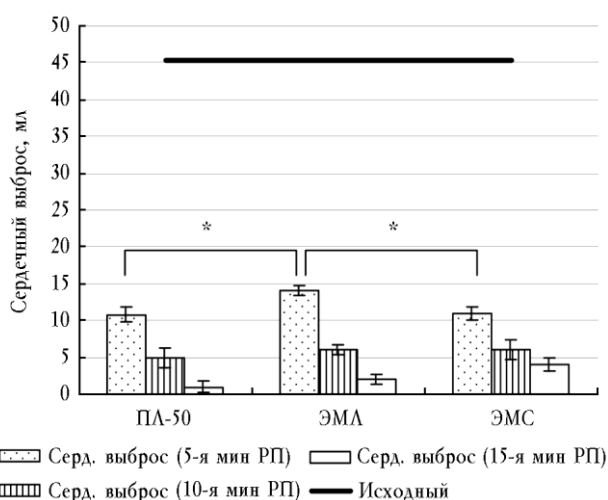


Рис. 2. Восстановление показателей сердечного выброса в группах ПЛ-50, ЭМЛ и ЭМС на различных этапах реперфузии; * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами

Известно, что липосомальные системы доставки фармакологических агентов могут обуславливать фармакологическое преимущество перед свободными формами лекарств [4]. Далее была проведена сравнительная оценка влияния на ишемизированный миокард эноксипина в липосомальной и свободной формах. Концентрация эноксипина в свободной форме в среде для гипоперфузии соответствовала его концентрации в липосомах и составила 0,25 мг/мл.

Было отмечено, что в группе ЭМС динамика восстановления сократительной активности сердец также была положительной (табл. 2). Давление, развиваемое левым желудочком, было достаточным для преодоления периферического сопротивления. На 5-й мин реперфузии величина сердечного выброса в группе ЭМС составила (11,0 ± 0,2) мл, что соответствовало 23,5% исходного значения. Этот показатель был достоверно ниже, чем в группе ЭМЛ ((14,0 ± 0,2) мл) ($p < 0,05$). Кроме того, гипоперфузия ЭМС способствовала увеличению коронарного протока в реперфузионный период на 21,7% по сравнению с исходными показателями, его величина в начальный период реперфузии составила (14,0 ± 0,3) мл. Этот показатель оказался ниже в 1,3 раза, чем в группе ЭМЛ ($p < 0,05$).

Таким образом, гипоперфузия как ЭМЛ, так и ЭМС обеспечивала достоверное повышение толерантности сердца к негативному воздействию ишемии и последующей реперфузии. В то же время ЭМЛ проявляли более выраженный защитный эффект по сравнению с ЭМС, что подтверждалось значительным увеличением коронарного протока и более полным восстановлением насосной функции сердца на раннем этапе реперфузии.

Возобновление перфузии после ишемии не приводит к полному восстановлению параметров функционирования сердца. Кроме того, с течением времени

реперфузионные повреждения могут усугубляться, что сопровождается постепенным угнетением насосной функции. Это связано с усилением отрицательных эффектов реперфузии за счет прогрессирующего клеточного отека, разрывов мембранных структур, каскадного перекисного окисления за счет свободного кислорода, поступающего в миокард при реоксигенации и не утилизируемого миокардиоцитами в связи с глубокой деструкцией метаболических циклов. В связи с этим была поставлена следующая задача исследования: оценить влияние ПЛ-50, ЭМЛ и ЭМС на показатели объема сердечного выброса на момент окончания реперфузии.

На протяжении всего периода реперфузии (15 мин) в группах ПЛ-50, ЭМЛ и ЭМС отмечалось достоверное снижение насосной функции (см. рис. 1). К окончанию реперфузии объем сердечного выброса в группах ПЛ-50, ЭМЛ и ЭМС составил $(1,0 \pm 0,2)$, $(2,0 \pm 0,2)$ и $(4,0 \pm 0,2)$ мл соответственно (см. рис. 2). Различия между группами были статистически достоверными ($p < 0,05$). Таким образом, сердца группы ЭМС демонстрировали наилучшие результаты восстановления насосной функции к 15-й мин реперфузии.

Установленное снижение протективного эффекта ЭМЛ на сердце в процессе реперфузии может объясняться несколькими причинами.

При восстановлении перфузии полиненасыщенные липиды, входящие в состав липосом, могут подвергаться перекисидации и включаться в цепные радикальные процессы в кардиомиоцитах.

Другой причиной может являться инверсия защитного действия эмоксипина при увеличении его дозировки [7]. Эмоксипин подобно большинству антиоксидантов в высоких концентрациях может оказывать парадоксальный прооксидантный эффект и являться источником дополнительного количества свободных радикалов [9]. Возможно, за счет увеличения биодоступности эмоксипина в липосомальной форме ЭМЛ на поздних этапах реперфузии оказывали незначительный прооксидантный эффект, что негативно сказалось на сократительной активности сердец.

Выводы

1. Введение ПЛ-100, ПЛ-50, ЭМЛ, ЭМС во время нормотермической ишемии приводит к увеличению коронарного протока в период реперфузии. Максимальное увеличение коронарного протока отмечено после введения ПЛ-50 и ЭМЛ. Далее, в порядке убывания, ПЛ-100 и ЭМС.

2. Гипоперфузия ПЛ-50, ЭМЛ и ЭМС обеспечивает частичное восстановление насосной функции сердца. После введения ПЛ-50 объем сердечного выброса составлял 24,3% от исходного значения. Для ЭМС и ЭМЛ этот показатель составлял 23,5 и 31,5% соответственно.

3. По сумме регистрируемых показателей максимальный защитный эффект в отношении ишемических и реперфузионных повреждений проявляют ЭМЛ – липосомальная композиция, состоящая из лецитин-холестеринных везикул диаметром 50 нм, содержащих антиоксидант эмоксипин.

Литература

1. Афанасьев С.А., Алексеева Е.Д., Бардамова И.Б., Богомаз С.А. Сравнительная эффективность эмоксипина и оксibuтирата натрия при экспериментальной ишемии миокарда // Эксперим. и клиническая фармакология. 1994. № 57 (4). С. 26–29.
2. Варданян Р.Л., Варданян Л.Р., Арутюнян Р.С., Атабекян Л.В., Карамян Э.Г., Саакян Н.Б. Кинетические закономерности окисления лецитина и его стабилизация // Химия растительного сырья. 2009. № 1. С. 125–130.
3. Василец Л.А., Мох В.П., Богданов Г.Н., Гусева Т.И. Защитное действие антиоксиданта из класса 3-оксипиридинов на сократимость и электрогенез сердечной мышцы при гипоксии и реоксигенации // Кардиология. 1987 № 5. С. 83–87.
4. Грегориадис Г., Аллисон А. Липосомы в биологических системах. М., 1983. С. 94.
5. Журавлева И.Ю., Мухадияров Р.А., Марцияш Н.Е., Барбараи Л.С. Включение и субклеточное распределение липосом в изолированном ишемизированном миокарде // Биосовместимость (Biomaterial-living system interactions). 1995. Т. 3, № 1–2. С. 11–19.
6. Ипатов О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике / под ред. академика РАМН А.И. Арчакова. М.: Изд-во НИИ биомед. химии РАМН, 2005. 318 с.
7. Конорев Е.А., Полумиксов В.Ю., Авилова О.А., Голиков А.П. Эмоксипин при реперфузии ишемического миокарда у собак: влияние на размер инфаркта и креатинкиназную активность плазмы крови // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1990. № 110 (9). С. 252–254.
8. Сейфулла Р.Д. Фармакология липосомальных препаратов (в эксперименте и клинике). М., 2010. С. 50, 69.
9. Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова В.А., Морозова Л.Ю., Полумиксов В.Ю., Цырлин В.А. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94, № 10. С. 1171–1180.
10. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // Circulation. 1982. № 66. P. 1146–1149.
11. Kshirsagar N.A. Drug delivery systems // Indian J. Pharmacology. 2000. № 32. P. 54–61.
12. Turer A.T., Hill J.A. Pathogenesis of myocardial ischemiareperfusion injury and rationale for therapy // Am. J. Cardiol. 2010. № 106. P. 360–368.

Поступила в редакцию 17.04.2012 г.

Утверждена к печати 07.12.2012 г.

Торопова Я.Г. (✉) – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).

Мухамадияров Р.А. – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории ультраструктурных исследований тканей отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).

Головкин А.С. – канд. мед. наук, зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).

✉ **Торопова Яна Геннадьевна**, тел.: 8 (3842) 51-23-43, 8-913-299-2881; e-mail: yana.toropova@mail.ru

COMPARATIVE STUDY OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF VARIOUS DIAMETER AND COMPOSITION LIPOSOMES DURING REPERFUSION OF THE ISOLATED RAT HEARTS AFTER NORMOTHERMIC ISCHEMIA

Toropova Ya.G., Mukhamadiyarov R.A., Golovkin A.S.

Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

The wide application of cardiac surgery using the aorto-pulmonary bypass technique needs the development of new drugs, capable to minimize the heart damaging during ischemia and reperfusion. But the direct delivery of drugs into the damaged tissues and cells is a big problem. The liposomes as unique transport system can be used to solve this problem.

The aim of the study was to evaluate the influence of "empty" liposomes of various diameter and the liposomes of different composition on the myocardium contractile function which has underwent the ischemia and the subsequent reperfusion. The obtained results allowed us to make the conclusion that liposomes of 50 nanometers in diameter are most effective to cardiac protection versus liposomes of 100 nanometers.

Inclusion the emoxipine into the composition of liposomes provide the best results on contractile function of an ischemic myocardium.

KEY WORDS: liposomes, isolated heart, ischemia, reperfusion.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 55–60.

References

1. Afanas'ev S.A., Alekseeva E.D., Bardamova I.B., Bogomaz S.A. *Eksperim. i klinicheskaya farmakologiya*, 1994, vol. 57, no. 4, pp. 26–29.
2. Vardanyan R.L., Vardanyan L.R., Arutyunyan R.S., Atabekyan L.V., Karamyan E.G., Saakyan N.B. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2009, no. 1, pp. 125–130.
3. Vasilets L.A., Mokh V.P., Bogdanov G.N., Guseva T.I. *Kardiologiya*, 1987, no. 5, pp. 83–7.
4. Gregoriadis G., Allison A. *Liposomes in biological systems*. Moscow, 1983. 94 p. (in Russian).
5. Zhuravleva I.Yu., Mukhadziyarov R.A., Martsiyash N.E., Barbarash L.S. *Biosovmestimost'*, 1995, vol. 3, no. 1–2, pp. 11–19.
6. Ipatova O.M. *Phosphogliv: mechanism of action and clinical use*. Moscow, 2005. 318 p. (in Russian).
7. Konorev E.A., Polumiksov V.Yu., Avilova O.A., Golikov A.P. *Byul. eksperim. biologii i meditsiny*, 1990, vol. 110, no. 9, pp. 252–254.
8. Seyfulla R.D. *Pharmacology of liposomal drugs (experimental and clinical)*. Moscow, 2010. P. 42–43, 50, 69. (in Russian).
9. Syrenskiy A.V., Galagudza M.M., Egorova V.A., Morozova L.Yu., Polumiksov V.Yu., Tsyrlin V.A. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova*, 2008, vol. 94, no. 10, pp. 1171–1180.
10. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 1982, no. 66, pp. 1146–1149.
11. Kshirsagar N.A. Drug delivery systems. *Indian J. Pharmacology*, 2000, no. 32, pp. 54–61.
12. Turer A.T., Hill J.A. Pathogenesis of myocardial ischemiareperfusion injury and rationale for therapy. *Am. J. Cardiol.*, 2010, no. 106, pp. 360–368.

Toropova Ya.G. (✉), Laboratory of Cell Technology Department of Experimental and Clinical Cardiology, Kemerovo, Russian Federation.

Muhamadiyarov R.A., Ultrastructural studies of tissue Department of Experimental and Clinical Cardiology, Kemerovo, Russian Federation.

Golovkin A.S., Department of Experimental and Clinical Cardiology, Kemerovo, Russian Federation.

✉ **Toropova Ya.G.**, Ph.: +7 (3842) 51-23-43, 8-913-299-2881; e-mail: yana.toropova@mail.ru