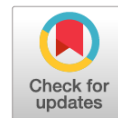


УДК 612.822.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203281-288>

Научная статья



Применение интраназального пути введения для доставки лекарственных препаратов в центральную нервную систему

М.В. Литвинова¹, Е.Р. Бычков¹, А.А. Лебедев¹, Н.А. Арсениев², П.Д. Шабанов¹¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Несмотря на быстрое развитие большого количества новых стратегий лечения в последние годы, разработка эффективной доставки лекарственных препаратов в центральную нервную систему до сих пор остается важной проблемой фармакологии. В последнее время сильно возрос интерес к интраназальному методу введения, так как такой способ введения позволяет обходить гематоэнцефалический барьер. На сегодняшний день нет ни одного фундаментального исследования, сравнивающего интраназальный, центральный и периферический методы введения с целью определения целесообразности применения интраназального пути для доставки веществ в мозг.

Цель — изучить влияние 6-гидроксидофамина (6-ГДА), нейротоксина, плохо проникающего через гематоэнцефалический барьер, при различных путях его введения на поведение мышей.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 40 беспородных мышах-самках массой 20–25 г. Мыши были поделены на группы по 10 особей, которым вводили 6-ГДА внутримышечно, интраназально, внутривентрикулярно и интактные. Через 21 день смотрели поведенческие реакции в тестах «Ротарод» (вращающийся стержень), «вертикализация», «открытое поле» и «Pole Test».

Результаты. 1. При исследовании поведения у животных в тесте «открытое поле» было установлено достоверное различие между животными после интравентрикулярного введения 6-ГДА и группой интактного контроля. 2. Исследование координационной активности в тесте «Ротарод» показало сходное снижение времени удерживания на вращающемся барабане у животных после интраназального и внутримышечного введения. 3. При оценке степени экстрапирамидных нарушений в «Pole Test» было установлено достоверное увеличение времени поворота на шесте и времени спуска после интравентрикулярного введения 6-ГДА. При интраназальном введении 6-ГДА установлено увеличение только времени спуска. 4. В тесте вертикализации выявлено достоверное повышение двигательной активности мышей после интраназального и внутримышечного введения апоморфина.

Заключение. Сделан вывод о проникновении нейротоксина, непроходящего через гематоэнцефалический барьер, в центральную нервную систему при интраназальном введении.

Ключевые слова: 6-гидроксидофамин; 6-ГДА; болезнь Паркинсона; дофамин; поведенческие реакции.

Как цитировать:

Литвинова М.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Арсениев Н.А., Шабанов П.Д. Применение интраназального пути введения для доставки лекарственных препаратов в центральную нервную систему // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 3. С. 281–288. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203281-288>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203281-288>

Research Article

Application of the intranasal road of administration for delivery of drugs to the central nervous system

Mariya V. Litvinova¹, Eugenio R. Bychkov¹, Andrei A. Lebedev¹,
Nikolay A. Arseniev², Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The development of effective drug delivery to the central nervous system still remains an important problem in pharmacology despite the rapid development of a large number of new treatment strategies in recent years. Recently interest of the intranasal method as delivery route has greatly increased because this method of administration allows to bypass the blood-brain barrier. There is not a single fundamental study comparing intranasal, central and peripheral methods of administration in order to determine the feasibility of using the intranasal route for delivering substances to the brain by far.

AIM: Aim is to study the effect of 6-hydroxydopamine (6-OHDA), a neurotoxin that does not penetrate through the blood-brain barrier by various administrations on the behavior of mice.

MATERIALS AND METHODS: The experiments were performed on 40 outbred female mice weighing 20–25 g. The mice were divided into groups of 10 which were injected with intraventricular, intranasal, intraperitoneal, and intact 6-OHDA. After 21 days, behavioral responses were observed in the Rotarod test, Verticalization, Open Field, and Pole test.

RESULTS: 1. A significant difference was found between animals after intraventricular administration of 6-OHDA and the intact control group when studying the behavior of animals in the “open field” test. 2. The study of coordination activity in the Rotarod test (rotating rod) showed a similar decrease in the retention time on a rotating drum in animals after intranasal and intraventricular administration of 6-OHDA. 3. Only the descent time increased after intranasal administration of 6-OHDA. 4. A significant increase in the motor activity of mice was revealed after intranasal and intraventricular administration of apomorphine in the verticalization test.

CONCLUSIONS: It was concluded that a neurotoxin that does not pass through the blood-brain barrier into the central nervous system penetrates through after intranasal administration.

Keywords: 6-hydroxydopamine; 6-OHDA; Parkinson’s disease; dopamine; behavioral responses.

To cite this article:

Litvinova MV, Bychkov ER, Lebedev AA, Arseniev NA, Shabanov PD. Application of the intranasal road of administration for delivery of drugs to the central nervous system. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(3):281–288. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203281-288>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на быстрое развитие большого количества новых стратегий лечения в последние годы, разработка эффективной доставки лекарственных препаратов в центральную нервную систему до сих пор остается серьезной проблемой фармакологии [1]. В последнее время сильно возрос интерес к интраназальному методу введения, так как такой способ позволяет обходить гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [2]. ГЭБ осложняет лечение неврологических заболеваний [4]. Чтобы оценить возможности применения интраназального введения для доставки веществ в мозг необходимо обратиться к его механизму. На схеме представлены общие ключевые аспекты механизма интраназального транспорта веществ, исходя из многочисленных исследований. Лекарственные вещества доставляются по двум путям — внеклеточному и внутриклеточному, внеклеточный осуществляется через связь с субарахноидальным пространством, а внутриклеточный через аксональный транспорт (рис. 1) [5, 6].

Таким образом, интраназальный метод введения является многообещающим подходом для транспортировки лекарственных средств, плохо проникающих через ГЭБ для лечения неврологических заболеваний [2]. Например, он широко и успешно применяется для моделирования 6-ГДА-паркинсонизма у мышей и крыс, используемая

дозировка 6-ГДА при интраназальном введении варьирует от 3 до 5 мкг/мл [3]. На сегодняшний день нет ни одного фундаментального исследования, сравнивающего интраназальный, центральный и периферический методы введения с целью определения целесообразности применения интраназального пути для доставки веществ в мозг. Интраназальный путь имеет много преимуществ, по сравнению с другими методами. Вещества после интраназального метода начинают действовать уже в первые минуты после введения [7]. При интраназальном введении не требуются специальные установки или особые навыки, что делает его более простым и доступным для применения пациентами. По сравнению с центральным (внутрижелудочковым введением) наблюдается уменьшение побочных эффектов. При внутрибрюшинном введении вещества, не проникая через ГЭБ, не попадают в центральную нервную систему. Таким образом, дозировка при интраназальном введении будет гораздо меньше, чем при внутрибрюшинном, но больше или такой же, как при центральном введении для достижения нужного терапевтического эффекта. Наибольшая сила эффекта будет наблюдаться при центральном введении непосредственно в мозг. При интраназальном — эффект слабее, чем при центральном введении, так как вещество распределяется медленнее по внутриклеточному и внеклеточному механизму, что и способствует уменьшению количества нежелательных эффектов.

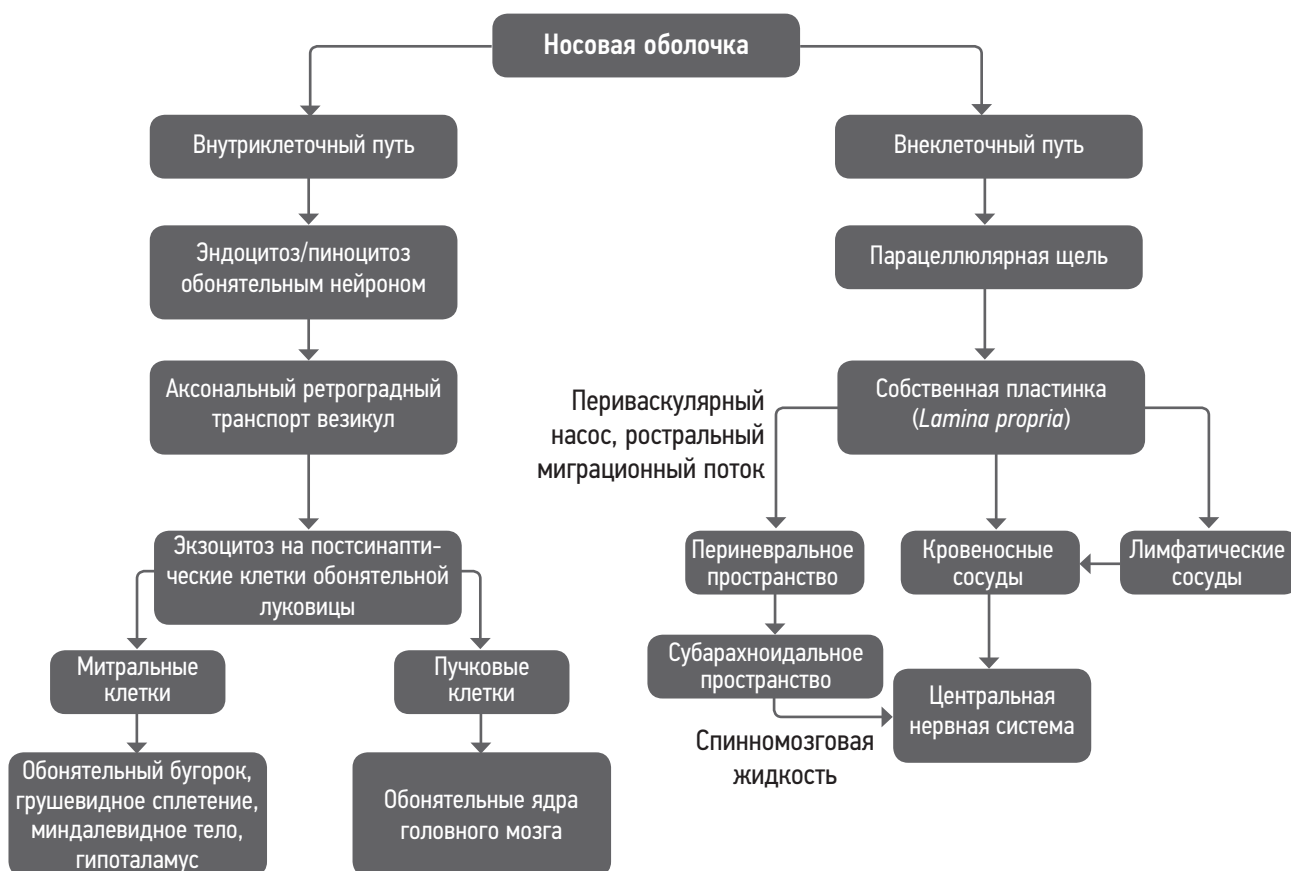


Рис. 1. Внутриклеточный и внеклеточный механизм доставки веществ при интраназальном введении. Схема составлена по материалам из статей

Цель — изучить влияние 6-гидроксидофамина (6-ГДА), нейротоксина, плохо проникающего через ГЭБ, при различных путях его введения на поведение мышей. Конкретно исследовали влияние 6-ГДА при внутрижелудочковом, интраназальном и внутрибрюшинном введениях на поведение мышей в тестах «Ротарод», «Pole Test», «открытое поле», «вертикализация».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Регулирующие стандарты. Исследования проводили согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003). Эксперименты на животных проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS123). Strasbourg, 1986]. Исследования выполняли согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя (СОП), санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), а также с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [6]. Протокол эксперимента был разработан при участии и одобрении биоэтической комиссии ФГБУН «ИЭМ» (№ 129 от 04.12.2021).

Выбор животных. В работе были использованы 140 беспородных мышей-самок, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). В каждом опыте все животные были разделены на несколько экспериментальных групп в зависимости от условий конкретного опыта. В каждой группе было по 10 животных. Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8:00–20:00 при температуре 22 ± 2 °C. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Процедура моделирования болезни Паркинсона. Мыши были разделены на 4 равные группы по 10 особей: группа 1 — контроль (животным вводили физиологический раствор вместо токсина); группа 2 — интраназальные (мышам вводили 100 мкг 6-ГДА интраназально с помощью пипетки); группа 3 — интравентрикулярные (мышам вводили 100 мкг 6-ГДА центрально в боковые желудочки мозга под анестезией кетамин/ксиласином в дозе 100 мг/кг : 30 мг/кг, внутрибрюшинно, животных помещали на специальную установку «Пихачек» и поддерживали на протяжении всей операции (использовали 1–2 % изофлуран); группа 4 — интраперитонеальные

[мышам вводили 100 мкг (или 4 мкг/мл) 6-ГДА внутрибрюшинно]. Через 21 день после введения нейротоксина оценивали поведение животных в тесте «открытое поле», координационную активность на вращающемся барабане в тесте «Ротарод», экстрапирамидные нарушения при помощи «Pole Test» и вертикализацию после введения апоморфина.

Метод исследования моторной функции в тесте «Ротарод». Тест «Ротарод» предназначен для оценки моторной функции животного, проводится в установке «Ротарод» (Panlab, Harvard Apparatus, США). За неделю и за 30 мин до теста каждое животное обучалось удержанию на вращающемся стержне — с 4 до 40 об/мин в течение 1 мин. После обучения проводился тест, где измерялась длительность удержания при возрастающей скорости (от 4 до 40 об/мин). Вариант теста с возрастающей скоростью вращения преимущественно отражает нарушение координации движений [8, 9].

Аппарат «Ротарод» состоит из стержня с диаметром 2 см и 5 отсеков по 5 см в ширину. Мышь помещают на вращающийся стержень, который начинает вращаться с начальной скоростью 4 об/мин. Скорость вращения стержня постепенно увеличивается с шагом в 1 об/с, пока не достигнет скорости в 40 об/мин. Фиксировали латентный период до падения. Максимальное фиксируемое время — 120 с. Латентный период выпадения является мерой работы мышц и моторных навыков мышей. Более высокая работоспособность отражается более длительным латентным периодом выпадения. Каждую мышь тестировали не менее трех раз.

Метод исследования моторной активности в тесте «Pole Test». «Pole Test» — один из хорошо воспроизводимых методов для оценки экстрапирамидных нарушений у мышей с паркинсонизмом. За неделю перед тестированием проводили обучение мышей, помещая мышь на вертикальный шест носом вверх и ждали, пока она спустится вниз. При тестировании в клетку с мышью ставили вертикальный шест высотой 50 см и диаметром 1 см, обернутый марлей. Близко от вершины шеста на него помещали мышь так, чтобы ее голова была ориентирована вертикально вверх. Оказавшись на шесте, мышь переориентирует положение своего тела головой вертикально вниз и начинает спуск с шеста на дно клетки. С помощью секундомера фиксировали время спуска на дно клетки. С каждой мышью проводили 3 теста.

Метод исследования нейролептической активности в тесте вертикализации после введения апоморфина. Апоморфина гидрохлорид в дозе 1 мг/кг вызывает стереотипию у беспородных мышей, проявляющуюся в вертикализации. Мышей помещали в цилиндрическую проволочную клетку диаметром 13 см и высотой 16 см. После введения апоморфина оценивали время латентного периода и интенсивность вертикализации, фиксируя время нахождения мыши на вертикальной стенке. Регистрацию проводят на протяжении часа.

Метод исследования двигательной и исследовательской активности в тесте «открытое поле». Исследования проводятся на мышах или крысах. Для определения ориентировочной реакции мышь помещали в открытое поле, которое разделено на секторы.

Подсчитывали число вставаний на задние лапы (вертикальная составляющая ориентировочной реакции), число пересеченных квадратов (горизонтальная компонента), количество обнюхиваний (исследовательская компонента), груминг, фризинг и болюсные выделения, а также число заглядываний в отверстия в полу (норковое поведение, отражающее исследовательскую активность) за 5 мин наблюдения.

Статистические методы анализа. Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 8.4.3 с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Полученные результаты по анализу биологического материала определяли по *t*-критерию Стьюдента. Из непараметрических критериев использовали критерий Д'Агостино – Пирсона для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали такие показатели описательной

статистики, как среднееарифметическое значение и ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании поведения у животных в тесте «открытое поле» было установлено достоверное различие между животными после интравентрикулярного введения 6-ГДА и группой интактного контроля (рис. 2). Отмечали снижение горизонтальной и вертикальной двигательной активности у мышей после интравентрикулярного введения. У мышей после интраназального введения 6-ГДА достоверно уменьшался только показатель «обнюхивание», что свидетельствует о снижении исследовательской активности животных.

Исследование координационной активности в тесте «Ротарод» (вращающийся стержень) показало сходное снижение времени удерживания на вращающемся барабане у животных после интраназального и внутривентрикулярного введения 6-ГДА (рис. 3).

При оценке степени экстрапирамидных нарушений в «Pole Test» было установлено достоверное увеличение времени поворота на шесте и время спуска после интравентрикулярного введения 6-ГДА. При интраназальном введении 6-ГДА установлено увеличение только времени спуска (рис. 4).

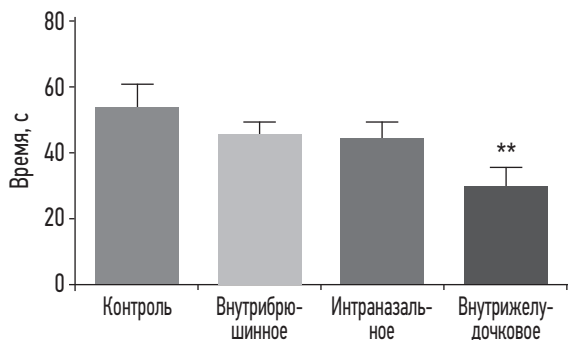


Рис. 2. Уровень горизонтальной двигательной активности у контрольных мышей и мышей после интраназального, внутрибрюшинного и внутривентрикулярного введения 6-гидроксидофамина. ** $p \leq 0,01$ различия по сравнению с контрольной группой

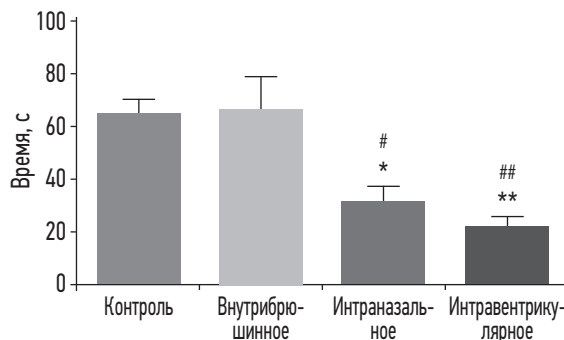


Рис. 3. Время удержания мышей контрольной группы и групп интраназального, внутривентрикулярного введения 6-гидроксидофамина. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ различия по сравнению с контрольной группой; # $p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$ различия по сравнению с группой внутрибрюшинного введения



Рис. 4. Время поворота на шесте (a) и спуска мышей (b) контрольной группы и групп интраназального, внутривентрикулярного, внутрибрюшинного введения 6-гидроксидофамина. ** $p \leq 0,01$ различия по сравнению с контрольной группой; ## $p \leq 0,01$ различия по сравнению с группой внутрибрюшинного введения; ^ $p \leq 0,05$ различия по сравнению с группой интраназального введения

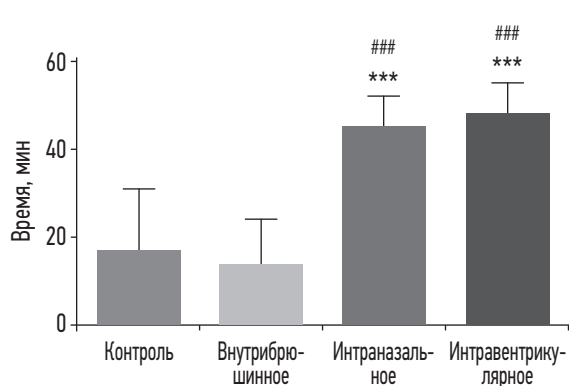


Рис. 5. Время вертикализации после введения апоморфина у мышей контрольной группы и групп интраназального, внутрижелудочкового, внутрибрюшинного введения 6-гидрокси-дофамина. *** $p \leq 0,001$ различия по сравнению с контрольной группой; ### $p \leq 0,001$ различия по сравнению с группой внутрибрюшинного введения

В тесте вертикализации у мышей, получавших 6-ГДА, апоморфин в дозе 1 мг/кг (агонист дофаминовых рецепторов) оказывал стимулирующее влияние на дофаминергическую передачу в nigrostriatalной системе головного мозга, заключающееся в повышении общей двигательной активности и повышении времени нахождения на вертикальной решетке. Статистически не выявлено различий после введения 6-ГДА интраназально и в желудочки мозга в тесте вертикализации (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования у мышей после интраназального введения наблюдаются проявления синдрома болезни Паркинсона. Полученная модель болезни Паркинсона после интраназального введения 6-ГДА показала уменьшение двигательной и исследовательской активности, что соответствует общей симптоматике болезни Паркинсона по литературным данным [11]. Моделирование оценивали за счет изменения поведения животных в тесте «открытое поле», изменения координационной активности на вращающемся барабане в тесте «Ротарод», наличия или отсутствия экстрапирамидных нарушений при помощи «Pole Test» и вертикализацию после введения апоморфина. В тесте «Ротарод» были получены данные, демонстрирующие достоверное различие в поведении интактных мышей и мышей интраназального введения. У мышей после интраназального и внутрижелудочкового введения уменьшалось время удерживания на установке, по сравнению с группами внутрибрюшинного введения и интактной. Полученные в нашем исследовании данные о поведении интактных животных при поступательном наращивании скорости вращения стержня ротарода соответствуют ранее опубликованным данным, где большинство животных находились на стержне на протяжении всего времени тестирования [12].

У мышей после интраназального и внутрижелудочкового введения повышалась общая двигательная активность и время нахождения на вертикальной решетке после введения апоморфина, так как он оказывал стимулирующее влияние на дофаминергическую передачу в nigrostriatalной системе головного мозга. Это связано с активацией компенсаторных постсинаптических механизмов (гиперчувствительность рецепторов к дофамину) интактной контралатеральной стороне. Полученные данные для интактной группы мышей и группы мышей внутрижелудочкового введения соответствуют ранее опубликованным данным [13].

При исследовании поведения у животных в тесте «открытое поле» было установлено достоверное различие между животными после внутрижелудочкового введения 6-ГДА и группой интактного контроля. Отмечали снижение горизонтальной и вертикальной двигательной активности у мышей после интравентрикулярного введения. Это означает, что при внутрижелудочковом введении 6-ГДА успешно получилось добиться модели паркинсонизма. У мышей после интраназального введения 6-ГДА достоверно уменьшался только показатель «обнюхивание», что свидетельствует о снижении только исследовательской активности животных. Данное изменение поведения у мышей после интраназального введения может быть связано с компенсаторными механизмами, например, нейропластичностью. Исследователи из США А.М. Willard и соавт. [10] так же получили неоднозначные результаты при проведении теста «открытое поле». Они наблюдали достаточно высокую активность мышей после интравентрикулярного введения 6-ГДА, объясняя разную степень компенсаторной пластичности в отдельных проводящих путях базальных ганглиев, которые по-разному контролируют эти аспекты движения [10].

ВЫВОДЫ

1. Получены достоверные различия в поведении мышей групп внутрижелудочкового и интраназального введения в тестах «Ротарод» и вертикализации апоморфином. При последнем способе введения наиболее чувствительным для оценки поведенческих расстройств оказались методы «Ротарод» и вертикализации, и менее чувствительными — «открытое поле» и «Pole Test».
2. Данные поведенческих реакций у группы мышей интраназального введения показали успешность его применения для моделирования болезни Паркинсона.
3. Вещества, не проникающие через ГЭБ (6-ГДА), влияют на центральную нервную систему при интраназальном введении.
4. Полученные данные указывают на принципиальную возможность применения интраназального пути введения фармакологических агентов с целью доставки химических соединений, не проходящих через ГЭБ. Традиционно используемое введение 6-ГДА в желудочки мозга с целью

моделирования паркинсонических расстройств имеет ряд ограничений (вживление катюль в желудочки либо внутривентрикулярное введение в аппарате Пихачека в остром нейрохирургическом опыте) в сравнении с введением 6-ГДА интраназально. Интраназальный метод введения позволит применять малые дозы веществ и снижать их возможные токсические эффекты [14].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: М.В. Литвинова, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, Н.А. Арсениев — написание статьи, анализ данных; П.Д. Шабанов — рецензирование статьи, разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: M.V. Litvinova, E.R. Bychkov, A.A. Lebedev, N.A. Arseniev — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu H., Zhou Y., Wang Y., et al. Current state and future directions of intranasal delivery route for central nervous system disorders: a scientometric and visualization analysis // *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 717192. DOI: 10.3389/fphar.2021.717192
2. Chapman C.D., Frey II W.H., Craft S., et al. Intranasal treatment of central nervous system dysfunction in humans // *Pharm Res.* 2013. Vol. 30, No. 10. P. 2475–2484. DOI: 10.1007/s11095-012-0915-1
3. Menardy F., Varani A.P., Combes A., et al. Functional alteration of cerebello-cerebral coupling in an experimental mouse model of Parkinson's disease // *Cereb Cortex.* 2019. Vol. 29, No. 4. P. 1752–1766. DOI: 10.1093/cercor/bhy346
4. Furtado D., Björnalm M., Ayton S., et al. Overcoming the blood-brain barrier: the role of nanomaterials in treating neurological diseases // *Adv Mater.* 2018. Vol. 30, No. 46. P. e1801362. DOI: 10.1002/adma.201801362
5. Costa C.P., Moreira J.N., Sousa Lobo J.M., Silva A.C. Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of *in vivo* studies // *Acta Pharm Sin B.* 2021. Vol. 11, No. 4. P. 925–940. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.02.012
6. Lamptey R., Gothwal A., Trivedi R., et al. Synthesis and characterization of fatty acid grafted chitosan polymeric micelles for improved gene delivery of VGF to the brain through intranasal route // *Biomedicines.* 2022. Vol. 10, No. 2. P. 493. DOI: 10.3390/biomedicines10020493
7. Boddu S.H.S., Kumari S. A Short review on the intranasal delivery of diazepam for treating acute repetitive seizures // *Pharmaceutics.* 2020. Vol. 12, No. 12. P. 1167. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121167
8. Segura-Aguilar J., Paris I., Muñoz P., et al. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease // *J Neurochem.* 2014. Vol. 129, No. 6. P. 898–915. DOI: 10.1111/jnc.12686
9. Reybier K., Perio P., Ferry G., et al. Insights into the redox cycle of human quinone reductase 2 // *Free Radic Res.* 2011. Vol. 45, No. 10. P. 1184–1195. DOI: 10.3109/10715762.2011.605788
10. Willard A.M., Bouchard R.S., Gittis A.H. Differential degradation of motor deficits during gradual dopamine depletion with 6-hydroxydopamine in mice // *Neuroscience.* 2015. Vol. 301. P. 254–267. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.068
11. Konnova E.A., Swanberg M. Animal models of Parkinson's disease. In: *Parkinson's disease: pathogenesis and clinical aspects.* Stoker TB, Greenland JC, eds. Brisbane (AU): Codon Publications, 2018. P. 83–106. DOI: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch5
12. Wang Y., Junhua L., Wang X., et al. Electroacupuncture alleviates motor symptoms and up-regulates vesicular glutamate transporter 1 expression in the subthalamic nucleus in a unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned hemi-parkinsonian rat model // *Neurosci Bull.* 2018. Vol. 34, No. 3. P. 476–484. DOI: 10.1007/s12264-018-0213-y
13. Glajch K.E., Fleming S.M., Surmeier D.J., Oste P. Sensorimotor assessment of the unilateral 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease // *Behav Brain Res.* 2012. Vol. 230, No. 2. P. 309–316. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.12.007
14. Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2017. Т. 15, № 3. С. 28–37. DOI: 10.17816/RCF15328-37

REFERENCES

1. Wu H, Zhou Y, Wang Y, et al. Current state and future directions of intranasal delivery route for central nervous system disorders: a scientometric and visualization analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:717192. DOI: 10.3389/fphar.2021.717192
2. Chapman CD, Frey II WH, Craft S, et al. Intranasal treatment of central nervous system dysfunction in humans. *Pharm Res*. 2013;30(10):2475–2484. DOI: 10.1007/s11095-012-0915-1
3. Menardy F, Varani AP, Combes A, et al. Functional alteration of cerebello-cerebral coupling in an experimental mouse model of Parkinson's disease. *Cereb Cortex*. 2019;29(4):1752–1766. DOI: 10.1093/cercor/bhy346
4. Furtado D, Björnmalin M, Ayton S, et al. Overcoming the blood-brain barrier: the role of nanomaterials in treating neurological diseases. *Adv Mater*. 2018;30(46):e1801362. DOI: 10.1002/adma.201801362
5. Costa CP, Moreira JN, Sousa Lobo JM, Silva AC. Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of *in vivo* studies. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(4):925–940. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.02.012
6. Lamptey R, Gothwal A, Trivedi R, et al. Synthesis and Characterization of Fatty Acid Grafted Chitosan Polymeric Micelles for Improved Gene Delivery of VGF to the Brain through Intranasal Route. *Biomedicines*. 2022;10(2):493. DOI: 10.3390/biomedicines10020493
7. Boddu SHS, Kumari S. A Short Review on the Intranasal Delivery of Diazepam for Treating Acute Repetitive Seizures. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1167. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121167
8. Segura-Aguilar J, Paris I, Muñoz P, et al. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014;129(6):898–915. DOI: 10.1111/jnc.12686
9. Reybier K, Perio P, Ferry G, et al. Insights into the redox cycle of human quinone reductase 2. *Free Radic Res*. 2011;45(10):1184–1195. DOI: 10.3109/10715762.2011.605788
10. Willard AM, Bouchard RS, Gittis AH. Differential degradation of motor deficits during gradual dopamine depletion with 6-hydroxydopamine in mice. *Neuroscience*. 2015;301:254–267. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.068
11. Konnova EA, Swanberg M. Animal models of Parkinson's disease. In: *Parkinson's disease: pathogenesis and clinical aspects*. Stoker TB, Greenland JC, eds. Brisbane (AU): Codon Publications, 2018. P. 83–106. DOI: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch5
12. Wang Y, Junhua L, Wang X, et al. Electroacupuncture Alleviates Motor Symptoms and Up-Regulates Vesicular Glutamatergic Transporter 1 Expression in the Subthalamic Nucleus in a Unilateral 6-Hydroxydopamine-Lesioned Hemi-Parkinsonian Rat Model. *Neurosci Bull*. 2018;34(3):476–484. DOI: 10.1007/s12264-018-0213-y
13. Glajch KE, Fleming SM, Surmeier DJ, Olanow P. Sensorimotor assessment of the unilateral 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res*. 2012;230(2):309–316. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.12.007
14. Yakushina ND, Tissen IYu, Lebedev AA, et al. Effect of intranasal ghrelin administration on the compulsive behavior patterns and the level of anxiety after the vital stress exposure to rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):28–37. DOI: 10.17816/RCF15328-37

ОБ АВТОРАХ

***Мария Владимировна Литвинова**, аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; адрес: Россия, 199376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2924-7475>; e-mail: Litvinova.mariya@pharminnotech.com

Евгений Рудольфович Бычков, канд. мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Николай Анатольевич Арсениев, канд. биол. наук, доцент; e-mail: nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Mariya V. Litvinova**, Postgraduate Student, Department of Neuropharmacology; address: 12, Akademika Pavlova st., 197022, Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2924-7475>; e-mail: Litvinova.mariya@pharminnotech.com

Eugenii R. Bychkov, Cand. Sci. Biol. (Pathophysiology), Head of the Laboratory, Department of Neuropharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. Biol. (Pharmacology), Professor, Head of the Laboratory, Department of Neuropharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Nikolay A. Arseniev, Cand. Sci. Biol. (Biotechnology); e-mail: nikolay.arseniev@pharminnotech.com

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Neuropharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru