

Получена: 13 сентября / Принята: 5 октября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 616.211-008.8: 615.2
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.81.79.009

А. ТАЛҒАТҚЫЗЫ¹, Э.К. ОЖМУХАМЕТОВА², Т.Н. ХАЙБУЛЛИН¹, М.С. КАЗЫМОВ¹, В.В. ХУТОРЯНСКИЙ³

¹НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан

²ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2» Акимата г. Нур-Султан, Казахстан

³Школа Фармации Рэдингуниверситета, Уайткэйнс, Реддинг, Великобритания

ПУТИ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЧЕРЕЗ СЛИЗИСТУЮ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Введение. Самым сложным аспектом при лечении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) – является таргетная доставка лекарственных препаратов в ткани-мишени мозга. Из целого ряда фармакологических групп, используемых при патологиях ЦНС, только небольшая часть способна преодолеть гемато-энцефалитический барьер (ГЭБ). Наука фармакология изучает и разрабатывает каждый год новые лекарственные препараты, но потенциальные пути введения для обхода ГЭБ все еще остаются не до конца изученными. Точные механизмы доставки ЛС при интраназальном введении до конца остаются не изученными. Однако научные данные за последние десятилетия свидетельствуют о том, что перинеуральные и периваскулярные пространства тройничного и обонятельного нервов вовлечены в лекарственную доставку. Стоит отметить, что в обширном внутримозговом распределении ЛС участвуют периваскулярные пространства.

Цель и задачи: проанализировать научную литературу по путям доставки лекарств при интраназальном введении, которые в последующем послужат основой для разработки новых мукоадгезивных лекарственных форм для лечения патологии головного мозга.

Материалы и методы исследования.

Мы провели анализ научных публикаций в рамках поставленных целей. Для обзора литературы были использованы статьи в поисковых системах «ResearchGate» и «GoogleScholar», а также индексированных в базах данных PubMed, Scopus, Medline, Cyberleninka, E-library. Поисковые фильтры содержали следующие критерии: интраназальные пути введения лекарственных средств при патологиях ЦНС, мукоадгезивные лекарственные формы, периваскулярные и перинеуральные пространства, экспериментальные исследования при интраназальном введении опубликованные на русском и английском языках за последнее десятилетие.

Результаты.

Анализ всех изученных литературных данных свидетельствует, что интраназальный путь введения ЛС имеет огромный потенциал для неинвазивного использования новых лекарственных форм через прямые пути, соединяющие носовые пути с ЦНС. Характеристика интраназальной пути введения позволяют главным образом пациентам самостоятельно вводить ЛС, что позволит снизить побочные фармакологические эффекты. В доклинических исследованиях имеются результаты по применению от низкомолекулярных веществ до стволовых клеток при лечении болезней ЦНС. При этом остаются не до конца изученными вопросы о путях и механизмах регуляции интраназального введения. Более детальное изучение характеристики эпителия обонятельного нерва и механизмов транспорта веществ позволят определить спектр фармакологических групп для лучшего проникновения в ЦНС при интраназальном введении. Особого внимания требуют изучение периваскулярных и перинеуральных жидкостей, которые проходят через пластины в пределах тройничного нерва. Предположительно, если внеклеточная жидкость течет в пределах изучаемых нервов в двух направлениях, то это улучшает физиологические и фармакологические последствия вводимых ЛС.

Ключевые слова: интраназальный путь введения лекарств, периваскулярное пространство, перинеуральное пространство, системы доставки в ЦНС.

А. Талғатқызы¹, Э.К. Ожмухаметова², Т.Н. Хайбуллин¹,
М.С. Қазымов¹, В.В. Хуторянский³

¹КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей, Қазақстан

²Әкімділігінің ШЖҚ «№2 Көпбейінді қалалық аурухана» МКҚ,
Нур-Сұлтан қ. Қазақстан

³ Уайткэйнс, Рединг, Ұлыбритания

МҰРЫННЫҢ ШЫРЫШТЫ ҚАБАТЫ АРҚЫЛЫ ЖҮРЕТІН ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ЖЕТКІЗУ ЖҮЙЕЛЕРІ (ӘДЕБИТЕТТЕРГЕ ШОЛУ)

Түйін

Кіріспе. Орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) ауруларын емдеудегі ең қиын аспект - мидың мақсатты тіндеріне препараттарды мақсатты түрде жеткізу. Орталық жүйке жүйесінің патологияларында қолданылатын бірқатар фармакологиялық топтардың аз ғана бөлігі гематоэнцефалдық тосқауылды (ГЭТ) жеңе алады. Фармакология ғылымы жыл сайын жаңа препараттарды зерттеп шығарады, бірақ ГЭТ-ді айналып өтудің ыңғайлы енгізу жолдары әлі толық зерттелмеген. Және бұл жолдардың бірі – интраназальды болып табылады. Мұндай жыл сайын жарық көріп жатқан ғылыми мақалалардың пайымдауынша, мұрын қуысын мимен байланыстыратын анатомиялық жолдар арқылы дәрілік заттарды енгізгенде (ДЗ) оның эффектісін арттыруға көмектесетінін көрсетеді. Интраназальды енгізу кезінде препаратты жеткізудің нақты механизмдері әлі толық зерттелмеген. Соңғы онжылдықтардағы ғылыми дәлелдер үшкіл және иіс сезу нервтерінің периневральды және периваскулярлық кеңістіктері дәрі-дәрмектің жеткізілуіне қатысады деп болжайды. Периваскулярлық кеңістіктер препараттардың кең мишілік таралуына қатысатынын атап өткен жөн.

Әдебиеттерді шолудың мақсаты: Мидың патологиясын емдеу үшін жаңа шырышты адгезиялық дәрілік формаларды әзірлеуге негіз бола алатын интраназальды препараттарды жеткізу жолдары туралы әдебиеттерді талдау.

Материал мен әдістер.

Әдебиеттерге шолу жасау үшін «ResearchGate» және «GoogleScholar» іздеу жүйелерінде, сондай-ақ PubMed, Scopus, Medline, Cyberleninka, E-library деректер базасында индекстелген мақалалар пайдаланылды. Деректерді іздеу келесі критерийлерді қамтыды: ОЖЖ патологияларында препаратты енгізудің интраназальды жолдары, шырышты адгезиялық дәрілік формалар, периваскулярлық және периневральды кеңістіктер, соңғы онжылдықта орыс және ағылшын тілдерінде жарияланған интраназальды енгізумен тәжірибелік зерттеулер.

Нәтижесі.

Интраназальды енгізу жолының оң сипаттамалары негізінен пациенттерге препараттарды өздігінен енгізуге мүмкіндік береді, бұл жүйелік сипаттағы жанама фармакологиялық әсерлерді айтарлықтай азайтады. Клиникаға дейінгі зерттеулерде орталық жүйке жүйесінің ауруларын емдеуде жасушаларға шағын молекулалық заттарды қолдану туралы нәтижелер бар. Алайда, интраназальды енгізудің реттеудің жолдары мен механизмдері туралы сұрақтар әлі толық зерттелмеген. Иіс сезу нервісінің эпителийінің сипаттамаларын және заттардың тасымалдану механизмдерін неғұрлым егжей-тегжейлі зерттеу интраназальды енгізу кезінде орталық жүйке жүйесіне жақсы ену үшін фармакологиялық топ-

A. Talgatkyzy¹, T.N. Khaibullin², E.K. Ozhmukhametova²,
M.S. Kazymov¹, V. Khutoryanskiy³

¹Semey medical university, Семей, Kazakhstan

²MD Phd, clinical pharmacologist, UC on the REM «City multifunctional hospital №2» Akimat of Nur-Sultan, Kazakhstan

³School of Pharmacy Reading university, White canes, Reading, Great Britain

DRUG DELIVERY SYSTEMS THROUGH THE NASAL MUCOSA (REVIEW)

Resume: The most difficult aspect in the treatment of diseases of the central nervous system (CNS) is the targeted delivery of drugs to target tissues of the brain. Some of the pharmacological groups used in the pathology of the central nervous system are able to overcome the blood-brain barrier (BBB). The science of pharmacology studies and develops new drugs every year, but potential routes of administration to bypass the BBB are still not fully understood. And one of these ways is intranasal delivery. The annual increase in scientific publications of this kind of articles suggests that the anatomical pathways connecting the nasal cavity with the brain help to increase the effectiveness of administered medicines. The exact mechanisms of medicine delivery during intranasal administration remain not fully understood. However, scientific evidence from recent decades suggests that drug delivery involves the perineural and perivascular spaces of the trigeminal and olfactory nerves.

Purpose and objectives: to analyze the scientific literature on intranasal drug delivery routes, which will subsequently serve as the basis for the development of new mucoadhesive dosage forms for the treatment of brain pathology.

Materials and methods of research.

We conducted an analysis of scientific publications within the framework of our goals. For the review of the literature, articles were used in the search engines "ResearchGate" and "GoogleScholar", as well as those indexed in the databases PubMed, Scopus, Medline, Cyberleninka, E-library. Search filters contained the following criteria: intranasal routes of drug administration in CNS pathologies, mucoadhesive dosage forms, perivascular and perineural spaces, experimental studies with intranasal administration published in Russian and English over the past decade.

Results.

An analysis of all the studied literature data indicates that the intranasal route of drug administration has great potential for the non-invasive use of new dosage forms through direct routes connecting the nasal passages with the central nervous system. The positive characteristics of the intranasal route of administration will mainly allow patients to self-administer drugs, which will significantly reduce the side pharmacological effects of a systemic nature. In pre-clinical studies, there are results on the use of small molecule substances to stem cells in the treatment of diseases of the central nervous system. However, at the same time, questions about the ways and mechanisms of regulation of intranasal administration remain not fully understood. A more detailed study of the characteristics of the epithelium of the olfactory nerve and the mechanisms of transport of substances will make it possible to determine the range of pharmacological groups for better penetration into the central nervous system when administered intranasally. Particular attention is

тардың спектрін анықтауға мүмкіндік береді. Үшкіл нервтің ішіндегі пластиналар арқылы өтетін периваскулярлық және периневральды сұйықтықтарды зерттеуге ерекше назар аудару қажет. Егер жасушадан тыс сұйықтық зерттелетін нервтердің ішінде екі бағытта ағып кетсе, онда бұл енгізілген препараттардың физиологиялық және фармакологиялық салдарын жақсартады. Нәтижесінде ОЖЖ-ға мұрын жолдары арқылы дәрі-дәрмектің жеткізілуінің анатомиялық, физиологиялық аспектілерін түсіну жақсаруда, бұл ақыр соңында ОЖЖ ауруларын емдеуде айтарлықтай прогреске әкеледі. Мұның бәрі жаңа шырышты адгезиялық дәрілік формаларды енгізудің осы бағыты бойынша емдеу әдістерінің тиімділігін арттырады.

Түйінді сөздер : интраназалды дәрі енгізу жолы ,периваскулярлы аралық, периневральды аралық, ОЖЖ енгізу жүйесі.

Введение

Низкая проницаемость стенки сосудов ЦНС препятствует эффективной доставке нейропротективных препаратов. Между эндотелиальными клетками, которые состоят из плотно прилегающих интегральных белков, формируется высокое трансэндотелиальное электрическое сопротивление. Гемато-энцефалитический барьер (ГЭБ) это также самый важный барьер, препятствующий транспорту лекарств в мозг через кровообращение. Несмотря на быстрое развитие нашего понимания молекулярной структуры компонентов ГЭБ, наши знания об экспрессии рецепторов в ГЭБ, достижения в области медицинских технологий и прорывы в подходах, основанных на нанотехнологиях, во многих областях головного мозга или центральной нервной системы (ЦНС) сопутствующие заболевания по-прежнему недостаточно лечатся эффективными методами лечения [1-3]. Вещества, способные проникать через ГЭБ в физиологических условиях, имеют размеры молекул менее 600 Дальтон и зачастую являются липофильными [4,5]. В действительности, большинство веществ, которые имеют размер молекулы более 600 Да не способны проникать через ГЭБ в 98% случаев. Поэтому, данные препятствия побудили ученых изучить новые способы доставки лекарств, потенциально обходящие барьеры между кровью и ЦНС [6]. Существует лекарственные препараты для интратекального введения, способные доставлять непосредственно в паренхиму головного мозга или в спинномозговую жидкость [7]. Данный путь помимо того, что дорогой, не имеет доказательной базы и считается инвазивным вмешательством и не практичен для регулярного использования [8]. Интраназальное введение (ИН) не является новшеством и давно используется в медицине, доставляя ЛС сразу в системный кровоток. В настоящее время проведены научные исследования, в которых описывается сравнительный анализ биодоступности нейропротективных средств при введении интратекально в сравнении с другими путями. Высокие значения суммарной концентрации ЛС в плаз-

required to study the perivascular and perineural fluids that pass through the plates within the trigeminal nerve. If the extracellular fluid flows within the studied nerves in two directions, then this improves the physiological and pharmacological consequences of the administered drugs. As a result of the data obtained, the understanding of the anatomical and physiological aspects of drug delivery through the nasal passages to the CNS is improving, which will ultimately lead to significant progress in the treatment of CNS diseases. Ultimately, all this will increase the effectiveness of treatment methods for this route of administration of new mucoadhesive dosage forms.

Keywords: intranasal route of drug administration, perivascular space, perineural space, CNS delivery systems.

ме крови в течение всего времени наблюдения при интравенозном пути введения предполагает, что часть лекарств попадает в ЦНС в обход большого круга кровообращения и ГЭБ. Например, при интраназальном пути введения пептидов, в спинномозговой жидкости они были обнаружены через 10 минут без изменения уровня в сыворотке крови. Это предполагает, что пептиды проникают в ЦНС по путям, не требующим всасывания в системный кровоток. В экспериментальных исследованиях на мышах, после интраназального введения Инсулина уровень в плазме крови был выше почти в 2000 раз по сравнению с подкожным введением [9]. Вместе с тем, крупные белки, как Иммуноглобулин G также имеют более высокую концентрацию в плазме крови, чем при внутриартериальном введении. Имеется немало научных публикаций в рецензируемых журналах, где на модели патологии ЦНС у животных вводили интраназально в терапевтических дозах ЛС. Актуальные работы фармакологии посвящены клиническим испытаниям по доставке Инсулина и Окситоцина при лечении неврологических расстройств. В данном обзоре мы изучали доказательства прямой доставки в мозг по внутреннему маршруту из носовых путей и распределение после доставки внутри тканей. Цель и задачи: проанализировать научную литературу по путям доставки лекарств при интраназальном введении, которые в последующем послужат основой для разработки новых мукоадгезивных лекарственных форм для лечения патологии головного мозга.

Материалы и методы исследования.

Мы провели анализ 23 полных научных публикаций в рамках поставленных целей. Для обзора литературы были использованы статьи в поисковых системах «ResearchGate» и «GoogleScholar», а также индексированных в базах данных PubMed, Scopus, Medline, Cyberleninka, E-library. Поисковые фильтры содержали следующие критерии: интраназальные пути введения лекарственных средств при патологиях ЦНС, мукоадгезивные лекарственные формы, периваскулярные и периневральные пространства, эксперимен-

тальные исследования при интраназальном введении опубликованные на русском и английском языках за последние десятилетия. Все научные статьи были в полной печатной версии, содержащие статистически доказанные и четко сформулированные выводы. Критерии исключения для этих публикаций стали газетные публикации, резюме докладов, а также личные сообщения авторов.

Результаты и обсуждение

Транспорт через эпителий слизистой оболочки носа В носовых ходах имеются 4 типа эпителия: обонятельный, дыхательный, переходный и плоский[10]. У грызунов 50% от общей площади поверхности носовой полости выстлан респираторным эпителием и 50% составляет обонятельный эпителий[11]. Компоненты тройничного и обонятельного нервов располагаются в пластине под основным слоем оболочки эпителия, что и обеспечивает связь между ЦНС и носовыми ходами. Пути, соединяющие эти 2 черепно-мозговых нерва в ЦНС, являются вероятной интраназальной доставкой ЛС. На основании вышеизложенного следует, что основой в данной адресной доставке является преодоление поверхности эпителия, после которой ЛС поступают на прямую к тканям-мишеням. Поверхность обонятельного эпителия выстилается нейронами, которые напрямую посылают проекции аксонов через решетчатую кость в головной мозг (рисунок 1). Например, для Декстрана 3 более проницаем, чем для Декстрана 1. Для доставки более крупных веществ требуется предварительное введение матрицы металлопротеиназы -9 [12]. Молекулы веществ транспортируются в свои потенциальные органы мишени путем трансцитоза. При интраназальном введении молекулы пересекают эпителиальную поверхность, но механизм его остается до конца неизученным. Имеются данные о том, что на поверхности

слизистой носовых путей ионные каналы для преодоления молекулы веществ имеют различные размеры от 5 до 20 мкм. Отсюда следует вывод, что добавление гиалуронидазы в состав ЛС облегчает прохождение через эпителий за счет деградации гиалуроновой кислоты во внеклеточном матриксе.

После транспортировки веществ при интраназальном введении в пластинки обонятельного эпителия, ЛС всасываются в системный кровоток или в носовые лимфатические сосуды, которые дренируются в шейные лимфатические узлы [13,14,15]. Оставшаяся доля лекарств через анатомические пути (тройничный и обонятельный нервы) доставляется в головной мозг. Поскольку сосуды головного мозга имеют различную проницаемость для лекарственных веществ, то и препараты, воздействующие на ткани мозга через обонятельный нерв, меньше всасываются в системный кровоток.

Следует отметить, что различные структуры, включая микроорганизмы такие как вирусы, бактерии, а также белки легко транспортируются в ствол мозга. Однако, тот же транспорт в аксонах очень медленный, и по этому описание фармакокинетики и фармакодинамики при использовании назальных ЛС.

Транспорт лекарственных средств в головной мозг Обонятельный и тройничный нервы обеспечивают взаимосвязь между ЦНС и носовыми путями. Помимо этого, существуют сосуды, связывающие эти два органа человека. Последние научные исследования с радиоактивно мечеными индикаторами доказывают, что инсулины и интерфероны у экспериментальных животных (обезьян и крыс) обнаруживаются в тканях мишенях через 30-60 минут при интраназальном введении [16]. В более ранних исследованиях ученые наблюдали, что ЛС способны проникать в спинномозговую жидкость через паутинные ворсинки или менинги-

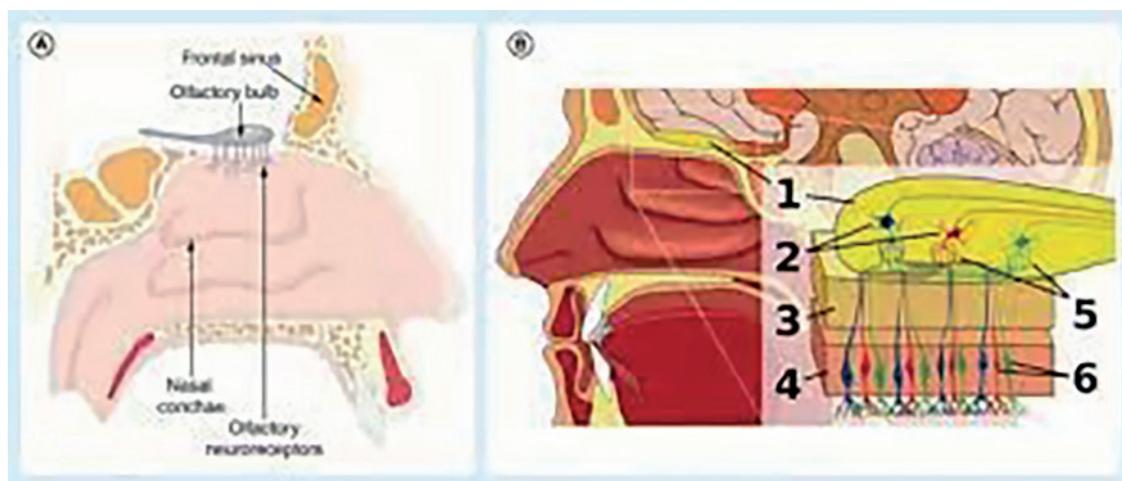


Рисунок 1 - Транспорт лекарственных веществ при интраназальном введении

(Marx, D. , Williams, G. , Birkhoff, M. . Intranasal Drug Administration — An Attractive Delivery Route for Some Drugs. In: Vallisuta, O. , Olimat, S. , editors. Drug Discovery and Development - From Molecules to Medicine [Internet]. London: IntechOpen; 2015 [cited 2022 Oct 28]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/48052> doi: 10.5772/59468)

альные лимфатические сосуды [17]. Интересным остается тот факт, что движение внеклеточной жидкости от головного мозга по черепно-мозговым нервам, может быть двунаправленным. Если ввести цитрат Аммония или Железа субарахноидально или через носовые пути кроликам, то красители обнаруживаются в периневральных пространствах.

Вещества, вводимые интраназально или интратекально, помимо перечисленного обнаруживаются еще и в шейных лимфатических узлах [16,18,19]. Хотя лимфатические сосуды и пересекают обонятельный эпителий, но доказательства присутствия этих веществ при интраназальном введении отсутствуют. Согласно этим литературным данным следует вывод, что потенциально все терапевтические средства могут быть связаны с протяженностью тройничного нерва. Кроме того, диагностические маркеры, обнаруживаемые в спинномозговой жидкости, также предположительно связаны с ходом тройничного нерва, потому что участвуют во входе и выходе из мозга. Объемная скорость кровотока в пределах черепных нервов до конца не изучена, но обнаружение таких диагностических маркеров в спинномозговой жидкости у крыс через 20 минут после интраназального введения свидетельствует о том, что скорость должна быть не менее 1,0 мм/мин [20]. Поэтому выяснение данного фактора будет необходимо для объяснения механизмов, регулирующих доставку при ИН введении в ЦНС (рисунок 2). (Emine Sekerdag, Chapter 6 - Challenges of the Nose-to-Brain Route, Editor(s): Yasemin Gürsoy-Özdemir, Sibel Bozdağ-Pehlivan, Emine Sekerdag, Nanotechnology Methods for Neurological Diseases and Brain Tumors, Academic Press, 2017, Pages 103-113)

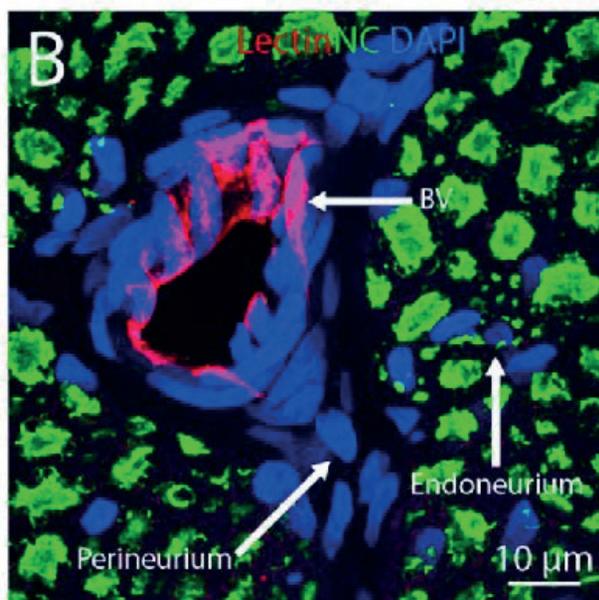


Рисунок 2 - Периваскулярные пространства, связанные с кровеносными сосудами, пересекающие решетчатую пластинку, обеспечивающие связь между обонятельными нервами

Распределение лекарственных препаратов в мозге
 Между учеными различных направлений в медицине имеются разногласия относительно того, что после парентерального введения ЛС распределяются вдоль черепных нервов и периваскулярная жидкость течет в том же направлении, что и кровь [21]. Ichimura и другие установили, что движение Альбумина после инъекций было медленным и переменным по направлению. Следовательно концентрация ЛС в головном мозге напрямую зависит от пути введения.

Помимо этого, имеются данные о том, что ИН вводимые ЛС имеют доступ к распространению в головном мозге через периваскулярные пространства [22]. Высокий уровень радиоактивных веществ в головном мозге был отмечен у экспериментальных крыс. Флуоресцентно-меченые декстраны также наблюдались в ПВС головного мозга, в артериях на пиальной поверхности головного мозга, а также в сосудах в пределах паренхимы головного мозга вскоре после введения. Отсюда следует предположение, что ИН вводимые ЛС распределяются также, как и при введении непосредственно в паренхиму головного мозга. Скорость кровотока при этом варьирует от 0,01 до 1,0 мм/мин. Движение в паренхиме головного мозга препаратов вероятно зависит от размера молекулы вещества [23]. В результате этих данных необходимо учитывать что, скорость кровотока и размер молекулы влияет на концентрацию лекарственных веществ при ИН доставке в ткани головного мозга.

Интересным остается тот факт, что не во всех случаях обнаружению веществ в спинномозговой жидкости предшествовало прохождение через головной мозг. Например, IGF-1 фактор роста эндотелия сосудов были обнаружены в обширных областях мозга после ИН введения, но отсутствовал в спинномозговой жидкости [24]. Хотя механизмы, задействованные в широком, быстром распространении в головном мозге интраназально вводимых веществ до конца не изучены. Неоспоримым остается тот факт, что периваскулярные пространства вовлечены в механизм действия ИН вводимых препаратов. Следовательно, в новых мукоадгезивных лекарственных формах для интраназальных введений должна учитывать в фармакокинетике лекарственных веществ прохождение через периваскулярные пространства.

Выводы.

Интраназальный путь введения ЛС имеет огромный потенциал, как неинвазивный метод доставки через анатомический путь, соединяющий носовые ходы с ЦНС. Изученные в ходе обзора данные позволяют предположить, что пациенты смогут самостоятельно вводить препараты без помощи третьих лиц, при этом в обход гемато-энцефалитического барьера. Такой путь введения ЛС позволяет избежать нежелательных системных побочных эффектов. В доклинических моделях исследований многие терапевтические средства размером от небольших молекул до стволовых

клеток успешны при ИН введении для лечения патологии ЦНС. Однако, остается ряд нерешённых вопросов в регулировании механизмов и путей ИН введения. Для лучшего понимания характеристик проницаемости эпителия обонятельного нерва, необходимо изучение механизмов действия веществ при ИН введении. Например, большие размеры молекул хуже проходят через мембрану, так как низкая проницаемость. Молекулы меньших размеров легче достигают системного кровотока. Большого внимания требуют исследования в отношении характеристик периваскулярных и пери-

невральных жидкостей, которые проходят в пределах тройничного нерва. Предположительно, если жидкость в данных пределах течет в двух направлениях, то это будет иметь важное фармакологическое и физиологическое значение. В конечном итоге, все выше перечисленное положит основу в развитии интраназальных лекарственных форм, содержащих ЛС для лечения патологии ЦНС. Будущее медицины находится в развитии фундаментальной науки фармакологии, которое обеспечит продвижение в инновационных разработках современной фармацевтики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chen Y, Liu L. // Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier. // *Adv Drug Deliv Rev.* - 15 May 2012. - Vol 64, Issue 7, - P.640-665.
- 2 Vigh J., Kincses A., Ozgur B. et al. // Transendothelial Electrical Resistance Measurement across the Blood-Brain Barrier: A Critical Review of Methods. // *Journal Micromachines.* - 2021. - Vol. 12 (6). - P.- 685.
- 3 Fu M Bingmei // Molecular, Cellular and tissue engineering of the vascular system // *Journal Advances in experimental medicine and biology.* - 2018. - Vol. 1097. - P.235-259.
- 4 Choi H, Choi K, Kim DH, Oh BK, Yim H, Jo S, Choi C. Strategies for Targeted Delivery of Exosomes to the Brain: Advantages and Challenges. *Pharmaceutics.* 2022 Mar 18;14(3):672. doi: 10.3390/pharmaceutics14030672. PMID: 35336049; PMCID: PMC8948948.
- 5 Stanimirovic DB, Sandhu JK, Costain WJ. Emerging Technologies for Delivery of Biotherapeutics and Gene Therapy Across the Blood-Brain Barrier. *BioDrugs.* 2018 Dec;32(6). - P. 547-559.
- 6 Hammarlund-Udenaes M. Pharmacokinetic Concepts in Brain Drug Delivery // *Drug Delivery to the Brain.* -2022.- Vol.33. -P.173-209.
- 7 Лебедев И.А., Левитина Е.В., Акимжанова А.К., Рахманина О.А., Шторк Т.Э. // Интратекальное введение лекарственных препаратов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(10). - С. 89-92
- 8 С. В. Царенко и др. Ликвороферез и интратекальное введение химио-отерапевтических средств при лечении посттравматических послеоперационных менингитов // III Съезд нейрохирургов России: тез. докл. - СПб., 2012. - С. 444.
- 9 Michael T Nedelcovych, Alexandra J Gadiano, Ying Wu, Arena A Manning, Ajit G Thomas, Saja S Khuder, Seung-Wan Yoo, Jiadi Xu, Justin C McArthur, Norman J Haughey, David J Volsky 1, Rana Rais, Barbara S Slusher. Pharmacokinetics of Intranasal versus Subcutaneous Insulin in the Mouse // *ACS Chem. Neurosci.* - 2018. № 9. -P.- 809-16.
- 10 Черных Н.М. Состояние мукоцилиарной системы слизистой оболочки полости носа при изменениях гормонального статуса // *Журнал Российская ринология.* - 2014. - № 4. - С. 57-60.
- 11 Ji JY, Jo A, Won J, Gil CH, Shin H, Kim S, Jeon YJ, Kim HJ. //The nasal symbiont *Staphylococcus* species restricts the transcription of SARS-CoV-2 entry factors in human nasal epithelium. // *iScience.* 2021 Oct 22;24(10):103172. doi: 10.1016/j.isci.2021.103172. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34604720; PMCID: PMC8464034.
- 12 Balasubramaniam SL, Gopalakrishnapillai A, Barwe SP // Ion dependence of Na-K-ATPase-mediated epithelial cell adhesion and migration. // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015 Sep 15;309(6):C437-41. // doi: 10.1152/ajpcell.00140.2015. // Epub 2015 Jul 8. PMID: 26157008; PMCID: PMC4572366.
- 13 Титова М.А., Калигин М.С. и др. Строение органов лимфатической и иммунной систем человека // *Лимфатическая система человека.* -2017. - Учеб-метод. пособие. - С. 13-19.
- 14 Shao X, Liu Q, Zhang C, Zheng X, Chen J, Zha Y, Qian Y, Zhang X, Zhang Q, Jiang X // Concanavalin A-conjugated poly(ethylene glycol)-poly(lactic acid) nanoparticles for intranasal drug delivery to the cervical lymph nodes. *J Microencapsul.* 2013;30(8):780-6. doi: 10.3109/02652048.2013.788086. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23631383. - P. 780-786
- 15 Порфирьева Н.Н., Семина И.И., Мустафин Р.И., Хуторянский В.В. // Интраназальное введение как способ доставки лекарств в головной мозг (обзор). // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* // 2021;10(4):117-127.
- 16 Norwood J.N., Zhang Q., Card D., Craine A., Ryan T.M., Drew P. J. Anatomical basis and physiological role of cerebrospinal fluid transport through the murine cribriform plate // *eLife Journal.* - 2019. - №8. <https://doi.org/10.7554/eLife.44278>
- 17 Dhaya I., Griton M., Refford G., Amri M., Hiba B., Konsma. J. Pieter. Bacterial lipopolysaccharide-induced systemic inflammation alters perfusion of white matter-rich regions without altering flow in brain-irrigating arteries: Relationship to blood-brain barrier breakdown? // *Journal of Neuroimmunology.* - 2018. - Vol. 314. -P. 67-80.
- 18 Bucchieri F., Farina F., Zummo G, Cappello F. Lymphatic vessels of the dura mater: a new discovery? // *J. Anat.* -2015. - Vol.227(5). - P.702-3.
- 19 Ahn J.H., Cho H., Kim J.H., Kim S.H., Ham J.S., Park I., Suh S.H., Hong S.P., Song J.H., Hong Y.K. et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid // *J. Nature.* -2019. -Vol.-572. P.62-66.
- 20 Weller R. O., Kida S., Zhang E. T. Pathways of fluid drainage from the brain—morphological aspects and immunological significance in rat and man // *Journal Brain pathology.* 2012. -№ 2. -Vol.4. - P.277-84.
- 21 Liu Sh., Lam M., Sial Al., Stoodley A. Marcus. Fluid outflow in the rat spinal cord: The role of perivascular and paravascular pathways // *Fluids and Barriers of the CNS.* -2018. -Vol. 15 (1),
- 22 Kim Sh., Ahn Ji H., Yang H et al. Cerebral amyloid angiopathy aggravates perivascular clearance impairment in an Alzheimer's disease mouse model // *Acta Neuropathologica Communications.* -2020. -Vol.8 (1). -P.2-20.
- 23 Горшкова О.П., Шуваева В.Н., Ленцман М.В., Артемьева А.И., Дворецкий Д.П. // Отдаленные последствия кратковременной глобальной ишемии головного мозга. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* // 2014;13(2). С.69-74.
- 24 Рубина Ксения Андреевна. Т-кадгерин в процессах роста, ремоделирования кровеносных сосудов и опухолевой прогрессии: диссертация ... кандидата биологических наук: 03.03.04 / Рубина Ксения Андреевна; [Место защиты: Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова]. - Москва, 2015.- 393 с.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Талғатқызы Алтынай – PhD докторант 2 года обучения, НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан

Ожмухаметова Эльвира Келгембаева – MD, PhD, клинический фармаколог, ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2» Акимата г. Нур-Султан, Казахстан, <https://orcid/0000-0001-5963-855X>

ХайбуллинТалгатНурмуханович – д.м.н., профессор НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан

Казымов МаксутСоветович – д.м.н., заведующий кафедры семейной медицины, НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан

Хуторянский Виталий Викторович – PhD, профессор Школы Фармаций Рэдинг университета, Уайткэйнс, Рединг, Великобритания.