

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 3. С. 82–96

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Обзорная статья

УДК 612.824; 615.21; 616.03

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf120109>

Молекулярные механизмы транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер как мишени для фармакологического воздействия

Часть 2. Современные способы доставки фармакологических агентов в центральную нервную систему

© 2022. М. В. Литвинова^{1,2}, А. Н. Трофимов^{1,2}, П. Д. Шабанов², А. А. Лебедев², Е. Р. Бычков², Н. А. Арсениев¹, А. И. Тюкавин¹

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Литвинова Мария Владимировна, Litvinova-masha@bk.ru

АННОТАЦИЯ. Одной из нерешенных проблем на пути совершенствования фармакотерапии заболеваний ЦНС является разработка и создание технологий, позволяющих лекарствам преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В обзоре обсуждаются современные методы доставки лекарственных веществ в ЦНС. Показаны преимущества и недостатки основных фармакологических стратегий прямого преодоления ГЭБ и альтернатива этому. Рассмотрены новые методы доставки лекарств в мозг с повреждением (физические, химические и др.) и без нарушений структуры гематоэнцефалического барьера (малые молекулы, клеточно-опосредованный транспорт, стволовые клетки). Обсуждены перспективы использования искусственных наноразмерных транспортеров лекарств. Показана перспективность альтернативной стратегии фармакологического воздействия на структуры ЦНС (интраназальный путь). Рассмотрены возможные механизмы воздействия фармакологических агентов на структуры ЦНС в обход ГЭБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гематоэнцефалический барьер; центральная нервная система; стратегии доставки лекарственных препаратов в ЦНС; интраназальное введение

СОКРАЩЕНИЯ:

АГ – алкилглицеролы; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; КИ – клинические испытания; ЛП – лекарственный препарат; ЦНС – центральная нервная система.

ВВЕДЕНИЕ

Самыми распространенными видами патологии центральной нервной системы (ЦНС) в мире являются: болезнь Альцгеймера, эпилепсия, паркинсонизм, рассеянный энцефаломиелит, детский церебральный паралич. Современными американскими исследователями установлено, что только на долю болезни Альцгеймера приходится около 60% всех случаев слабоумия (деменции) в странах ЕС и Северной Америки. Общемировая заболеваемость на 2006 год этим типом слабоумия составляла 26,6 млн человек, а к 2050 году число больных может вырасти вчетверо. По данным Росстата (2017) в Российской Федерации количество пациентов неврологического профиля, в том числе с заболеваниями центральной нервной системы, с начала XXI века практически не изменилось.

Население Земли ежедневно увеличивается более, чем на 250 тысяч человек, при этом, по данным Центра демографии и экологии человека, люди старше 60 лет – самая быстрорастущая группа населения. Устойчивая тенденция увеличения больных с актуальной патологией ЦНС в странах с высокой продолжительностью жизни населения является важным фактором ускорения разработок и получения инновационных лекарственных препаратов для неврологии и психиатрии. Вместе с тем, в медицине наблюдается несколько парадоксальная ситуация, когда количество перспективных фармакологических агентов, способных корригировать расстройства нервно-психической сферы человека в пожилом и старческом возрасте, непрерывно растет, в то время как число лекарственных препаратов, оказывающих выраженный терапевтический эффект на течение хронических заболеваний ЦНС существенно, не увеличивается.

Одним из препятствий на пути повышения результативности лечения пациентов психоневрологического профиля, является нерешенность проблемы лекарственного преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). ГЭБ – это морфофункциональная система, отделяющая структуры ЦНС от крови и содержащихся в ней веществ (в том числе лекарств). Барьер имеет сложную морфофункциональную организацию и обладает высокой транспортной избирательностью, что существенно ограничивает возможности лекарственной терапии заболеваний спинного и головного мозга (Марьянович А. Т., 2014; 2020; Трофимов А. Н., Литвинова М. А., Шварц А. П. и др., 2022). Многолетние попытки исследователей создать оптимальную систему доставки лекарств в ЦНС завершились признанием того, что в настоящее время проблема фармакотерапии патологии ЦНС – создание лекарственных препаратов, преодолевающих ГЭБ или вызывающих лечебные эффекты в ЦНС без участия этого барьера (в обход), далека от своего разрешения [1].

В настоящее время в мире проводятся комплексные научно-исследовательские и конструкторские разработки, направленные на создание лекарственных форм и систем, обеспечивающих доставку сложных молекулярных фармакологических агентов в различные структуры ЦНС. Наибольшие успехи в этом направлении достигнуты в таких биофармацевтических компаниях как Biogen. Был создан Адуканумаб – первый препарат в США за последние 18 лет, одобренный FDA для лечения болезни Альцгеймера. Российская биофармацевтическая компа-

ния Биокад интенсивно работает в направлении получения оригинальных препаратов для лечения этого вида патологии. Однако по-прежнему большинство инновационных препаратов не доходят до конца клинических исследований (Соланезумаб (Eli Lilly), Бапинеизумаб (Pfizer), Гантенеумаб (Johnson&Johnson, Roche), Верубецестат (AstraZeneca) и многие другие).

Основные этапы решения проблемы доставки ЛС в ЦНС. Интенсивные разработки систем доставки лекарств в мозг ведутся с начала 80-х годов прошлого столетия. Были созданы первые инвазивные методы введения препаратов в ткань мозга, а также физические методы повышения проницаемости ГЭБ для лекарственных средств [2]. Для доставки препаратов в ЦНС использовали внутримозговые имплантаты, в том числе полимеры или генноинженерные фибробласты, которые защищают нейроны от гибели, вызванной механизмами, подобными тем, которые, как считается, возникают при нейродегенеративных расстройствах человека [3]. Применялись абсорбтивные методы доставки лекарств – катионные векторы, с помощью которых катионизированный альбумин, в отличие от нативного белка, быстро поступал в спинномозговую жидкость (ЦСЖ) из крови. В качестве еще одной системы доставки был предложен рецептор-опосредованный трансцитоз рецепторных лигандов через ГЭБ. Клетки имеют большое количество рецепторов для захвата лигандов различных молекул, включая гормоны, факторы роста, ферменты и белки плазмы. Рецепторно-опосредованный эндоцитоз играет важную роль в транспортных функциях ГЭБ и работает селективно для определенных веществ, например, инсулина, лептина и других веществ.

Первые нанотехнологические разработки в области систем доставки лекарств в мозг были связаны с *липосомами*, *наночастицами*, а также с *дендримерами* – полимерами с контролируемыми физическими и химическими параметрами. С целью повышения проницаемости ГЭБ для микропузырьков использовали фокусированные ультразвуковые воздействия (ФУЗ). Временное повышение проницаемости ГЭБ у человека было достигнуто путем внутрикаротидного введения гипертонических растворов маннитола [3] или аналогов брадикинина [4] в сонную артерию (*внутрикаротидная инъекция*). Однако в силу повышенной опасности такой манипуляции и невозможности многократного применения этот метод в клинической практике себя не нашел.

Современные фармакологические стратегии прямого преодоления ГЭБ. В начале текущего столетия вновь предпринимались попытки воздействовать на структуры ЦНС для прямого преодоления ГЭБ или каким-либо альтернативным способом (в обход этой структуры).

Доставка лекарств в мозг с нарушением структуры гематоэнцефалического барьера. Для преодоления ГЭБ были созданы системы, обеспечивающие непродолжительное проникновение ЛС в ЦНС. В их основу были положены химические и физические воздействия, которые изменяли структурно-функциональную организацию барьера в направлении повышения его проницаемости для лекарств.

Химические воздействия на гематоэнцефалический барьер осуществляли внутрикаротидным (через сонные артерии) введение веществ (лейкотриен C₄, брадикинин и др.), аналогов медиаторов воспаления.



Рис. 1. Способы доставки веществ через гематоэнцефалический барьер
Fig. 1. Methods of drug delivery through the blood-brain barrier

Общим эффектом медиаторов воспаления является их способность временно повышать проницаемость ГЭБ. Учитывая это, становится ясно, почему разработка синтетических производных этих биомолекул представляет интерес для доставки лекарств в ЦНС. Компания Alkermes разработала пептидное производное брадикинина (RMP-7 (Cereport)), которое нацелено на рецептор брадикинина B₂. Благодаря особенностям своего химического строения и неионным амфифильным свойствам, RMP-7 быстро встраиваются в мембрану эндотелиальных клеток микрососудов мозга, вызывая повышенную проницаемость ГЭБ в течение 3–15 мин. С помощью другого химического агента – пептида кининовой группы – брадикинина, посредством лиганд-рецепторного взаимодействия (B₂-рецептор) на клетках эндотелия микрососудов мозга, вызывалась непродолжительная активацию NO-синтазы. Увеличение концентрации оксида азота в сосудистой стенке сопровождалось ее расслаблением и повышением проницаемости для ЛС.

Однако в клинической практике этот и другие подобные методы не нашли своего применения, поскольку синтетический аналог брадикинина (KMP-7), имея более продолжительный период полураспада, не подтвердил устойчивый эффект на стадии доклинических испытаний. Исключение составляют системы KMP-7 доставки препаратов, которые используются при глиоме головного мозга.

Физические воздействия. В результате многочисленных исследований эффективности и безопасности физических воздействий (лазера, ультразвука, магнитного поля и вибрации) на ГЭБ предпочтение было отдано воздействиям сфокусированного ультразвука [5].

Сфокусированный ультразвук – это метод, в котором используются звуковые волны для механического или теплового воздействия на целевую ткань без необходимости облучения или хирургического вмешательства. Ультразвук как фактор повышения проницаемости ГЭБ был впервые применен в середине прошлого века. В текущем столетии именно ультразвуковые системы доставки лекарств в ЦНС стали центром внимания исследователей. В многочисленных экспериментах на различных видах лабораторных животных, а также

по результатам клинических исследований создатели ультразвуковых систем пришли к выводу об их перспективности для оптимизации процессов доставки лекарств в ЦНС [6–9]. В настоящее время прецизионные механизмы, лежащие в основе опосредованного ультразвуком повышения проницаемости ГЭБ, остаются неясными. Полагают, что в качестве ведущего фактора, изменяющего морфофункциональную структуру барьера, являются биомеханические воздействия ультразвука (Рис. 2.)

Выраженность нарушений структуры и функции ГЭБ в значительной степени зависело от параметров ультразвука. При использовании повышенной мощности ультразвуковых волн на головной мозг отмечались: точечный выход эритроцитов за пределы стенки микрососудов (экстравазации), внутримозговые кровоизлияния, а также грубые повреждения мозговой ткани (отек, гибель нейронов и др.) [11, 12]. Основным патогенетическим фактором повреждающего действия ультразвука было образование в жидких средах мозга большого количества нестабильных микропузырьков. В результате нестабильной кавитации (иннерционной) микропузырьки интенсивно разрушаются («взрываются»), оказывая механическое воздействие на эндотелий микрососудов (экстравазация) жидкой части крови, повреждение мембран эритроцитов и лейкоцитов в микрососудах мозга. В связи с относительной безопасностью ультразвуковой технологии повышения проницаемости ГЭБ для ЛС этот подход дальнейшего развития пока не получил [5].

Таким образом, в настоящее время системы доставки лекарств в ЦНС с использованием химических и физических факторов воздействия на ГЭБ применения в клинической практике не получили. Оба метода имеют серьезные побочные эффекты: при физическом воздействии возможны кровоизлияния, апоптоз нейронов, при использовании химических факторов очевидна опасность отека головного мозга. Дополнительными факторами, сдерживающими использование методов физического воздействия в клинике, являются приобретение специальной аппаратуры, подготовка медико-технического персонала, а также соблюдение мер безопасности для больных и персонала.

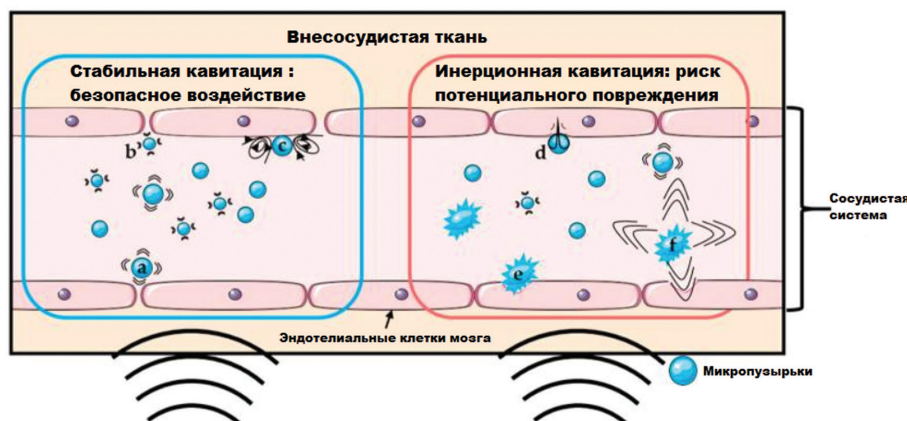


Рис. 2. Механизм модуляции гематоэнцефалического барьера сфокусированным ультразвуком. Схематическое изображение нескольких механизмов разрушения ГЭБ: стабильная кавитация вызывает механизм выталкивания (а) и вытягивания (b) микропотоков (с), которые могут безопасно преодолевать гематоэнцефалический барьер. Инерционная кавитация вызывает микроструйное (г) дробление (д) и ударную волну (е), которые могут увеличить риск повреждения ГЭБ [10]

Fig. 2. Mechanism of modulation of the blood-brain barrier by focused ultrasound. Schematic representation of several mechanisms of BBB destruction: stable cavitation causes the mechanism of pushing (a) and pulling (b) microflows (c), which can safely cross the blood-brain barrier. Inertial cavitation causes microjet (d) fragmentation (e) and shock wave (e), which can increase the risk of damage to the BBB [10]

Системы доставки лекарств в ЦНС без нарушений ГЭБ.

Отсутствие успеха в транспорте лекарств через ГЭБ с помощью физических и химических воздействий послужило стимулом для развития новых методов доставки лекарств в мозг без нарушений морфофункциональной организации ГЭБ (малые молекулы, липосомы, экзосомы). Особый интерес исследователей вызывает поиск методов и агентов, способных обеспечить целевую («адресную») доставку лекарственного средства. Внимание к малым молекулам как средствам доставки было обусловлено их способностью проникать сквозь липидные слои клеточной мембраны, чтобы достичь внутриклеточных мишеней. Не меньший интерес вызвали и наночастицы, размер которых находится в пределах от 10 до 1000 нм. Исследователей привлекла идея присоединения лекарственных препаратов к природоподобным нанотранспортерам, что позволяло направленно доставлять фармакологические агенты к органам-мишеням. Такой механизм способствует повышению биодоступности лекарственной формы, улучшая растворимость и обеспечивая преодоление гематоэнцефалического барьера, позволяет целенаправленно воздействовать на поврежденную область. Немаловажным дополнительным преимуществом является возможность создания препаратов пролонгированного действия.

Малые молекулы – это химические соединения, то есть низкомолекулярные вещества, обладающие биологической активностью. Наиболее важными свойствами для этого являются: малый размер молекул (не более 40 kDa), липофильность и незаряженность молекулы. Благодаря физическим и химическим свойствам они могут проникать через ГЭБ и оказывать лечебный эффект (пролин, аланин) или выступать в качестве способа доставки (наночастицы). На фармацевтическом рынке лекарственные препараты-малые молекулы до сих пор пре-

обладают, составляя около 90% из всех наименований современных лекарств. Эти лекарственные формы не являются исключением для лечения заболеваний ЦНС. Известными низкомолекулярными препаратами являются Леводопа (Тева), Гопантенная кислота (Biotech), соли Магния (Верофарм), Финголимод (Новартис), Церебролизин (Эвер Фарма Йена ГмбХ) и др.

Оценка эффективности более 6000 препаратов в базе данных Комплексной медицинской химии, показала, что только 6% препаратов активны в ЦНС. Кроме того, эти препараты обычно применяются при лечении психических расстройств (бессонницы и др.) [13]. Основной причиной такого количества лекарств, действующих на ЦНС, заключается в том, что малые молекулы, проникающие через ГЭБ посредством свободной диффузии, должны обладать двумя необходимыми свойствами: молекулярная масса менее 450 Да и структура, которая образует менее восьми водородных связей.

Подавляющее большинство потенциальных низкомолекулярных лекарственных средств не обладает данными молекулярными свойствами, поэтому они не могут быть использованы в нативном виде для лечения заболеваний ЦНС. Чтобы сделать молекулы возможными для использования в терапии, осуществляют модификацию молекул, например, лиофилизация путем ацетилирования или алкилирования для замены водорода у соединений. Одним из таких препаратов для ЦНС является диметилфумарат (Biogen), применяемый для лечения рассеянного склероза (РС). Фумарат представляет собой дикарбоновую кислоту, не проникающую через ГЭБ. Метилловая этерификация обеих карбоксильных групп снижает гидрофильность исходного фумарата и делает возможным его преодоление ГЭБ. Вторым подходом к модификации для увеличения прохождения через ГЭБ является применение ряда гидрофобных носителей. Одним из гидрофобных носителей является

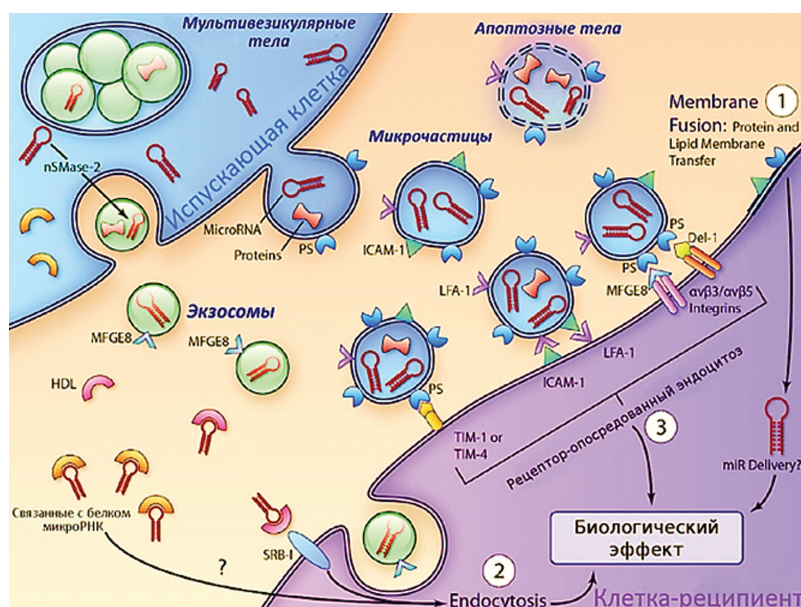


Рис. 3. Межклеточные взаимодействия посредством экстравезикул [14]
 Fig. 3. Intercellular interactions through extravesicles [14]

дигидропиридин (ДГП). Гидрофильный препарат, непроницающий через ГЭБ, был конъюгирован с носителем ДГП. Однако этот подход не блокирует функциональные группы, образующие водородные связи на самом фармацевтическом агенте, и транспорт ГЭБ может не усиливаться при конъюгации с ДГП.

Таким образом, использование химических модификаций малых молекул для блокирования полярных функциональных групп в гидрофильных препаратах-кандидатах, конъюгация гидрофильных препаратов с липидными носителями не позволяют повысить способность препаратов проникать в ЦНС через ГЭБ. Они не решают проблему преодоления ГЭБ с помощью новых и эффективных препаратов-кандидатов для лечения заболеваний ЦНС.

Клеточно-опосредованный транспорт. Клеточно-опосредованный транспорт осуществляется за счет специальных клеток, это могут быть иммунocyты, лимфоциты, нейтрофилы и стволовые клетки. Такие системы доставки обладают следующими преимуществами: адресная транспортировка лекарств к очагам заболевания; длительный период полувыведения препарата; контролируемое по времени высвобождение лекарства; сниженные профили иммуногенности и цитотоксичности препарата. Несмотря на такие преимущества, успех пока ограничен по нескольким причинам. Во-первых, концентрация лекарственного средства в клеточных носителях низкая. Во-вторых, существуют ограничения из-за способности иммунocyтов и стволовых клеток эффективно разрушать и выводить захваченные терапевтические агенты и, наконец, все используемые препараты должны быть безопасными как для клеточного носителя, так и для организма.

Многие из этих ограничений могут быть устранены путем включения лекарств в защитные полимерные наноносители (липосомы, мицеллы, твердые наночастицы и др.). Низкомолекулярные препараты не имеют ткане-

вой и органной специфичности, быстро выводятся из организма *in vivo* и часто сопровождаются многими побочными эффектами. Использование системы-носителя может помочь повысить специфичность и безопасность терапевтических, диагностических или профилактических средств и еще больше повысить их эффективность.

Экзосомы. Отсутствие успеха в доставке лекарств в мозг с помощью вышперечисленных методов привело к развитию новых потенциальных подходов в качестве путей доставки лекарств в мозг [13].

Экзосомы – пузырьки диаметром 30–100 нм, выделяемые клетками в межклеточное пространство. Экзосомы продуцируются клетками большинства тканей и обнаружены в биологических жидкостях (кровь, спинномозговая жидкость, моча, слюна, грудное молоко). Функции экзосом разнообразны: межклеточная коммуникация, участие в секреции белков, облегчение иммунного ответа, участие в регенерации и процессах старения (рис. 3.) [14]. Экзосомы применяются в медицине для ранней диагностики различных заболеваний (например, онкологических патологий), поскольку они переносят специфические биомаркеры состояния продуцирующих их клеток.

Исследования последних лет продемонстрировали, что экзосомы могут использоваться не только для диагностики, но и как средство доставки лекарственных средств для таргетной терапии. Экзосомы с точки зрения метода доставки лекарств обладают несколькими преимуществами. Они имеют небольшой размер для проникновения в ткани, сходство с клеточными мембранами, что позволяет экзосомам преодолевать физиологические барьеры (в том числе гематоэнцефалический), а также некоторые экзосомы не подвергаются разрушающему действию со стороны клеток иммунной системы (низкая иммуногенность) [15].

В настоящее время идет интенсивная разработка систем доставки лекарств в клетки органов и тканей с помощью экзосом. Была разработана экзосомальная

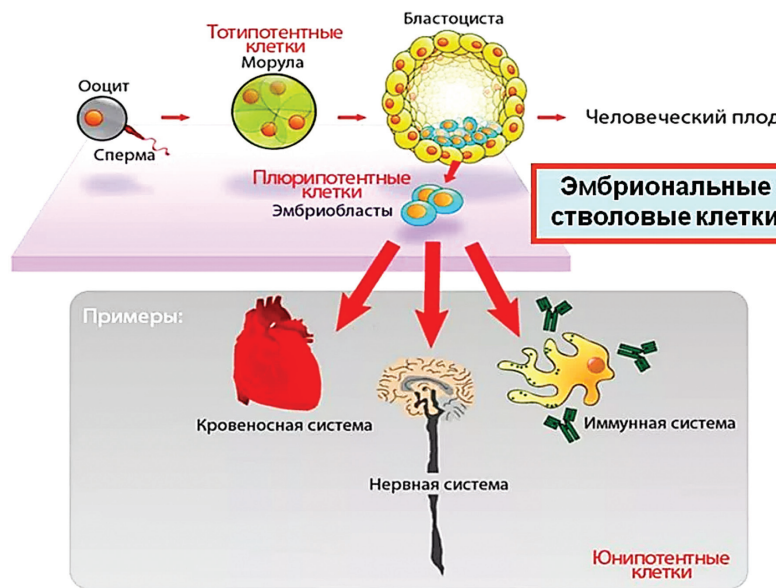


Рис. 4. Стволовые клетки в период внутриутробного развития
 Fig. 4. Stem cells during fetal development

система доставки антиоксидантного фермента каталазы (ЕхoСAТ) для терапии болезни Паркинсона [16]. На моделях болезни Паркинсона *in vitro* и *in vivo* установлено, что ЕхoСAТ легко захватывается клетками нейронов, обеспечивает значительное нейропротекторное действие. Показано, что экзосомальная система на основе каталазы обладает хорошим потенциалом для разработки универсальной стратегии лечения воспалительных и нейродегенеративных расстройств.

Тем не менее существует много проблем в понимании возможности использования экзосом как элементов систем транспорта терапевтических средств в организме. Одна из них заключается в разработке и создании технологии выделения и разделения экзосом с высокой степенью чистоты в промышленных масштабах. Процесс инкапсуляции лекарств в экзосомы требует высокотехнологичных и дорогостоящих процедур (электропорация и др.). Кроме того, до сих пор неизвестна стабильность экзосом. Многие терапевтические средства могут вытекать из экзосом при хранении, подобно выходу лекарств из липосом, поэтому нет ни одного препарата на рынке, применяемого для лечения заболеваний ЦНС [17].

Стволовые клетки как лечебные и транспортные системы через ГЭБ. Стволовая клетка – недифференцированная клетка, способная к самообновлению и дифференцировке в различных направлениях. Стволовые клетки способны образовывать новые стволовые клетки, делиться и дифференцироваться в специализированные клетки, то есть превращаться в клетки различных органов и тканей (рис. 4.). Стволовые клетки имеют преимущества легкого культивирования *in vitro*, индуцирования для дифференцировки в специализированные клетки при определенных условиях. Эти свойства стволовых клеток делают их многообещающими кандидатами для адресной доставки лекарств.

Для лечения неврологических заболеваний используются различные стволовые клетки (эмбриональные,

мезенхимальные и др.) [18]. Исследования показывают, что терапия стволовыми клетками представляет собой многообещающий метод лечения регенерации и восстановления тканей при многих заболеваниях центральной нервной системы или нейродегенеративных заболеваниях. В одной из экспериментальных работ стволовые клетки вводили внутривенно через 1–6 недель после моделирования ушиба спинного мозга. Авторы Yvonne Cashinn Chia и его коллеги не нашли доказательств, что стволовые клетки проходят через ГЭБ, как это обсуждалось в их обзоре [19]. В работе Brian W Soper et. al. (2010), изучавших распределение стволовых клеток в головном мозге после внутривенной инъекции, было показано, что хотя стволовые клетки проникают в мозговые оболочки, где нет ГЭБ, они не обнаруживаются в паренхиме головного мозга [20]. На сегодняшний день клинических технологий лечения заболеваний головного мозга с помощью стволовых клеток не существует.

Искусственные наноразмерные транспортеры лекарств. Создание препаратов на основе наноразмерных транспортеров является одним из перспективных направлений современной медицины. Наночастицы обладают рядом несомненных преимуществ: защищают клетки организма от токсического действия лекарственных веществ, пролонгируют действие введенного в организм лекарственного препарата, защищают ЛВ от деградации, способствуют проявлению нацеленной специфичности за счет селективного проникновения из крови в ткани, что приводит к избирательной их концентрации в зоне очага поражения; изменяют фармакокинетику лекарственных препаратов, повышая их фармакологическую эффективность.

В настоящее время выделяют три обширных класса наночастиц: наночастицы на основе полимеров, которые включают полимерные наночастицы, дендримеры, мицеллы и белковые наночастицы (например, альбумина); наночастицы на основе липидов, которые включают

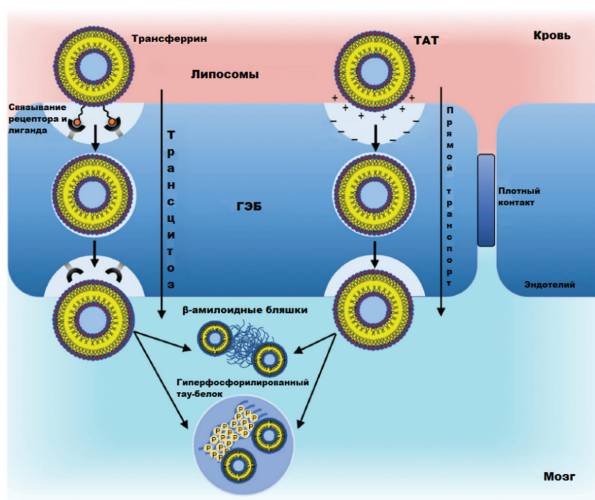


Рис. 5. Перспективные транспортные механизмы липосом для преодоления ГЭБ

Fig. 5. Promising transport mechanisms of liposomes to overcome the BBB

липосомы с водной внутренней частью и твердыми липидными наночастицами, у которых отсутствует водная внутренняя часть; не полимерные наночастицы, которые включают углеродные нанотрубки (УНТ), фуллерены или квантовые точки из оксида графена (ОО) и металлические наночастицы [5].

Наноразмерность частиц, многофункциональность и модифицируемость делают их привлекательными агентами для нацеливания на ЦНС. Наночастицы можно использовать в качестве визуализирующих агентов для получения изображений опухолей с более высоким разрешением, определения границ опухоли, а также мониторинга доставки лекарств и терапевтического ответа. Результаты исследований на животных демонстрируют перспективность наночастиц для улучшения результатов у пациентов, страдающих опухолями головного мозга, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы воплотить эти результаты в рутинную практику [21].

Наночастицы активно изучаются для доставки лекарств в мозг. Например, фармацевтический агент APN-1105 (новый модулятор альфа-секретазы) находится на 2 фазе клинических испытаний для пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести. Из-за малого количества заявок на исследования новых лекарств с наночастицами, нацеленными на мозг, эти системы доставки лекарств не подвергались тщательным доклиническим фармакологическим и токсикологическим исследованиям безопасности надлежащей лабораторной практики. Несмотря на активную разработку препаратов на основе наночастиц за последние 30 лет FDA не было одобрено ни одного лекарственного средства для лечения заболеваний ЦНС [22]. Полагают, что эффективность применения наночастиц для доставки препаратов в ЦНС может повышаться в комбинации с другими стратегиями доставки: использовании сфокусированного ультразвука, внутримозговой доставки с усиленной конвекцией диффузией или трансназальной доставки [5].

Липосомы. Среди нанотранспортеров лекарственных средств наиболее изученными являются липосомы. Липосомы представляют собой наночастицы (от 100 нм), образованные из липидов с водной внутренней частью [5]. Липосомы привлекают к себе много внимания, т.к. обладают высокой биосовместимостью и способностью к биологическому разложению, а также минимальной токсичностью, целенаправленной доставкой лекарств и контролируемым высвобождением лекарств. Поверхность липосом может быть дополнительно изменена путем добавления макромолекул, таких как полимеры, полисахариды, пептиды или антитела для усиления кровообращения и специфической доставки в мозг [23]. Благодаря своим свойствам, перечисленным выше, липосомы интересны в качестве кандидатов для доставки лекарств через ГЭБ.

В настоящее время установлено два механизма преодоления ГЭБ – клеточно-опосредованный транцитоз и прямое проникновение (Рис. 5). При клеточно-опосредованном транцитозе липосома связывается рецептором, затем происходит ее интернализация и проникновение в мозг. Ведущая роль в процессе интернализации (внедрения) липосом принадлежит пептидам, проникающим в клетку положительно заряженными аминокислотами, обеспечивающим эндоцитоз за счет взаимодействия с отрицательно заряженной мембраной эндотелиальных клеток. Оказавшись в головном мозге, многофункциональные липосомы могут быть направлены на соответствующую мишень (например, белок тау или амилоиды при болезни Альцгеймера).

Несмотря на преимущества липосом, которые включают в себя безопасность и биосовместимость, их основным недостатком в качестве наноносителей является их нестабильность в плазме. Когда липосомы попадают в кровяной поток, селективные сывороточные белки (опсины) связываются с их поверхностью, сигнализируя об их присутствии. Этот сигнал распознается макрофагами, которые захватывают липосомы и удаляют их из кровотока. В целом, более крупные липосомы выводятся из кровотока быстрее, чем более мелкие, а отрицательно заряженные липосомы имеют более короткий период полураспада в кровотоке, чем нейтральные липосомы.

С теоретической точки зрения липосомы преодолевают ГЭБ, однако данные, получаемые из статей современных исследователей, являются противоречивыми. Об одном из первых исследований доставки лекарств в мозг с помощью липосом сообщалось в конце прошлого века. Липосомы фосфатидилхолина/холестерина были приготовлены и введены в сонную артерию крыс с внутричерепной глиомой. Липосомы не проникали в здоровое полушарие мозга, что указывало на то, что липосомы не пересекают ГЭБ в нормальном физиологическом состоянии, но при этом наблюдалось поглощение липосом опухолью. Использовать внутривенный способ введения невозможно, т.к. липосомы быстро выводятся из крови [5]. Более поздние исследования показывают неоднозначные результаты. Липосомы в настоящее время не используются в клинической практике для доставки лекарств, специфичных для мозга [24].

Альтернативные стратегии воздействия на структуры ЦНС (обход ГЭБ). Интраназальный путь (ИН) доставки лекарственных средств в структуры головного мозга, минуя ГЭБ, представляет собой стратегию, которая является альтернативой рассмотренных выше трансбарьерных методов поступления фармакологических агентов в ЦНС. Эту стратегию нельзя отнести к неизвестной ранее. Одним из пионеров ИН доставки лекарств в ЦНС является Фрей [1989], который использовал этот путь для транспортировки нейротрофических факторов роста в структуры головного мозга [25, 26]. Интраназальная технология фармакотерапии патологии головного мозга вызвала большой интерес исследователей. Она выглядела очень привлекательной для клинического использования, поскольку априори имела целый ряд очевидных преимуществ при лечении заболеваний ЦНС по сравнению с другими инвазивными методами фармакотерапии. Было показано, что ИН введение лекарств позволяет достигать необходимого лечебного эффекта при патологии ЦНС без необходимости преодоления ГЭБ. Оказалось, что многие препараты для ЦНС при системном приеме уступали неинвазивному ИН введению, поскольку этот путь напрямую связан с ЦНС [26].

Интраназальная доставка начинается со всасывания лекарства на поверхности слизистой оболочки носа. На рис. 6 представлены общие ключевые элементы ме-

ханизма интраназального транспорта веществ. Полагают, что фармакологические средства, доставляемые интраназально, попадают в ЦНС через обонятельные пути и нейроны тройничного нерва. Полость носа иннервируется как обонятельным, так и тройничным нервами, напрямую связанными со стволовыми структурами ЦНС. Когда-то даже считалось, что обонятельный путь отвечает за прямую доставку лекарств из носа в мозг [27]. В последнее время появились сведения, свидетельствующие о том, что в системе транспорта веществ при ИН фармакотерапии важная роль принадлежит нервным волокнам тройничного нерва, особенно в направлении каудальных отделов головного и спинного мозга [28]. Доставка лекарственных веществ со слизистой оболочки в ЦНС осуществляется по двум путям – *внеклеточному* и *внутриклеточному*. Внеклеточный путь осуществляет связь с субарахноидальным пространством головного мозга. При внеклеточном механизме лекарственные средства транспортируются непосредственно в спинномозговую жидкость, последовательно проходя парацеллюлярное пространство, а затем, через периневральное пространство, в субарахноидальное пространство головного мозга. При внутриклеточном пути ключевую роль в переносе лекарств отводят аксональному транспорту (Рис. 7) [29].

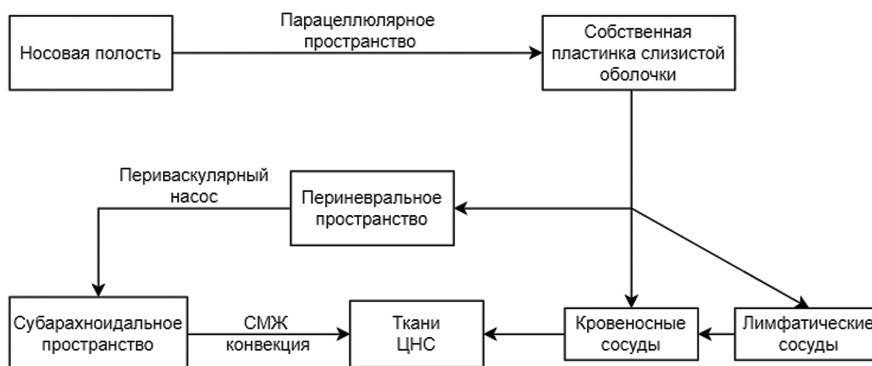


Рис. 6. Внеклеточный механизм доставки веществ при интраназальном введении
 Fig. 6. Extracellular mechanism of drug delivery during intranasal administration



Рис. 7. Внутриклеточный механизм доставки веществ при интраназальном введении
 Fig. 7. Intracellular mechanism of substance delivery during intranasal administration

Единой точки зрения ученых о путях и механизмах доставки лекарств в ЦНС при ИН введении препаратов не сложилось. Вместе с тем, в литературе появляются факты, которые свидетельствуют, что волокна, иннервирующие слизистую носа, могут участвовать в доставке полисахаридов и белков в структуры ЦНС при их интраназальном введении. В экспериментах на мелких лабораторных животных J. J. Lochhead et. al. [30], сравнили интенсивность проникновения декстрана (3 кДа) с иммунофлуоресцентной меткой в ЦНС при интраназальном и внутриартериальном введении полисахарида. Показано, что после интраназального введения течение 20 мин метка декстрана выявлялась в периваскулярном пространстве мозга у 80% животных. Наиболее значительная флуоресценция обнаружена на вентральной и латеральной поверхностях головного мозга, в том числе в точках входа обонятельных (обонятельная луковица) и тройничного (мост) нервов. Флуоресцентного сигнала на поверхности головного мозга после внутриартериального введения меченого полисахарида выявлено не было [30]. Схожие результаты были получены при исследовании распределения белков, меченных 125 I, в ЦНС после ИН введения в экспериментах на крысах и обезьянах. Метки белков обнаруживались в окончаниях волокон обонятельного и тройничного нервов эпителиальной выстилки носа, а также в структурах обонятельной луковицы и ствола головного мозга [31].

По мере изучения механизмов и эффектов перспективность ИН пути доставки лекарств в ЦНС неуклонно возрастает. На животных моделях болезни Альцгеймера было показано, что нейродегенерация, тау-патология, накопление амилоида и потеря памяти уменьшаются нейротрофическим фактором после интраназального введения. Установлено, что ИН введение белков, повышающих выживаемость нейронов (нейротрофинов) вызывало торможение процесса нейродегенерации в ЦНС и улучшало когнитивные функции животных в мышиной модели болезни Альцгеймера. В настоящее время данный нейротрофический фактор с его пептидным фрагментом изучается в рамках II фазы клинических исследований в качестве потенциального средства для лечения болезни Альцгеймера и легких психических нарушений.

Интраназальное введение 6-ГДА широко применяется при моделировании паркинсонизма у мышей и крыс [32]. Показано, что повреждающие нейроны эффекты при интраназальном методе моделирования нейродегенерации начинают проявляться уже в первые минуты после введения. Комбинация интраназального пути введения фармакологических агентов с другими методами доставки лекарств в головной мозг также оказалась эффективной. Так, установлено, что ИН введение ривастигмина [33] или липосом галантамина (применяемые при деменции) является перспективным методом повышения биодоступности лекарств в головном мозге. Интраназальное введение липосом, содержащих кверцетин (антиоксидант), также показало эффективность такого метода доставки лекарства в ЦНС [34]. Выявлено, что использование липосом кверцетина уменьшает окислительный стресс нейронов, который является важным фактором нейропатогенеза болезни Альцгеймера.

Таким образом, интраназальный путь доставки лекарств является перспективным направлением для разработки и создания систем транспортировки фармакологических агентов в структуры ЦНС при различных видах патологии нервной системы. При этом способе введения лекарств наблюдается синергизм в достижении ЦНС веществами, проникающими и не проникающими через ГЭБ. Данный путь доставки лекарств заслуживает отдельного внимания и продолжения его изучения с целью разработки лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС. В пользу такого суждения свидетельствуют многочисленные клинические исследования препаратов, вводимых интраназально. В первую очередь, это относится к группе препаратов, действующих на эффекты инсулина при болезни Альцгеймера: рекомбинантный человеческий инсулин в интраназальной сокристаллической форме – humulin RU-100 (НИН), разработанный компанией «Metabolic Solutions» и другие [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждая система доставки лекарственных препаратов в органы и ткани организма имеет свои преимущества и недостатки при их клиническом использовании. Одним из первых применяемых методов оптимизации транспорта лекарств через ГЭБ в ЦНС явилось химическое воздействие на стенку сосудов головного мозга. Факторы воспаления, составляющие основу таких препаратов, повышали проницаемости ГЭБ, что облегчало попадание лекарственных веществ в структуры ЦНС. Однако у данного метода были выявлены существенные недостатки (инвазивность, низкий период полураспада, опасные для жизни пациента побочные эффекты и др.), а также четкий мониторинг при проведении процедуры, что резко ограничило область его применения. Альтернативой химическому воздействию стало использование физических факторов на ГЭБ, прежде всего ультразвуковых технологий. Однако физические воздействия не позволили достичь желаемых результатов и избавиться от нежелательных эффектов (инициация апоптоза, точечные и локальные кровоизлияния).

Последние 20 лет активно исследуют методы доставки с применением транспортеров относительно небольших размеров – малые молекулы, наночастицы, липосомы. Они являются неинвазивными, биосовместимыми, обладают низкой иммуногенностью, но распределяются неоднородно и быстро выводятся из организма.

Сильной стороной экзосом является нацеленность на мишень за счет наличия лигандов, но малый выход при получении данной формы, отсутствие стандартной изоляции и протокола очистки значительно затрудняет их масштабирование и промышленное производство. Стволовые клетки обладают низкой иммуногенностью и высокой биосовместимостью, однако, как и экзосомы, имеют трудности в получении и масштабировании производства и, самое главное, они повышают риск онкологических заболеваний головного мозга.

Одним из наиболее эффективных и перспективных для практической медицины методов является система доставки лекарств в мозг посредством интраназального введения. Этот метод имеет многочисленные преимущества по сравнению с вышеперечисленными тех-

нологиями доставки лекарств в мозг – неинвазивность и удобство применения. Его использование не требует стационарных условий для пациента, лекарства начинают быстро действовать на ЦНС и обладают повышенной биодоступностью, резко сокращается количество побочных нежелательных эффектов. Однако ИН также имеет и недостатки – возможна деградация лекарств

через слизистые ферменты и сложность дозирования. Исследования на ранних стадиях в целом дают перспективные результаты, но отсутствие эффективности на более поздних фазах испытаний и прекращение исследований указывают на необходимость более систематического, стандартизированного подхода к дизайну проведения исследований в этой области.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Terstappen G. C., Meyer A. H., Bell R. D., Zhang W. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 May;20 (5): 362–383. DOI: 10.1038/s41573-021-00139-y. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33649582.
2. Gandhi K., Barzegar-Fallah A., Banstola A., Rizwan S. B., Reynolds J. N. J. Ultrasound-Mediated Blood-Brain Barrier Disruption for Drug Delivery: A Systematic Review of Protocols, Efficacy, and Safety Outcomes from Preclinical and Clinical Studies. *Pharmaceutics.* 2022 Apr 11;14(4):833. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040833. PMID: 35456667; PMCID: PMC9029131.
3. Frim D. M., Uhler T. A., Galpern W. R., Beal M. F., Breakefield X. O., Isacson O. Implanted fibroblasts genetically engineered to produce brain-derived neurotrophic factor prevent 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity to dopaminergic neurons in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994;91:5104–5108. DOI: 10.1073/pnas.91.11.5104.
4. Pardridge W. M. The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development. *NeuroRx.* 2005;2:3–14. DOI: 10.1602/neurorx.2.1.3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
5. Aryal M., Arvanitis C. D., Alexander P. M., McDannold N. Ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014;72:94–109. DOI: 10.1016/j.addr.2014.01.008.
6. Abrahao A., Meng Y., Llinas M., Huang Y., Hamani C., Mainprize T., Aubert I., Heyn C., Black S. E., Hynynen K., et al. First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound. *Nat. Commun.* 2019;10:4373. DOI: 10.1038/s41467-019-12426-9.
7. Goldwirt L., Canney M., Horodyckid C., Poupon J., Mourah S., Vignot A., Chapelon J. Y., Carpentier A. Enhanced brain distribution of carboplatin in a primate model after blood-brain barrier disruption using an implantable ultrasound device. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016;77: 211–216. DOI: 10.1007/s00280-015-2930-5.
8. Lipsman N., Meng Y., Bethune A. J., Huang Y., Lam B., Masellis M., Herrmann N., Heyn C., Aubert I., Boutet A., et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat. Commun.* 2018;9:2336. DOI: 10.1038/s41467-018-04529-6.
9. Mainprize T., Lipsman N., Huang Y., Meng Y., Bethune A., Ironside S., Heyn C., Alkins R., Trudeau M., Sahgal A., et al. Blood-Brain Barrier Opening in Primary Brain Tumors with Non-invasive MR-Guided Focused Ultrasound: A Clinical Safety and Feasibility Study. *Sci. Rep.* 2019;9:321. DOI: 10.1038/s41598-018-36340-0.
10. Dauba A., Delalande A., Kamimura H. A. S., Conti A., Larrat B., Tsapis N., Novell A. Recent Advances on Ultrasound Contrast Agents for Blood-Brain Barrier Opening with Focused Ultrasound. *Pharmaceutics.* 2020 Nov 21;12(11):1125. DOI: 10.3390/pharmaceutics12111125. PMID: 33233374; PMCID: PMC7700476.
11. Kovacs Z. I., Kim S., Jikaria N., Qureshi F., Milo B., Lewis B. K., Bresler M., Burks S. R., Frank J. A. Disrupting the blood-brain barrier by focused ultrasound induces sterile inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114: E75–E84. DOI: 10.1073/pnas.1614777114.
12. Tsai H. C., Tsai C. H., Chen W. S., Inserra C., Wei K. C., Liu H. L. Safety evaluation of frequent application of microbubble-enhanced focused ultrasound blood-brain-barrier opening. *Sci. Rep.* 2018; 8:17720. DOI: 10.1038/s41598-018-35677-w.
13. Morad G., Carman C. V., Hagedorn E. J., Perlin J. R., Zon L. I., Mustafaoglu N., Park T. E., Ingber D. E., Daisy C. C., Moses M. A. Tumor-Derived Extracellular Vesicles Breach the Intact Blood-Brain Barrier via Transcytosis. *ACS Nano.* 2019 Dec 24;13(12):13853–13865. DOI: 10.1021/acsnano.9b04397. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31479239; PMCID: PMC7169949.
14. Патология / А. И. Тюкавин, А. Г. Васильев, Т. Д. Власов [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-издательский центр ИНФРА-М», 2020. – 844 с. – (Высшее образование: Специалитет). – ISBN 978-5-16-016260-7. – DOI 10.12737/1090595.
15. Whelan R., Hargaden G. C., Knox A. J. S. Modulating the Blood-Brain Barrier: A Comprehensive Review. *Pharmaceutics.* 2021 Nov 22;13(11):1980. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111980. PMID: 34834395; PMCID: PMC8618722.
16. Haney M. J., Zhao Y., Harrison E. B., Mahajan V., Ahmed S., He Z., Suresh P., Hingtgen S. D., Klyachko N. L., Mosley R. L., Gendelman H. E., Kabanov A. V., Batrakova E. V. Specific transfection of inflamed brain by macrophages: a new therapeutic strategy for neurodegenerative diseases. *PLoS One.* 2013 Apr 19;8(4): e61852. DOI: 10.1371/journal.pone.0061852. PMID: 23620794; PMCID: PMC3631190.



17. Patil S. M., Sawant S. S., Kunda N. K. Exosomes as drug delivery systems: A brief overview and progress update. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020 Sep;154: 259–269. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.07.026. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32717385.
18. Lo Furno D., Mannino G., Giuffrida R. Functional role of mesenchymal stem cells in the treatment of chronic neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular Physiology.* 2018;233(5):3982–3999. DOI: 10.1002/jcp.26192.; Salem N. A. Mesenchymal stem cell based therapy for Parkinson's disease. *International Journal of Stem Cell Research & Therapy.* 2019;6(1): p. 62. DOI: 10.23937/2469-570x/1410062
19. Chia Y. C., Anjum C. E., Yee H. R., Kenisi Y., Chan M. K. S., Wong M. B. F., Pan S. Y. Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases: How Do Stem Cells Bypass the Blood-Brain Barrier and Home to the Brain? *Stem Cells Int.* 2020 Sep 4;2020:8889061. DOI: 10.1155/2020/8889061. PMID: 32952573; PMCID: PMC7487096
20. Soper B. W., Duffy T. M., Lessard M. D., Jude C. D., Schuldt A. J., Vogler C. A., Levy B., Barker J. E. Transplanted ER-MP12hi20–58med/hi myeloid progenitors produce resident macrophages from marrow that are therapeutic for lysosomal storage disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2004 Jan-Feb;32(1):199–213. DOI: 10.1016/j.bcmd.2003.09.003. PMID: 14757436.
21. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics.* 2017;9:12. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.
22. Yetisgin A. A., Cetinel S., Zuvini M., Kosar A., Kutlu O. Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules.* 2020;25:2193. DOI: 10.3390/molecules25092193.
23. Teleanu R. I., Preda M. D., Niculescu A. G., Vladăncenco O., Radu C. I., Grumezescu A. M., Teleanu D. M. Current Strategies to Enhance Delivery of Drugs across the Blood-Brain Barrier. *Pharmaceutics.* 2022 May 4;14(5):987. DOI: 10.3390/pharmaceutics14050987. PMID: 35631573; PMCID: PMC9145636.
24. Loyse A., Thangaraj H., Easterbrook P., Ford N., Roy M., Chiller T., Govender N., Harrison T.S., Bicanic T. Cryptococcal meningitis: Improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *Lancet Infect. Dis.* 2013;13:629–637. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70078-1.
25. Yetisgin A. A., Cetinel S., Zuvini M., Kosar A., Kutlu O. Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules.* 2020; 25:2193. DOI: 10.3390/molecules25092193.
26. Hersh A. M., Alomari S., Tyler B. M. Crossing the Blood-Brain Barrier: Advances in Nanoparticle Technology for Drug Delivery in Neuro-Oncology. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 9;23(8):4153. DOI: 10.3390/ijms23084153. PMID: 35456971; PMCID: PMC9032478
27. Mitchell M. J., Billingsley M. M., Haley R. M., Wechsler M. E., Peppas N. A., Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021;20:101–124. DOI: 10.1038/s41573-020-0090-8.
28. Thorne R. G., Pronk G. J., Padmanabhan V., Frey W. H. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience.* 2004;127: 481–496. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.05.029.
29. Mitusova K., Peltek O. O., Karpov T. E., Muslimov A. R., Zyuzin M. V., Timin A. S. Overcoming the blood-brain barrier for the therapy of malignant brain tumor: current status and prospects of drug delivery approaches. *J Nanobiotechnology.* 2022 Sep 15;20(1): 412. DOI: 10.1186/s12951-022-01610-7. PMID: 36109754; PMCID: PMC9479308.
30. Lochhead J. J., Wolak D. J., Pizzo M. E., Thorne R. G. Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Mar;35(3):371–81. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.215. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25492117; PMCID: PMC4348383.
31. Lochhead J. J., Thorne R. G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012 May 15;64(7):614–28. DOI: 10.1016/j.addr.2011.11.002. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22119441.
32. Knox E. G., Aburto M. R., Clarke G., Cryan J. F., O'Driscoll C. M. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Mol Psychiatry.* 2022 Jun;27(6):2659–2673. DOI: 10.1038/s41380-022-01511-z. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35361905; PMCID: PMC9156404.
33. National Center for Biotechnology Information PubChem Patent Summary for WO9107947-A1. [(accessed on 16 April 2022)]; Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/WO-9107947-A1>. Дата обращения: ноябрь 2022 30.
34. Costa C. P., Moreira J. N., Sousa Lobo J. M., & Silva A. C. (2021). Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of in vivo studies. *Acta pharmaceutica Sinica B*, 11(4), 925–940. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.02.012>
35. Rompicherla S. K. L., Arumugam K., Bojja S. L., Kumar N., Rao C. M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of nasal liposome and nanoparticle based rivastigmine formulations in acute and chronic models of Alzheimer's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2021;394:1737–1755. DOI: 10.1007/s00210-021-02096-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мария Владимировна Литвинова – аспирант отдела нейрофармакологии РАМН им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины; лаборант кафедры физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, litvinova-masha@bk.ru

Александр Николаевич Трофимов – канд. биол. наук., старший научный сотрудник физиологического отдела им. И. П. Павлова Института экспериментальной медицины; доцент кафедры физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия, aleksandr.trofimov@pharminnotech.com

Шабанов Петр Дмитриевич – д-р мед. наук., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии РАМН им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия, pdshabanov@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев – д-р биол. наук., профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии, отдел нейрофармакологии им. академика РАМН им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины. Санкт-Петербург, Россия, aalebedev-iem@rambler.ru

Бычков Евгений Рудольфович – канд. мед. наук., старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии РАМН им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия, bychkov@mail.ru

Николай Анатольевич Арсениев – канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Александр Иванович Тюкавин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, alexander.tukavin@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 15.06.2022 г., одобрена после рецензирования 29.06.2022 г., принята к публикации 30.07.2022 г.

Molecular mechanisms of transport of substances across the blood-brain barrier as targets for pharmacological action

Part 2. Modern methods of delivery of pharmacological agents to the central nervous system

© 2022. Maria V. Litvinova^{1,2}, Alexander N. Trofimov^{1,2}, Petr D. Shabanov², Andrey A. Lebedev², Evgeny R. Bychkov², Nikolai A. Arseniyev¹, Alexander I. Tyukavin¹

¹Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Maria V. Litvinova, Litvinova-masha@bk.ru

ABSTRACT. One of the unresolved problems on the way to improving the pharmacotherapy of CNS diseases is the development and creation of technologies that allow drugs to cross the blood-brain barrier (BBB). The review discusses modern methods of drug delivery to the CNS. The advantages and disadvantages of the main pharmacological strategies for directly overcoming the BBB and an alternative to this are shown. New methods of drug delivery to the brain with damage (physical, chemical, etc.) and without disruption of the blood-brain barrier structure (small molecules, cell-mediated transport, stem cells) are considered. The prospects for the use of artificial nanosized drug transporters are discussed. An alternative strategy of pharmacological action on the CNS structures (intranasal route) is shown to be promising. Possible mechanisms of action of pharmacological agents on CNS structures bypassing the BBB are considered.

KEYWORDS: blood-brain barrier; central nervous system; drug delivery strategies to the CNS; intranasal administration

REFERENCES

1. Terstappen G. C., Meyer A. H., Bell R. D., Zhang W. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 May;20 (5):362-383. doi: 10.1038/s41573-021-00139-y. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33649582.
2. Gandhi K., Barzegar-Fallah A., Banstola A., Rizwan S. B., Reynolds J. N. J. Ultrasound-Mediated Blood-Brain Barrier Disruption for Drug Delivery: A Systematic Review of Protocols, Efficacy, and Safety Outcomes from Preclinical and Clinical Studies. *Pharmaceutics.* 2022 Apr 11;14(4):833. doi: 10.3390/pharmaceutics14040833. PMID: 35456667; PMCID: PMC9029131.
3. Frim D. M., Uhler T. A., Galpern W. R., Beal M. F., Breakefield X. O., Isacson O. Implanted fibroblasts genetically engineered to produce brain-derived neurotrophic factor prevent 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity to dopaminergic neurons in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994;91:5104–5108. doi: 10.1073/pnas.91.11.5104.
4. Pardridge W. M. The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development. *NeuroRx.* 2005;2:3–14. doi: 10.1602/neurorx.2.1.3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
5. Aryal M., Arvanitis C. D., Alexander P. M., McDannold N. Ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014;72:94–109. doi: 10.1016/j.addr.2014.01.008.
6. Abrahao A., Meng Y., Llinas M., Huang Y., Hamani C., Mainprize T., Aubert I., Heyn C., Black S. E., Hynynen K., et al. First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound. *Nat. Commun.* 2019;10:4373. doi: 10.1038/s41467-019-12426-9.
7. Goldwirt L., Canney M., Horodyckid C., Poupon J., Mourah S., Vignot A., Chapelon J. Y., Carpentier A.

- Enhanced brain distribution of carboplatin in a primate model after blood-brain barrier disruption using an implantable ultrasound device. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016;77: 211–216. doi: 10.1007/s00280-015-2930-5.
8. Lipsman N., Meng Y., Bethune A. J., Huang Y., Lam B., Masellis M., Herrmann N., Heyn C., Aubert I., Bou-tet A., et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat. Commun.* 2018;9:2336. doi: 10.1038/s41467-018-04529-6.
9. Mainprize T., Lipsman N., Huang Y., Meng Y., Bethune A., Ironside S., Heyn C., Alkins R., Trudeau M., Sahgal A., et al. Blood-Brain Barrier Opening in Primary Brain Tumors with Non-invasive MR-Guided Focused Ultrasound: A Clinical Safety and Feasibility Study. *Sci. Rep.* 2019;9:321. doi: 10.1038/s41598-018-36340-0.
10. Dauba A., Delalande A., Kamimura H. A. S., Conti A., Larrat B., Tsapis N., Novell A. Recent Advances on Ultrasound Contrast Agents for Blood-Brain Barrier Opening with Focused Ultrasound. *Pharmaceutics.* 2020 Nov 21;12(11):1125. doi: 10.3390/pharmaceutics12111125. PMID: 33233374; PMCID: PMC7700476.
11. Kovacs Z. I., Kim S., Jikaria N., Qureshi F., Milo B., Lewis B. K., Bresler M., Burks S. R., Frank J. A. Disrupting the blood-brain barrier by focused ultrasound induces sterile inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:E75–E84. doi: 10.1073/pnas.1614777114.
12. Tsai H. C., Tsai C. H., Chen W. S., Inserra C., Wei K. C., Liu H. L. Safety evaluation of frequent application of microbubble-enhanced focused ultrasound blood-brain-barrier opening. *Sci. Rep.* 2018; 8:17720. doi: 10.1038/s41598-018-35677-w.
13. Morad G., Carman C. V., Hagedorn E. J., Perlin J. R., Zon L. I., Mustafaoglu N., Park T. E., Ingber D. E., Daisy C. C., Moses M. A. Tumor-Derived Extracellular Vesicles Breach the Intact Blood-Brain Barrier via Transcytosis. *ACS Nano.* 2019 Dec 24;13(12):13853–13865. doi: 10.1021/acsnano.9b04397. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31479239; PMCID: PMC7169949.
14. Pathology / A. I. Tyukavin, A. G. Vasiliev, T. D. Vlasov [and others]. - Moscow: Limited Liability Company "Scientific Publishing Center INFRA-M", 2020. - 844 p. - (Higher education: Specialist). - ISBN 978-5-16-016260-7. - DOI 10.12737/1090595.
15. Whelan R., Hargaden G. C., Knox A. J. S. Modulating the Blood-Brain Barrier: A Comprehensive Review. *Pharmaceutics.* 2021 Nov 22;13(11):1980. doi: 10.3390/pharmaceutics13111980. PMID: 34834395; PMCID: PMC8618722.
16. Haney M. J., Zhao Y., Harrison E. B., Mahajan V., Ahmed S., He Z., Suresh P., Hingtgen S. D., Klyachko N. L., Mosley R. L., Gendelman H. E., Kabanov A. V., Batrakova E. V. Specific transfection of inflamed brain by macrophages: a new therapeutic strategy for neurodegenerative diseases. *PLoS One.* 2013 Apr 19;8(4):e61852. doi: 10.1371/journal.pone.0061852. PMID: 23620794; PMCID: PMC3631190.
17. Patil S. M., Sawant S. S., Kunda N. K. Exosomes as drug delivery systems: A brief overview and progress update. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020 Sep;154: 259–269. doi: 10.1016/j.ejpb.2020.07.026. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32717385.
18. Lo Furno D., Mannino G., Giuffrida R. Functional role of mesenchymal stem cells in the treatment of chronic neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular Physiology.* 2018;233(5):3982–3999. doi: 10.1002/jcp.26192.; Salem N. A. Mesenchymal stem cell based therapy for Parkinson's disease. *International Journal of Stem Cell Research & Therapy.* 2019;6(1):p. 62. doi: 10.23937/2469-570x/1410062
19. Chia Y. C., Anjum C. E., Yee H. R., Kenisi Y., Chan M. K. S., Wong M. B. F., Pan S. Y. Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases: How Do Stem Cells Bypass the Blood-Brain Barrier and Home to the Brain? *Stem Cells Int.* 2020 Sep 4;2020:8889061. doi: 10.1155/2020/8889061. PMID: 32952573; PMCID: PMC7487096
20. Soper B. W., Duffy T. M., Lessard M. D., Jude C. D., Schuldt A. J., Vogler C. A., Levy B., Barker J. E. Transplanted ER-MP12hi20-58med/hi myeloid progenitors produce resident macrophages from marrow that are therapeutic for lysosomal storage disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2004 Jan-Feb;32(1):199–213. doi: 10.1016/j.bcmd.2003.09.003. PMID: 14757436.
21. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics.* 2017;9:12. doi: 10.3390/pharmaceutics9020012.
22. Yetisgin A. A., Cetinel S., Zuvin M., Kosar A., Kutlu O. Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules.* 2020;25:2193. doi: 10.3390/molecules25092193.
23. Teleanu R. I., Preda M. D., Niculescu A. G., Vladăncu O., Radu C. I., Grumezescu A. M., Teleanu D. M. Current Strategies to Enhance Delivery of Drugs across the Blood-Brain Barrier. *Pharmaceutics.* 2022 May 4;14(5):987. doi: 10.3390/pharmaceutics14050987. PMID: 35631573; PMCID: PMC9145636.
24. Loyse A., Thangaraj H., Easterbrook P., Ford N., Roy M., Chiller T., Govender N., Harrison T. S., Bicanic T. Cryptococcal meningitis: Improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *Lancet Infect. Dis.* 2013;13:629–637. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70078-1.
25. Yetisgin A. A., Cetinel S., Zuvin M., Kosar A., Kutlu O. Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules.* 2020; 25:2193. doi: 10.3390/molecules25092193.
26. Hersh A. M., Alomari S., Tyler B. M. Crossing the Blood-Brain Barrier: Advances in Nanoparticle Technology for Drug Delivery in Neuro-Oncology. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 9;23(8):4153. doi: 10.3390/ijms23084153. PMID: 35456971; PMCID: PMC9032478
27. Mitchell M. J., Billingsley M. M., Haley R. M., Wechsler M. E., Peppas N. A., Langer R. Engineering

precision nanoparticles for drug delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021;20:101–124. doi: 10.1038/s41573-020-0090-8.

28. Thorne R. G., Pronk G. J., Padmanabhan V., Frey W. H. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience.* 2004;127:481–496. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.05.029.

29. Mitusova K., Peltek O. O., Karpov T. E., Muslimov A. R., Zyuzin M. V., Timin A. S.. Overcoming the blood-brain barrier for the therapy of malignant brain tumor: current status and prospects of drug delivery approaches. *J Nanobiotechnology.* 2022 Sep 15;20(1):412. doi: 10.1186/s12951-022-01610-7. PMID: 36109754; PMCID: PMC9479308.

30. Lochhead J. J., Wolak D. J., Pizzo M. E., Thorne R. G. Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Mar;35(3):371–81. doi: 10.1038/jcbfm.2014.215. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25492117; PMCID: PMC4348383.

31. Lochhead J. J., Thorne R. G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev.*

2012 May 15;64(7):614–28. doi: 10.1016/j.addr.2011.11.002. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22119441.

32. Knox E. G., Aburto M. R., Clarke G., Cryan J. F., O'Driscoll C. M. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Mol Psychiatry.* 2022 Jun;27(6):2659–2673. doi:10.1038/s41380-022-01511-z. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35361905; PMCID: PMC9156404.

33. National Center for Biotechnology Information PubChem Patent Summary for WO9107947-A1. [(accessed on 16 April 2022)]; Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/WO-9107947-A1>. Дата обращения: ноябрь 2022 30.

34. Costa C. P., Moreira J. N., Sousa Lobo J. M., & Silva A. C. (2021). Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of in vivo studies. *Acta pharmaceutica Sinica B*, 11(4), 925–940. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.02.012>

35. Rompicherla S. K. L., Arumugam K., Bojja S. L., Kumar N., Rao C. M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of nasal liposome and nanoparticle based rivastigmine formulations in acute and chronic models of Alzheimer's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2021;394:1737–1755. doi: 10.1007/s00210-021-02096-0.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Maria V. Litvinova – Ph.D. Student at the S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Laboratory Assistant at the Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. 14, Prof. Popov st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; e-mail: litvinova-masha@bk.ru

Alexander N. Trofimov – Ph.D. of Biological Sciences, Senior Researcher at the I.P. Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Associate Professor at the Department of Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. 14, Prof. Popov st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; e-mail: alexander.n.trofimov@gmail.com, aleksandr.trofimov@pharminnotech.com

Petr D. Shabanov – Dr. of Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, S. V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Andrei A. Lebedev – Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Leading Researcher, S. V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Evgeny R. Bychkov – PhD (Biochemistry), Senior Researcher, S. V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru

Nikolay A. Arseniev – Ph.D, Biology, docent, docent of the Department to Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 14, Prof. Popov st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; e-mail: nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Alexander I. Tyukavin – Dr. of Medicine (MD), Professor, Head of the Department to Physiology and Pathology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 14, Prof. Popov st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 15, 2022; approved after reviewing June 29, 2022; accepted for publication July 30, 2022.