

## Наноконтейнеры для интраназального введения лекарственных средств на основе пористого кремния

© Д.А. Шишкина, М.А. Журавлева, Н.А. Полуэктова, А.Н. Заколпина, С.Ю. Кулагина

Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева, Самара, Россия

E-mail: tkachevara@mail.ru

Поступило в Редакцию 19 мая 2023 г.

В окончательной редакции 22 июня 2023 г.

Принято к публикации 30 октября 2023 г.

Описана система адресной доставки лекарственных средств, инкапсулированных в нанокремниевые контейнеры, посредством интраназального введения. Такой тип доставки лекарственных средств позволит значительно снизить побочные эффекты и улучшить лечение и диагностику заболеваний. Рассмотрены современные литературные источники.

**Ключевые слова:** адресная доставка лекарств, интраназальное введение, наноконтейнеры, пористый кремний.

DOI: 10.61011/PJTF.2023.23.56846.165A

Таргетная доставка терапевтических препаратов в клетки и ткани-мишени является важнейшей задачей современной медицины. Повышение качества этого процесса повлияет на эффективность разрабатываемых лекарств. Указанный способ обладает хорошими возможностями для реализации данного направления, однако в основном используется для системного введения. В связи с этим нами рассматривается такой перспективный инструмент доставки различных веществ к определенным органам и тканям, как нанокремниевые контейнеры, представляющие собой пористый кремний, полученный по соответствующей методике. Данные контейнеры удобно использовать для интраназальной системы адресной доставки лекарственных субстанций непосредственно в головной мозг, с ее помощью можно регулировать время выпуска веществ и деградации в организме самих контейнеров. Показано, что при помощи специальной методики анодного травления монокристаллического кремния во фторидных электролитах можно получить нанокремниевые контейнеры с различным размером пористых образований. Полученные контейнеры в результате могут иметь высокий технологический и биомедицинский потенциал [1].

Современные представления о медицине предполагают создание терапевтических препаратов, обладающих высокой селективностью и низкой токсичностью. Однако такие препараты могут раскрывать свой потенциал только благодаря селективной доставке к определенным органам, тканям и клеткам-мишеням. Существенный прогресс в области адресной доставки препаратов достигнут при помощи использования наночастиц. Использование наночастиц кремния в качестве носителей необходимых для терапии веществ имеет ряд преимуществ, таких как природная биосовместимость, своевременная деградация и получение безопасного конечного продукта распада в виде ортокремниевой кислоты [2]. Данный подход

позволит совершить переход к персонализированной медицине и повысить качество жизни. В настоящее время крайне актуальным вопросом для реализации терапевтической практики в медицине является адресная доставка лекарственных средств. Таргетинг предоставляет широкий выбор структур и подходов, которые используются для этой цели.

Существует множество подходов адресной доставки лекарственных средств перорально, внутримышечно или непосредственно покрытием раневой поверхности. Однако интраназальный способ доставки заслуживает отдельного внимания, так как благодаря такому способу можно доставлять различные вещества непосредственно в головной мозг, особенно это важно для нейропептидов, которые могут разрушаться ферментами желудочно-кишечного тракта [3].

Интраназальная таргетная доставка лекарственных средств характеризуется тем, что, попадая на назальную мукозу, вещества проходят через синапс в митральную клетку обонятельной луковицы, после чего по латеральному обонятельному тракту транспортируются в головной и/или спинной мозг. Вещества могут также попадать на рецепторы в синапсе и передавать информацию сигнально. Кроме того, вещества могут проходить через тройничный нерв химически через синапсы и сигнально через рецепторы тройничного нерва, так как данный нерв также непосредственно контактирует с мукозой. После этого вещества проникают в головной и/или спинной мозг, минуя тем самым гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). При таком способе введения веществ необходимый эффект можно получить уже через 15 мин. Поэтому, например, инкапсулирование иммунотерапевтических агентов для неврологического и функционального восстановления больных при вирусных инфекциях головного мозга сегодня является особенно актуальным направлением.

## Наночастицы для адресной доставки лекарств

1. Полимеры. Одним из интересных полимеров является биополимер Хитозан. Он получается полусинтетическим методом при переработке хитина и состоит из р-(1-4)-β-глюкозаминовых звеньев и М-ацетил-β-глюкозамина. Полимер имеет биосовместимость с тканями организма. Тем не менее воздействие больших доз может приводить к повышению активности провоспалительных факторов [4].

2. Дендримеры. Таргетная доставка лекарственных средств может осуществляться при помощи дендримеров. Это частицы нанометрового размера, имеющие сферическую трехмерную форму, обладающие уникальными характеристиками. Такие нанометровые частицы могут иметь многочисленные концевые функциональные группы. Недостатком является токсичность периферических концевых групп по отношению к нормальным клеткам [5].

3. Внеклеточные везикулы. Транспортировку непосредственно к необходимому органу или ткани можно осуществлять при помощи внеклеточных везикул. Они имеют ряд неоспоримых преимуществ, таких как природная биосовместимость с клеточными мембранами. Тем не менее в настоящее время еще не решен вопрос о долгосрочном эффекте от попадания естественного содержимого внеклеточных везикул в клетки [1].

4. Многофункциональные системы. В настоящее время наиболее используемыми системами доставки лекарственных средств являются многофункциональные системы, многокомпонентные композитные капсулы, получаемые при помощи послыной адсорбции. В результате получают полимерные полиэлектролитные капсулы, которые состоят из полиаргинина и декстран сульфата. Полиаргинин в свою очередь удерживает митоксантрон в капсуле. Данное свойство особенно заметно по образовавшимся многочисленным средним и сильным связям в комплексе аргинина с митоксантроном. Это вещество является буферным, что обеспечивает равномерное высвобождение вещества порциями в ходе распространения и постепенного растворения капсулы-носителя [6].

5. Золотые наночастицы. Функционализированные золотые наночастицы с контролируемыми геометрическими и оптическими свойствами являются возможным вариантом применения для биомедицинских целей, например, в геномике, биосенсорике, иммуноанализе, клинической химии, лазерной фототерапии раковых клеток и опухолей, ДНК и антигенов, оптическом биоимиджинге и мониторинге клеток и тканей с применением современных систем регистрации. Однако необходимо дальнейшее исследование свойств таких контейнеров [7].

6. Пористый кремний. Перспективным материалом для биомедицины и адресной доставки лекарств является пористый кремний. Данный материал имеет ряд

преимуществ, таких как простота изготовления, биосовместимость и биodeградируемость. Нанокремниевые контейнеры для инкапсулирования в них нейропептидов являются наиболее приемлемыми и удобными в использовании для интраназального введения в сравнении с остальными методами. Существенным недостатком интраназального введения веществ может являться их непосредственное быстрое вымывание из носовой полости.

Однако применение нанокремниевых контейнеров существенно упрощает задачу, увеличивая мукоадгезивные свойства при такой системе доставки. Обоснованность применения нанокремниевых контейнеров заключается в хорошей биodeградируемости и биобезопасности. Биобезопасность таких контейнеров определяется получением конечного продукта распада — ортокремниевой кислоты. Она беспрепятственно всасывается в желудочно-кишечный тракт и выводится мочевыделительной системой [8].

Полимеры Хитозан и золотые наночастицы не способны проникать через ГЭБ и не обнаруживаются в головном мозге. Напротив, дендримеры и многокомпонентные композитные капсулы могут проникать через барьер, предположительно посредством абсорбциопосредованного эндоцитоза. Внеклеточные везикулы также проникают через ГЭБ, вероятно при помощи внеклеточного способа. Предполагается, что пористый кремний проходит через высокоселективную полупроницаемую границу эндотелиальных клеток посредством адсорбционного трансцитоза и рецепторно-опосредованного эндоцитоза [9].

В настоящей работе показаны преимущества интраназальной доставки лекарственных средств, инкапсулированных в нанокремниевые контейнеры, для борьбы с заболеваниями главным образом головного мозга. Рассмотренные возможности могут быть направлены на коррекцию заболеваний головного мозга у пациентов с вирусными, нейродегенеративными и онкологическими заболеваниями.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### Список литературы

- [1] Л.А. Овчинникова, И.Н. Филимонова, М.Ю. Захарова, Д.С. Балабашин, Т.К. Алиев, Я.А. Ломакин, А.Г. Габиров, *Acta Naturae*, **13** (3), 114 (2021). DOI: 10.32607/actanaturae.11478
- [2] О.И. Ксенофонтова, А.В. Васин, В.В. Егоров, А.В. Бобьль, Ф.Ю. Солдатенков, Е.И. Теруков, В.П. Улин, Н.В. Улин, О.И. Киселев, *ЖТФ*, **84** (1), 67 (2014). [O.I. Ksenofontova, A.V. Vasin, V.V. Egorov, A.V. Bobyl', F.Yu. Soldatenkov, E.I. Terukov, V.P. Ulin, N.V. Ulin, O.I. Kiselev, *Tech. Phys.*, **59** (1), 66 (2014). DOI: 10.1134/S1063784214010083].

- [3] А.Н. Инюшкин, А.А. Петрова, М.А. Ткачева, Е.М. Инюшкина, *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, **101** (11), 1257 (2015). [A.N. Inyushkin, A.A. Petrova, M.A. Tkacheva, E.M. Inyushkina, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **47** (3), 337 (2017). DOI: 10.1007/s11055-017-0402-6].
- [4] Д.С. Горшенин, Ю.В. Жернов, Г.Г. Кривцов, М.Р. Хаитов, *Иммунология*, **41** (5), 470 (2020). DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-5-470-478
- [5] М.В. Амджад, *Фармация и фармакология*, **9** (1), 4 (2021). DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-4-16
- [6] И.Л. Пластун, А.А. Наумов, А.А. Захаров, *Изв. Саратов. ун-та. Новая серия. Физика*, **21** (4), 329 (2021). DOI: 10.18500/1817-3020-2021-21-4-329-342
- [7] Л.А. Дыкман, Н.Г. Хлебцов, *Acta Naturae*, **3** (2), 36 (2011). [L.A. Dykman, N.G. Khlebtsov, *Acta Naturae*, **3** (2), 34 (2011). DOI: 10.32607/20758251-2011-3-2-34-55].
- [8] T. Yoshida, Y. Yoshioka, S. Tochigi, T. Hirai, M. Uji, K. Ichihashi, K. Nagano, Y. Abe, H. Kamada, S. Tsunoda, H. Nabeshi, K. Higashisaka, T. Yoshikawa, Y. Tsutsumi, *Part. Fibre Toxicol.*, **10**, 41 (2013). DOI: 10.1186/1743-8977-10-41
- [9] М.И. Яркинд, К.Р. Таранцева, *Изв. Пенз. гос. пед. ун-та им. В.Г. Белинского*, № 29, 293 (2012).