

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Liposomal-antioxidant complex in the prevention and treatment of reperfusion syndrome. Experimental study

D.V. Matveev<sup>1</sup>, S.A. Gavrilova<sup>2</sup>, M.R. Kuznetsov<sup>3</sup>, M.R. Akhmetshina<sup>2</sup>,  
E.V. Ivanov<sup>2</sup>, A.V. Evteev<sup>4</sup>, M.M. Kuznetsova<sup>3</sup>, M.S. Nochnoy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FSBEI APE Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FFM MSU n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup>Flamena LLC, Moscow, Russia

Contacts: Kuznetsov Maxim Robertovich – e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

## Применение липосомально-антиоксидантного комплекса в профилактике и лечении синдрома реперфузии. Экспериментальное исследование

Д.В. Матвеев<sup>1</sup>, С.А. Гаврилова<sup>2</sup>, М.Р. Кузнецов<sup>3</sup>, М.Р. Ахметшина<sup>2</sup>,  
Е.В. Иванов<sup>2</sup>, А.В. Евтеев<sup>4</sup>, М.М. Кузнецова<sup>3</sup>, М.С. Ночной<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>4</sup>ООО «Фламена», Москва, Россия

Контакты: Кузнецов Максим Робертович – e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

## 脂质体抗氧化复合物在预防和治疗再灌注综合征中的作用。实验研究

D.V. Matveev<sup>1</sup>, S.A. Gavrilova<sup>2</sup>, M.R. Kuznetsov<sup>3</sup>, M.R. Akhmetshina<sup>2</sup>,  
E.V. Ivanov<sup>2</sup>, A.V. Evteev<sup>4</sup>, M.M. Kuznetsova<sup>3</sup>, M.S. Nochnoy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FSBEI APE Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FFM MSU n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup>Flamena LLC, Moscow, Russia

通讯作者: Kuznetsov Maxim Robertovich – e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.16-23

Despite the improvement of blood circulation restoration methods in acute ischemia of various localizations and the use of anticoagulant and antiplatelet therapy to maintain the reperfused artery patency, there is still no effective prevention of reperfusion tissue injury, which determined the aim and objectives of the present study.

**Objective of the study.** The article presents our own data on the effect of intravenously injected liposomal antioxidant complex «Flamena» on the degree of myocardial damage in rats in the ischemia-reperfusion model.

**Material and Methods.** The study was performed on 53 mature male white outbred rats.

**Results.** The efficacy of the agent has been shown, expressed by a decrease in the size of irreversibly damaged tissues, a decrease in the percentage of large infarctions. The optimal dose of the substance in experimental myocardial infarction was found to be 2.9 ml/kg.

**Conclusion.** The efficacy of liposomal-antioxidant complex «Flamena», especially demonstrated on the traumatic experimental IR model in small laboratory animals with prolonged ischemia, suggests the potential of this method of reperfusion injury prevention in acute ischemic events and dictates the need for further research.

**Keywords:** liposomal-antioxidant complex «Flamena», prevention and treatment of reperfusion syndrome, myocardium

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Matveev D.V., Gavrilova S.A., Kuznetsov M.R., Akhmetshina M.R., Ivanov E.V., Evteev A.V., Kuznetsova M.M., Nochnoy M.S. Liposomal-antioxidant complex in the prevention and treatment of reperfusion syndrome. Experimental study. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):16–23

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

На фоне совершенствования методов восстановления кровообращения при острых ишемических поражениях различных локализаций и применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии для поддержания проходимости rekanализованной артерии до настоящего времени не имеется эффективной терапии для

профилактики реперфузионного повреждения тканей, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования.** В статье представлены собственные данные по изучению влияния липосомально-антиоксидантного комплекса «Фламена», вводимого внутривенно, на степень повреждения миокарда у крыс в модели ишемии-реперфузии.

**Материал и методы.** Исследование было выполнено на 53 половозрелых самцах белых беспородных крыс.

**Результаты.** Показана эффективность применения препарата, проявившаяся снижением размеров необратимо поврежденных тканей, снижением процента крупных инфарктов. Установлено, что оптимальной дозой препарата при экспериментальном инфаркте миокарда является 2,9 мл/кг.

**Заключение.** Эффективность липосомально-антиоксидантного комплекса «Фламена», особенно показанная на травматичной экспериментальной модели ИР у малых лабораторных животных и при длительной ишемии, говорит о перспективности такого способа профилактики реперфузионного повреждения при острых ишемических событиях и диктует необходимость дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** липосомально-антиоксидантный комплекс «Фламена», профилактика и лечение синдрома реперфузии, миокард

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Матвеев Д.В., Гаврилова С.А., Кузнецов М.Р., Ахметшина М.Р., Иванов Е.В., Евтеев А.В., Кузнецова М.М., Ночной М.С. Применение липосомально-антиоксидантного комплекса в профилактике и лечении синдрома реперфузии. Экспериментальное исследование. *Head and Neck. Российский журнал.* 2022;10(4):16–23

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

尽管在各种部位的急性缺血中改善了血液循环恢复方法, 并使用抗凝剂和抗血小板治疗来维持再灌注动脉的通畅, 但仍然没有有效预防再灌注组织损伤, 这决定了本研究的目的和目的。

研究目的: 本文介绍了我们自己的数据, 即静脉注射脂质体抗氧化复合物«Flamena»对缺血再灌注模型大鼠心肌损伤程度的影响。

结果: 该药物的疗效已被证明, 表现为不可逆损伤组织的大小减少, 大梗死的百分比减少。实验性心肌梗塞中该物质的最佳剂量为2.9ml/kg。

结论: 脂质体抗氧化复合物«Flamena»的功效, 特别是在长期缺血的小型实验动物的创伤性实验IR模型上显示, 表明这种方法在急性缺血事件中预防再灌注损伤的潜力, 并需要进一步研究。

关键词: 脂质体抗氧化复合物«Flamena», 再灌注综合症的预防和治疗, 心肌

利益冲突: 提交人没有需要声明的利益冲突。

基金: 这项研究没有资金。

引用: Matveev D.V., Gavrilova S.A., Kuznetsov M.R., Akhmetshina M.R., Ivanov E.V., Evteev A.V., Kuznetsova M.M., Nochnoy M.S. Liposomal-antioxidant complex in the prevention and treatment of reperfusion syndrome. *Experimental study. Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(4):16–23

作者对所提供数据的独创性以及发布说明性材料 (表格、图纸、患者照片) 的可能性负责。

## Введение

Реперфузионный синдром – это комплекс клинических проявлений восстановления кровообращения в ранее ишемизированных тканях, сопровождающийся повреждением клеток, тканей и органов на местном и системном уровнях с развитием полиорганной недостаточности [1–2].

В частности, ишемическая болезнь сердца обычно связана с пагубными последствиями острого ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Ишемически-реперфузионное поражение возникает у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в случае которого наиболее эффективным методом лечения является своевременная и

эффективная реваскуляризация миокарда с использованием тромболитической терапии или первичных чрескожных коронарных вмешательств. Однако процесс реперфузии миокарда может сам по себе вызвать дальнейшую гибель обратимо поврежденных кардиомиоцитов – явления, известного как реперфузионное повреждение миокарда [3–5].

Существует огромное число факторов развития патологических изменений в зависимости от органа-мишени, однако окислительный стресс является наиболее важным и общим путем развития реперфузионного синдрома, вне зависимости от основной патологии (ишемическая болезнь сердца, хроническая ишемия нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения). Окислительный стресс – это нарушение

баланса про- и антиоксидантов в пользу первых, приводящее к разрушению биологически важных молекул [6].

Проблема лечения реперфузионного синдрома до сих пор остается актуальной. Среди применяемых методов – фармакотерапия, ишемическое пре- и посткондиционирование, гипербарическая оксигенация и др. [7–10]. Однако главным компонентом лечения и профилактики реперфузионного повреждения должна быть антиоксидантная терапия.

Липосомально-антиоксидантный комплекс, используемый в данном исследовании, разработан научной компанией «Фламена», представляет собой эмульсию в виде липосом из фосфолипидов животного происхождения с включением в них известного и высокоэффективного антиоксиданта природного происхождения – дигидрокверцетина (0,4%). Этот липосомальный антиоксидантно-фосфолипидный комплекс был получен по запатентованному методу (патент РФ №2369383 [11], патент Швейцарии №702736). Благодаря липосомам комплекс обладает уникальными возможностями направленного воздействия на клетку, обусловленного структурной схожестью липосом с мембранами клеток по химическому составу. Уникальной особенностью липосом является возможность транспорта лекарственных средств внутрь клеток, с которыми они взаимодействуют путем слияния или эндоцитоза. Лецитин, входящий в состав комплекса, как основной структурный компонент липосом, обладает полным сродством с липидами клеточных мембран человека, что позволяет организовать адресную доставку действующих веществ и повысить эффективность лекарственных средств. Соответственно, снижается риск возникновения нежелательных иммунных реакций и общее токсическое воздействие активного вещества.

Комплекс «Фламена» успешно применяется в составе раневого покрытия при длительно незаживающих ранах [12, 13], гинекологической патологии [14, 15], в качестве лекарственного средства при острой и хронической интоксикации [16, 17].

**Цель работы** – определение эффективности применения липосомально-антиоксидантного комплекса «Фламена» в профилактике и лечении синдрома реперфузии у лабораторных животных (крыс).

## Материал и методы

Работа была проведена на 53 половозрелых самцах белых беспородных крыс массой 368 (335; 393) г с соблюдением требований приказа Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Рандомизация животных была произведена по массе.

### Моделирование инфаркта миокарда

Крыс наркотизировали внутрибрюшинной инъекцией хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг. Инфаркт миокарда моделировали обратимой 2,5-часовой перевязкой левой коронарной артерии

(ЛКА) без вскрытия грудной клетки, без использования аппарата искусственной вентиляции легких. Операционное поле на груди животного освобождали от шерсти, обрабатывали спиртом и делали надрез. Затем аккуратно отсекаровали от ребер мышцы, находящиеся слева от грудной клетки, не допуская их разрыва или повреждения. В межреберье в области верхушечного толчка делали прокол, через который выталкивали сердце. Накладывали лигатуру на ЛКА, расположенную в области на границе правого желудочка миокарда и ушка предсердия; отступали примерно на 4 мм от фиброзного кольца.

### Эвтаназия животных и отбор материала для гистологического исследования

Эвтаназию животных осуществляли глубокой наркотизацией животных хлоралгидратом (не менее 400 мг/кг). Сердце иссекали из грудной полости, промывали водой и замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### Оценка размера поражения миокарда

Размер некроза оценивали через 72 часа после ишемии-реперфузии (ИР) планиметрически в срезах сердца толщиной 1,5 мм, окрашенных 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида. После остановки реакции 10% формалином срезы помещали между предметными стеклами и сканировали с обеих сторон. В программе AUC рассчитывали процент площади пораженной ткани к общему размеру среза сердца.

### Введение комплекса «Фламена»

Исследуемое вещество – комплекс «Фламена», вводили внутривенной инфузией в бедренную вену в дозах 2,9 или 1,45 мл/кг в течение 10 минут, начиная за 5 минут до реперфузии. Физиологический раствор вводили эквивалентно. В эксперименте соблюдали стерильность. Общая схема эксперимента показана на рис. 1.

### Экспериментальные группы животных

В исследовании было сформировано 4 экспериментальные группы животных:

1. ИР с внутривенным введением комплекса «Фламена» в дозе 2,9 мл/кг (F-1, N=8);
2. ИР с внутривенным введением комплекса «Фламена» в дозе 1,45 мл/кг (F-2, N=5);
3. ИР с внутривенным введением физиологического раствора в дозе 2,9 мл/кг (C-1, N=21);
4. ИР с внутривенным введением физиологического раствора в дозе 1,45 мл/кг (C-2, N=19).

Также исследовали эффекты комплекса «Фламена» относительно объединенной контрольной группы с внутривенным введением физиологического раствора в дозировках 2,9 и 1,45 мл/кг (C, N=13). Данное объединение оправдано, поскольку введенное крысам в кровотоки дополнительное количество физиологического раствора довольно быстро выводится из кровотока почками. В отчете представлены результаты обработки данных

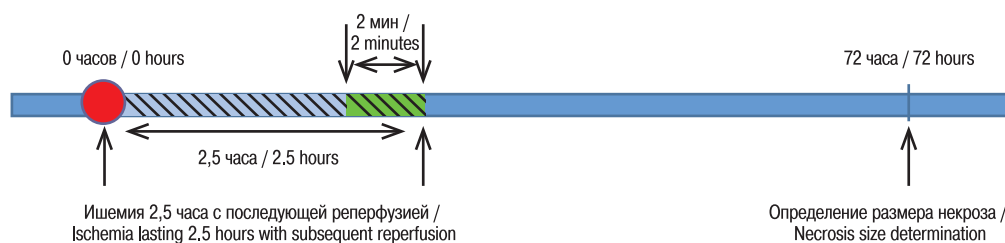


Рис. 1. Протокол проведения эксперимента

Figure 1. Protocol of the experiment

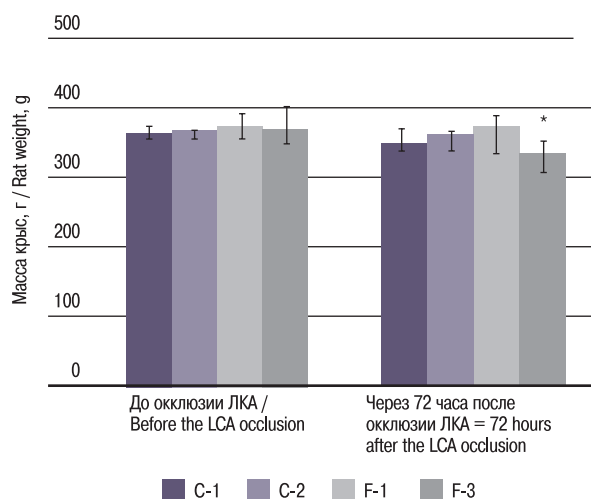


Рис. 2. Масса крыс во время проведения эксперимента.

\* –  $p < 0,05$  для группы F2: сравнение величины через 72 часа с дооперационным значением.

Figure 2. Body weight of the rats during the experiment.

\* –  $p < 0,05$  for group F2: comparison of the value after 72 hours with the preoperative value.

как относительно отдельных контрольных групп (C-1 и C-2), так и для объединенной группы (C).

#### Статистическая обработка результатов

Результаты представлены в виде медианы и 1 и 3 квартилей. Статистическая обработка результатов проведена в программе Statistica 6.0. Значимость различий между независимыми группами оценивали непараметрическим U-тестом Манна-Уитни. Смертность и частоту возникновения крупных инфарктов оценивали  $\chi^2$ -критерием. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

## Результаты

#### Оценка массы тела животных

Важным показателем здоровья и самочувствия животных является их масса. Масса тела крыс до операции в контрольных группах составляла 362 (354; 374) г – в группе C-1 и 369 (359; 370) г – в группе C-2, а у крыс с введением комплекса «Фламена» – 376 (357; 394) г – в группе F-1 и 371 (350; 403) г – в группе F-2. Через 72 часа после ИР наблюдали статистически незначимое снижение массы тела крыс по отношению к дооперационному значению в связи с ухудшением самочувствия

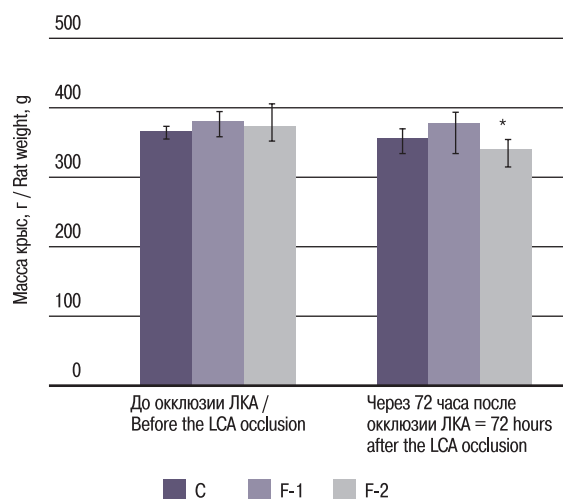


Рис. 3. Масса тела крыс во время проведения эксперимента

\* –  $p < 0,05$  для группы F2: сравнение величины.

Figure 3. Body weight of the rats during the experiment

\* –  $p < 0,05$  for group F2: value comparison.

животных до величин: 348 (340; 370) г – в группе C-1; 361 (340; 364) г – в группе C-2 и 373 (333; 391) г в группе F-1. В группе F-2 через 72 часа после ИР было показано статистически значимое снижение массы тела на 10% от дооперационного уровня до величины 338 (313; 353) г (рис. 2). При этом при межгрупповом сравнении массы тела крыс до и после операции статистически значимых отличий выявлено не было. Таким образом, комплекс «Фламена» не оказывает общего оздоровительного эффекта и не ухудшает общего состояния крыс.

При объединении контрольных групп были получены аналогичные результаты. Масса тела крыс в контрольной группе C до и после операции составляла 366 (353; 371) и 355 (335; 368) г соответственно (рис. 3). Отличий в изменении массы тела между объединенной контрольной группой и крысами, которым была введена «Фламена» обнаружено не было.

#### Смертность крыс после моделирования ИР

Всего было прооперировано 60 крыс. Животные, погибшие в результате введения наркоза (до окклюзии ЛКА,  $n=4$ ) и окрашивание сердец которых было избыточным ( $n=3$ ), были исключены из эксперимента: всего 7 крыс. Результаты представлены в табл. 1 (раздельные контроли) и 2 (объединенные контроли).

Таблица 1. Смертность крыс после моделирования ИР в разные промежутки времени (раздельные контрольные группы)  
Table 1. Mortality of rats after modeling IR at different time intervals (separate control groups)

Группа Group	До операции Before the operation		0-2,5 часа после окклюзии (до реперфузии) 0-2.5 hours after occlusion (before reperfusion)		2,5 часа – 72 часа после окклюзии 2.5 hours – 72 hours after occlusion		Общее число (за исключением крыс, умерших до окклюзии) Total number (excluding rats that died before occlusion)	
	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived
C-1	0	8	0 (0%)	8	3 (38%)	5	3 (38%)	5
C-2	3	5	1 (20%)	4	1 (25%)	3	2 (40%)	3
F-1	1	21	3 (14%)	18	10(56%)	8	13(62%)	8
F-2	0	19	4 (21%)	15	5 (33%)	10	9 (47%)	10

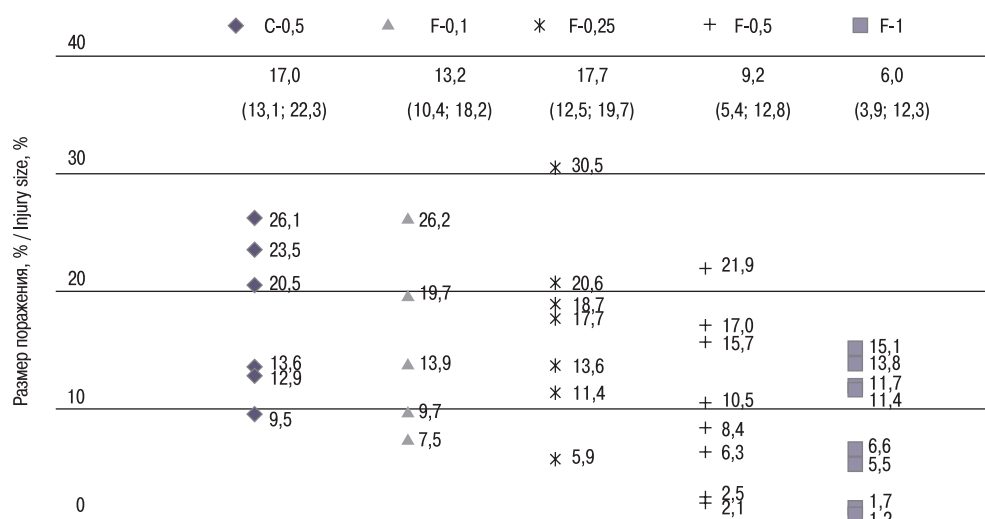


Рис. 4. Размер поражения миокарда, представленный в % к общему размеру сердца через 72 часа после моделирования ИР  
Figure 4. Myocardial injury size presented as % of total heart size 72 hours after modeling IR

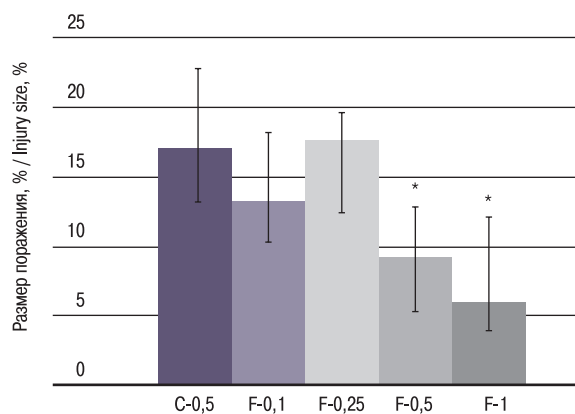


Рис. 5. Размер поражения миокарда, представленный в % к общему размеру сердца через 72 часа после моделирования ИР  
\* –  $p < 0,05$  – для групп F-0,5 и F-1 по сравнению с группой C-0,5.  
Figure 5. Myocardial injury size presented as % of total heart size 72 hours after modeling IR  
\* –  $p < 0,05$  – for groups F-0,5 and F-1 compared with group C-0,5.

#### Внутривенная инфузия комплекса «Фламена» не повлияла на показатель смертности крыс.

Влияние комплекса «Фламена» на размер поражения миокарда через 72 часа после ИР

Через 72 часа после ИР размер поражения миокарда в группе C-0,5 с введением физиологического раствора составлял 17,0 (13,1; 22,7)%; в группах с введением комплекса «Фламена» (рис. 4, 5):

- F-0,1 – 13,2 (10,4; 18,2)%;
- F-0,25 – 17,7 (12,5; 19,7)%;
- F-0,5 – 9,2 (5,4; 12,8)%;
- F-1 – 6,0 (3,9; 12,3)%.

Комплекс «Фламена», введенный в больших объемах 1,45 мл/кг (F-0,5) и 2,9 мл/кг (F-1) в 1,9 и 2,8 раза соответственно снижал размер поражения миокарда по сравнению с контрольной группой C-0,5. Меньшие объемы исследуемого комплекса не влияли на размер некроза. Таким образом, была показана минимальная эффективная доза препарата (в рамках исследуемого ряда доз).

Далее исследовали влияние комплекса «Фламена» на формирование крупного (>9%) и малого (<9%) инфарктов. Малый инфаркт был зарегистрирован только в группах с введением «Фламены» и составлял:

- F-0,1 – 7,5%;
- F-0,25 – 5,9%;
- F-0,5 – 4,4 (2,2; 7,7)%;
- F-1 – 4,1 (2,4; 4,9)%.

Участки поражения крупного размера наблюдали во всех исследуемых группах: в контрольной, C-0,5 – 17,0 (13,1; 22,7)% и в группах с введением комплекса «Фламена»:

- 14,0 (12,4; 19,7)% – в группе F-0,1;
- 18,2 (14,6; 20,1)% – в группе F-0,25;

Таблица 2. Смертность крыс после моделирования ИР в разные промежутки времени (контроли объединены)  
Table 2. Mortality of rats after modeling IR at different time intervals (controls combined)

Группа Group	До операции Before the operation		0–2,5 часа после окклюзии (до реперфузии) 0–2.5 hours after occlusion (before reperfusion)		2,5 часа – 72 часа после окклюзии 2.5 hours – 72 hours after occlusion		Общее число (за исключением крыс, умерших до окклюзии) Total number (excluding rats that died before occlusion)	
	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived
C	3	13	1 (8%)	12	4 (33%)	8	5 (38%)	8
F-1	1	21	3 (14%)	18	10 (56%)	8	13 (62%)	8
F-2	0	19	4 (21%)	15	5 (33%)	10	9 (47%)	10

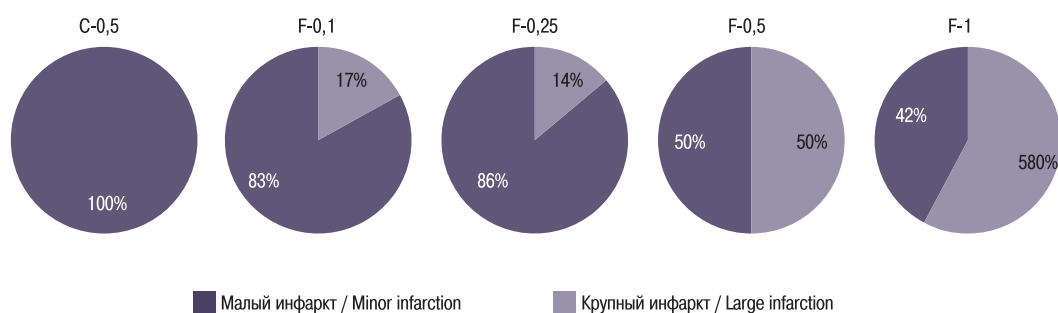


Рис. 6. Частота случаев возникновения крупного и малого инфарктов в исследуемых группах  
Figure 6. Frequency of major and mild infarctions in the study groups

- 13,8 (10,9; 16,7) % – в группе F-0,5;
- 13,8 (11,8; 15,1) % – в группе F-1.

С учетом размера выборки провели межгрупповое сравнение размера крупного инфаркта. Статистически значимых отличий при таком сравнении обнаружено не было.

При проведении частотного анализа случаев возникновения малого и крупного инфарктов было показано, что с увеличением объема вводимого комплекса «Фламена» возрастала и доля инфарктов малого размера в общем количестве инфарктов. Так, было показано, что в группе F-0,1 процент малых инфарктов составлял 17%, в группе F-0,25 – 14%, в группе F-0,5 – 50% и в группе F-1 – 58% (рис. 6).

Поскольку при анализе общего размера поражения было показано, что у крыс с введением комплекса «Фламена» в дозах 1,45 мл/кг (F-1) и 2,9 мл/кг (F-1) размер поражения был меньшим, то можно сделать вывод, что данный эффект реализуется за счет снижения комплексом «Фламена» числа случаев возникновения крупного инфаркта, тем более, что смертность имела тенденцию к снижению.

Результаты согласуются с полученными ранее данными о снижении размера поражения миокарда при инфузии «Фламены» в количестве 2,9 мл/кг. В проведенном ранее исследовании также было показано, что дальнейшее увеличение объема введения до величины 5,7 мл/кг нивелировало данный эффект. Вероятно, исследованная доза комплекса 2,9 мл/кг является оптимальной

величиной, при введении которой реализуется кардиопротекторный эффект. С учетом полученных ранее данных был построен график доза-эффект (рис. 7).

## Обсуждение

Установлено, что применение липосомально-антиоксидантного комплекса «Фламена» значительно (на 60%) уменьшает размеры некроза миокарда по сравнению с контрольной группой. Это самый высокий показатель среди опубликованных для различных способов лечения в доступной нам литературе. Введение комплекса достоверно снижает число крупных инфарктов среди животных. Такой результат может быть обусловлен высокой эффективностью липосомального способа доставки антиоксидантного агента в клетку, обратимо поврежденную ишемией и, как следствие, адекватной защитой такой клетки от оксидативного стресса при реперфузии. Применение липосомально-антиоксидантного комплекса патогенетически оправдано непосредственно до и сразу после реперфузии.

Установлено, что оптимальной дозировкой препарата у малых лабораторных животных является 2,9 мл/кг. Комплекс в такой дозе обеспечивает максимальный терапевтический эффект и при этом не влияет на общее состояние крыс, повышение же дозировки приводит к нивелированию терапевтического и проявлению токсического эффекта препарата.

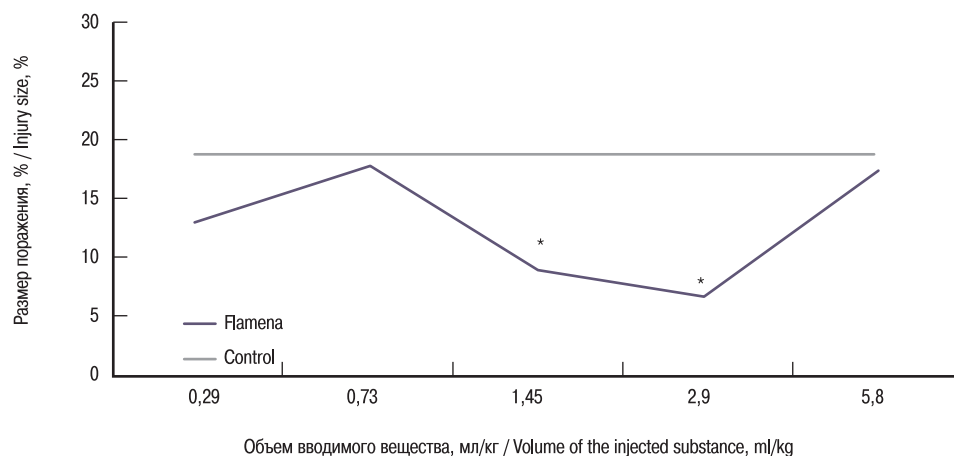


Рис. 7. Влияние комплекса «Фламена» на размер поражения миокарда через 72 часа после ИР  
Figure 7. Effect of Flamena complex on myocardial injury size 72 hours after IR

## Заключение

Эффективность липосомально-антиоксидантного комплексу «Фламена», особенно показанная на травматичной экспериментальной модели ИР у малых лабораторных животных и при длительной ишемии, говорит о перспективности такого способа профилактики реперфузионного повреждения при острых ишемических событиях и диктует необходимость дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948–54.
- Sinning C., Westermann D., Clemmensen P. Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives. *Biomark Med*. 2017;11(11):11031–040.
- Русак Т.В., Гелис Л.Г., Медведева Е.А. и др. Факторы риска реперфузионных повреждений миокарда при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(5):639–55. [Rusak T.V., Gelis L.G., Medvedeva E.A. Risk factors for myocardial reperfusion injury during endovascular revascularization in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology in Belarus*. 2020;12(5):639–55 (In Russ.).]
- Wu Meng-Yu, Yang Giou-Teng, Liao Wan-Ting, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*. *Cell. Physiol. Biochem*. 2018;46(4):1650–67.
- Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med*. 2007;357(11):1121–35.
- Пасько В.Г., Ардашев В.Н., Титарова Ю.Ю., Тихонравов А.В. Оксидативный стресс при реперфузионном синдроме и методы его коррекции. *Кремлевская медицина. Клин. вестник*. 2018;1:150–53. [Pasko V.G., Ardashev V.N., Titarova Yu.Yu., Tikhonravov A.V. Oxidative stress in reperfusion syndrome and methods for its correction. *Kremlin medicine. Wedge. messenger*. 2018;1:150–53 (In Russ.).]
- Spoelstra-de Man A.E.M., Elbers P.W.G., Oudermans-van Straaten H.M. Making Sense of Early High-dose Intravenous Vitamin C in Ischemia/Reperfusion Injury. *Crit. Care*. 2018;22(1):70.
- Billah M., Ridiandres A., Allahwala U., et al. Circulating Mediators of Remote ischemic Preconditioning: Search for the Mississig Link Between Non-Lethal ischemia and Cardioprotection. *Oncotarget*. 2019;2(10):216–44.
- Гореликов А.В. Ишемическое посткондиционирование в предотвращении реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST. *Кардиология в Беларуси*. 2017;9(1):60–78. [Gorelikov A.V. Ischemic postconditioning in the prevention of myocardial reperfusion injury in patients with AMI and ST-segment elevation. *Cardiology in Belarus*. 2017;9(1):60–78 (In Russ.).]
- Francis A. Baynosa R. Ischemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving Hyperb. Med*. 2017;47(2):110–7.
- Григорьев А.М., Евтеев А.В., Смыслов А.П. и др. Патент №2369383 С2 Российская Федерация, МПК А61К 9/107, А61К 9/127, А61К 31/353. Фосфолипидная эмульсия, включающая дигидрохверцетин, и способ ее получения. №2007139865/15: заявл. 30.10.2007: опубл. 10.10.2009/заявитель Общество с ограниченной ответственностью Научная компания «Фламена» [Grigoriev A.M., Evteev A.V., Smyслов A.P. and others. Patent No. 2369383 C2 Russian Federation, IPC A61K 9/107, A61K 9/127, A61K 31/353. Phospholipid emulsion containing dihydroquercetin, and method for its preparation: No. 2007139865/15: Appl. 10/30/2007: publ. 10.10.2009/applicant Limited Liability Company Flamena Scientific Company (In Russ.).]
- Абдувосидов Х.А., Матвеев Д.В., Снйгоренко А.С. и др. Применение физических факторов и липосомального покрытия «Фламена» при трофических язвах у пожилых больных хронической венозной недостаточностью. *Физиотерапия,*

- бальнеология и реабилитация*. 2012;6:16–21 [Abduvosidov Kh.A., Matveev D.V., Snigorenko A.S. The use of physical factors and Flamena liposomal coating for trophic ulcers in elderly patients with chronic venous insufficiency. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2012;6:16–21 (In Russ.).]
- Семенов С. В. Местное лечение трофических язв в стадии грануляции и эпителизации у пожилых больных, страдающих хронической венозной недостаточностью. *Хирург*. 2013;7:36–44. [Semenov SV Local treatment of trophic ulcers in the stage of granulation and epithelialization in elderly patients suffering from chronic venous insufficiency. *Surgeon*. 2013;7:36–44 (In Russ.).]
  - Овчарук Э.А. Локальное введение липосомальной эмульсии «Фламена» в лечении хронического эндометрита с аутоиммунной дезадаптацией. *Вестн. новых медицинских технологий*. 2018;25(3):87–95. [Ovcharuk E.A. Local administration of Flamena liposomal emulsion in the treatment of chronic endometriitis with autoimmune maladaptation. *Vestn. new medical technologies*. 2018;25(3):87–95 (In Russ.).]
  - Власина А.Ю., Идрисова Л.Э., Солопова А.Г. и др. Реабилитация онкогинекологических больных после противоопухолевой терапии: пути решения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(1):44–55. [Vlasina A.Yu., Idrisova L.E., Solopova A.G. Rehabilitation of oncogynecological patients after antitumor therapy: solutions. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2020;14(1):44–55 (In Russ.).]
  - Parîi S., Valica V., Caraus V., et al. Evaluarea toxicității acute a unor noi compuși medicamentoși combinați. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei, Chișinau*. 2015;1–2.35–8.
  - Parîi S., Valica V., Gudumac V., et al. Determinarea toxicității cronice a unui nou compus medicamentos combinat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale. Chișinau*. 2016;1:214–9.

Получена 19.04.22

Получены положительные отзывы 20.08.22

Принята в печать 22.09.22

Received 19.04.22

Positive reviews received 20.08.22

Accepted 22.09.22

**Вклад авторов:** Матвеев Д.В. — руководитель проекта, Гаврилова С.А. — руководитель экспериментальной части, Кузнецов М.Р., Ахметшина М.Р., Иванов Е.В., Кузнецова М.М., Ночной М.С. — исполнители экспериментальной части, Евтеев А.В. — разработчик фармвещества.

**Contribution of the authors:** Matveev D.V. — project manager, Gavrilova S.A. — head of the experimental part, Kuznetsov M.R., Akhmetshina M.R., Ivanov E.V., Kuznetsova M.M., Nochnoi M.S. — performers of the experimental part, Evteev A.V. — Pharmaceutical substance developer.

### Информация об авторах:

Матвеев Дмитрий Валентинович — д.м.н., профессор кафедры хирургии и ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва, Россия. ORCID 0000-0003-2990-2035

Гаврилова Светлана Анатольевна — д.б.н., доцент кафедры физиологии и общей патологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-8776-6062.

Кузнецов Максим Робертович — д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и пластической хирургии Сеченовского Университета, заместитель директора кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина Сеченовского Университета, Москва, Россия. ORCID 0000-0001-6926-6809

Ахметшина Марина Ринатовна — к.биол.н., доцент кафедры физиологии и общей патологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-3334-6177

Иванов Евгений Викторович — к.м.н., научный сотрудник лаборатории анализа клеточных изображений ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносов, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-3382-4458

*Евтеев Антон Владимирович – ООО «Фламена», Москва, Россия. ORCID 0000-0002-0793-774X*

*Кузнецова Мария Максимовна – студентка ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID 0000-0001-9411-9472*

*Ночной Максим Сергеевич – студент ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID 0000-0003-0057-9561*

#### **Information about the authors:**

*Matveev Dmitry Valentinovich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-2990-2035*

*Gavrilova Svetlana Anatolievna – Doctor of Biological Sciences, Assistant Professor, Department of Physiology and General Pathology, FFM MSU n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-8776-6062.*

*Kuznetsov Maxim Robertovich - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy, and Plastic Surgery, Sechenov University, Deputy Director of the L.L. Levshin Oncology Cluster, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-6926-6809*

*Akhmetshina Marina Rinatovna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Physiology and General Pathology, FFM MSU n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-3334-6177*

*Ivanov Evgeny Viktorovich – Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Laboratory of Cellular Image Analysis, FFM MSU n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-3382-4458*

*Evtsev Anton Vladimirovich – Flamera LLC, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-0793-774X*

*Kuznetsova Maria Maximovna – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-9411-9472*

*Nochnoy Maxim Sergeevich – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-0057-9561*