

Перспективы применения нанотехнологий в клинической неврологии

Р.Д. Сейфулла, З.А. Суслина, Е.В. Куликова, Е.К. Ким, А.Б. Тимофеев,

С.Н. Иллариошкин, Е.А. Рожкова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Нанотехнологии – новая и бурно развивающаяся область науки и инженерии, относящаяся к целенаправленному манипулированию объектами, размеры которых находятся в области нанодиапазона (10^{-9} – 10^{-12} м); это предполагает появление у соответствующих конструируемых систем принципиально новых свойств. В статье подробно рассматриваются проблемы применения нанотехнологий в клинической неврологии, в частности, возможности и перспективы использования в диагностических и лечебных целях биочипов, наносенсоров, биореакторов, иммунонаночастиц, биоусвояемых полимеров, нанопереносчиков лекарственных препаратов и т. д. при заболеваниях нервной системы. Особое внимание уделено развитию фармакотерапевтических приложений, включая системы транспортировки лекарств и "точечную" нанотерапию, что определяет контуры современной наномедицины. Обсуждаются различные лекарственные наночастицы, включая полимерные наночастицы, фуллерены, дендримеры, липосомы, нанотрубки и др. Представлен собственный опыт авторов в области исследования стабильных гликофинголипидных нанотрубок и нанолипосом в качестве переносчиков лекарств. Для этого использовали модель стимуляции вазомоторной активности кожи с помощью накожных аппликаций раствора нитроглицерина: эффективность нитроглицерина возросла в 1,5 раза, если в качестве переносчика применяли нанотрубки, и в 2,5 раза при использовании нанолипосом.

Ключевые слова: нанотехнологии, наномедицина, неврология, доставка лекарственных средств, наночастицы, нанотрубки, липосомы, фуллерен, дендример.

Достижения современной физики, химии и биологии создали предпосылки для появления нового перспективного направления, определяемого термином «нанотехнологии». Этот термин обозначает целенаправленное манипулирование объектами, размеры которых сопоставимы с атомарными (т. е. от 10^{-9} до 10^{-12} м). Речь идет о создании и использовании принципиально новых структурированных материалов, устройств и систем на основе частиц нанодиапазона. Такие системы приобретают уникальные механические, электромагнитные, оптические, химические свойства (значительная энергонасыщенность и высокая реакционная способность, квантовые эффекты, отсутствие дефектов в объеме и т. д.), открывающие возможность совершенно новых манипуляций с ними [5, 9].

Таким образом, переход от "микро" к "нано" – это не просто количественное изменение, но качественный скачок, позволяющий, применительно к медицине, значительно усовершенствовать диагностику и лечение многих болезней, создать новые препараты направленного действия [4, 10, 16] и внедрить их в клиническую практику. По определению Национального института здоровья США, использование нанотехнологий для лечения, диагностики, мониторинга и контроля биологических систем называется наномедициной [55]. Физико-химические и биохимические аспекты нанотехнологий опубликованы в недавнем обзоре Н.В. Медведевой с соавт. [9], который посвящен описанию, классификации идействию по крайней мере 15 наносистем. Медицинские аспекты нанотехнологий подробно рассмотрены в ряде публикаций [30, 50, 52, 55].

В обстоятельной монографии Л.Б. Пиотровского и О.И. Киселева [12] обозначены наиболее перспективные медицинские направления нанобиотехнологий, которые нацелены на внедрение в клиническую практику. Среди них:

1. Новый класс люминесцентных и радиоактивных биологических зондов (диагностика, сканирование органов и тканей).
2. Новые, более точные методы МР-диагностики заболеваний человека.
3. Новые лекарственные формы, системы доставки лекарств, носители генов, олигонуклеотидов, РНК и вирусос.
4. Нанометоды биодетекции инфекционных агентов.
5. Детекция белков, в том числе аномальных.
6. ДНК-зонды с прямой идентификацией мутаций и их локализации.
7. Клеточная и тканевая инженерия – конструирование и воссоздание клеток, органов и их функциональных частей.
8. Методы разделения и очистки белков, нуклеиновых кислот, клеток, субклеточных структур.
9. Внутримозговые чипы, искусственная сетчатка глаза, проводящие элементы головного и спинного мозга, новые материалы для опорных тканей.

Цель настоящей работы – демонстрация возможностей использования достижений нанотехнологий в диагностике и лечении нервных болезней.

Нейрохирургия, тканевая инженерия и искусственные эндокринные железы

В 2003 г. в американском журнале "Neurosurgery" была опубликована статья [30], в которой обсуждалось возможное применение достижений нанотехнологий для лечения нейро-онкологических заболеваний и высказывалось мнение, что нейрохирургия стоит на пороге "эры нанонейрохирургии". В 2006 г. в трех номерах того же журнала был напечатан большой обзор, авторы которого уже не только выделяют нанонейрохирургию как новое интенсивно развивающееся направление, но и рассматривают возможный набор инструментов, которым могут пользоваться нанонейрохирурги: нанотранспортные системы для векторной доставки диагностикумов и лекарств, фемтосекундные лазерные системы, нанороботы, наночипы, наноиглы, нанопинцеты, наносприцы и др. [50].

Нанотехнологии позволяют проводить микроскопически точные операции по деструкции патологических очагов [58, 59]. Для этого в организм вводятся наночастицы металла с фиксированными на них лекарствами и антителами (рис. 1). При помощи антител наночастицы "опознают" мишени для воздействия – патологически измененные клетки, присоединяются к ним и разрушают их с помощью транспортируемого лекарства. Кроме того, эти металлические наночастицы могут быть подвергнуты разогреву посредством внешнего электромагнитного поля до критической температуры, приводящей к гибели клеток-мишеней. Процесс концентрации металлонаночастиц в патологическом очаге можно визуализировать с помощью современных лучевых методов диагностики, так как металлические наночастицы хорошо контрастируют ткани.

Перспективы использования нанотехнологий и тканевой инженерии в неврологии демонстрирует работа американских ученых [74], которые путем инъекции вводили в спинной мозг, глаз и другие органы экспериментальных животных раствор пептидов, выделенных из ламинина и способных стимулировать рост нейронов. Эти пептиды, попадая в ткань, соединяются между собой путем самоорганизации в

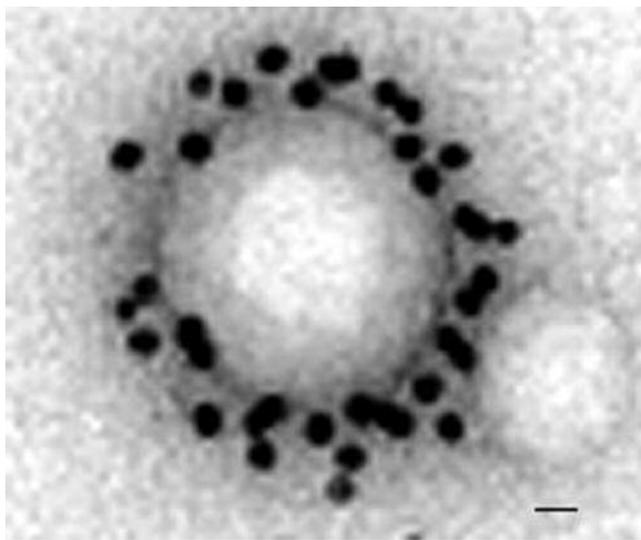


рис. 1: Электронная микрофотография наночастицы, к поверхности которой прикреплены антитела к опухолевым клеткам

Антитела помечены наночастицами золота, поэтому выглядят как темные пятна [59].

нанонити и образуют трехмерную сеть (рис. 2), которая "заселяется" прогениторными клетками. Под влиянием этой пептидной наносети прогениторные клетки быстро дифференцируются в нейроны. Вполне возможно, что такая технология позволит в будущем восполнять утраченные участки мозга или заменять патологически измененную нервную ткань на полноценную.

Хорошо известна тесная связь ряда эндокринных и неврологических заболеваний; достаточно отметить, что сахарный диабет является составной частью "метаболического синдрома", нередко лежащего в основе цереброваскулярной патологии. Для лечения сахарного диабета предлагается принципиально новый тип сенсора на основе нанотрубок, который имплантируется под кожу и регистрирует в реальном времени изменение количества глюкозы в крови [10]. Этот сенсор востребован и при разработке принципиально новой конструкции искусственной поджелудочной железы, которая представляет собой биореактор – кремниевый контейнер размером 1 см, внутри которого содержится культура клеток, выделяющих инсулин и размещенных на химически модифицированной кремниевой подложке. Стенки кремниевого контейнера пронизаны нанопорами, которые свободно пропускают глюкозу, кислород, инсулин, но не пропускают внутрь биореактора клетки иммунной системы реципиента, способные уничтожить клеточную культуру имплантата. В настоящее время конструкция искусственной поджелудочной железы, успешно апробированная при лечении экспериментального диабета, готовится для применения в первых пилотных клинических исследованиях [10, 14]. На основе такой же конструкции создаются и другие искусственные эндокринные органы, например, гипофиз: для этого в биореактор помещается культура нейросекреторных клеток гипофиза.

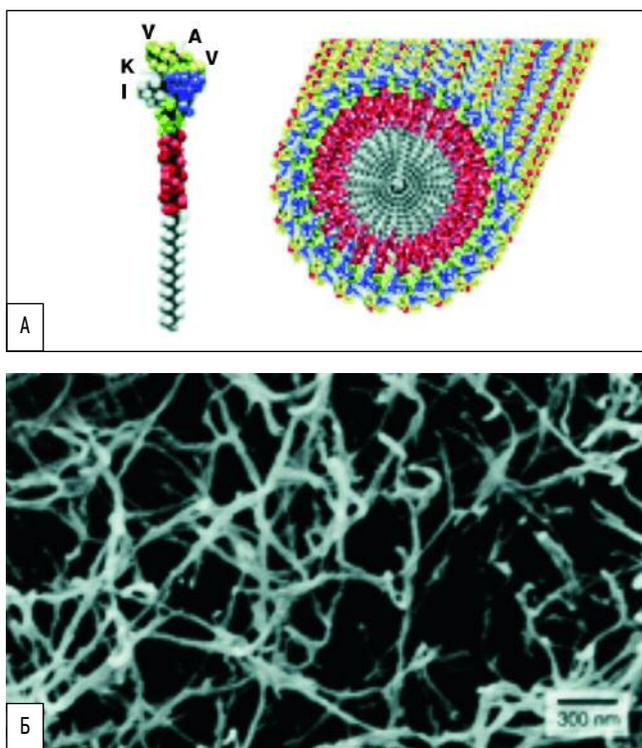


рис. 2: А – схема самосборки нанонитей из молекул пептида. Б – электронно-микроскопическая фотография трехмерной сети геля, образованного нанонитями [74]

Диагностика на основе нанотехнологий

С помощью нанотехнологий совершенствуется широко применяемый в неврологии метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). Например, было установлено [28], что наночастицы железа, введенные крысам с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом, активно поглощаются фагоцитами, накапливающимися в зонах поражения. Это явление использовали для получения контрастных МРТ-изображений очагов воспаления в нервной системе, что значительно расширяет возможности диагностики нервных болезней.

Использование микро- и нанотехнологий позволяет многократно повысить возможности по обнаружению и анализу сверхмалых количеств различных веществ. Технология белковых микрочипов, заменяющих целые иммунологические лаборатории, дает возможность в тысячи раз увеличить производительность большинства диагностических методов и снизить себестоимость исследований [1, 8, 11, 35].

В настоящее время биочипы активно применяются для диагностики лейкозов и других онкологических заболеваний, а также в считанные часы позволяют обнаруживать устойчивые к лекарствам формы туберкулеза [2, 9, 61]. В Институте молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН разработана система, предназначенная для экспресс-выявления штамма возбудителя, где на одном чипе размещается около сотни флуоресцентных датчиков.

Нанотехнологии находят все более активное применение в неврологии для выявления дефектных генов и белков. Так, в совместной разработке Института молекулярной генетики РАН, Научного центра неврологии РАМН и биотехнологической лаборатории Тартуского университета была использована оригинальная АРЕХ-технология (разновидность технологии ДНК-биочипов) для исследования генетического риска развития болезни Паркинсона [70]. На одном разработанном чипе были одновременно типированы 50 однонуклеотидных полиморфизмов 19 генов нейротрансмиттеров и их рецепторов (холецистокинина, серотонина, дофамина, опиоидных пептидов и др.). Авторы установили достоверные различия в частотах аллелей и генотипов между контрольной группой и пациентами с болезнью Паркинсона по ряду полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов 2A и 1B (*HTR2A*, *HTR1B*), проопиомеланокортина (*POMC*), гена Вольфрам-синдрома (*WFS1*), при этом были выявлены определенные корреляции с клиническим течением болезни Паркинсона, в частности, — с выраженностью когнитивных нарушений [70]. Результаты этой работы демонстрируют высокий потенциал чиповых микро- и нанотехнологий для быстрого и эффективного определения профиля индивидуальной предрасположенности к мультифакторным заболеваниям.

Наносенсоры становятся важным звеном перехода к индивидуализированной медицине. Исследователи полагают, что на разработку полностью функциональной модели наносенсора для анализа ДНК, которой смогут воспользоваться врачи в повседневной работе, понадобится около пяти лет. На данном этапе прибор имеет размеры визитной карточки и оснащен одним нанопроводом, изготовленным из нанотрубок, подобных изображенным на рис. 6.

Генная инженерия и генная терапия

Перспективным направлением использования нанотехнологий в медицине, в том числе в неврологии, является генная инженерия и генная терапия. Речь может идти, в первую очередь, о создании новых лекарственных средств, для которых молекулярными мишенями будут служить те или иные белки или гены [3, 18, 31, 65, 79]. Задача нахождения новых "мишеней" для действия лекарств решается с помощью биоинформатики, где объектом анализа является геном. Молекулярная генетическая "мишень" для лекарственных веществ определяется по уровню экспрессии ключевых генов, ответственных за синтез определенных белков. Действие лекарств на геном связано с особенностями их физико-химических свойств (электронной структуры, стереохимии, растворимости и других), которые определяют взаимодействие с биологическими мембранами клеток и субклеточных структур, транспорт через них, взаимодействие с ядерными белками и нуклеиновыми кислотами [17, 71, 72]. Нанотехнология позволяет создать препараты, способные избирательно связываться с определенными локусами генома. На рис. 3 представлена микрофотография X-хромосомы дрозофилы, один из локусов которой избирательно связывается с люминесцентными наночастицами золота, к которым присоединены генно-специфичные антитела [69].

Современное развитие нанотехнологий допускает возможность замены мутантного гена в пораженной клетке на нормальный. Для переноса генов и олигонуклеотидов в мозг экспериментальных животных используют наночастицы [42, 59] (рис. 4). Исследуют также возможность использования наночастиц в качестве переносчиков генов для генотерапии при миодистрофии Дюшенна. Оказалось,

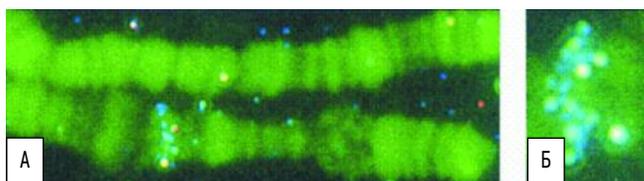


рис. 3: А — оптическая микрофотография X-хромосомы дрозофилы. Один из локусов хромосомы избирательно помечен люминесцентными иммунонаночастицами золота. Б — помеченный локус показан при большем увеличении [69]

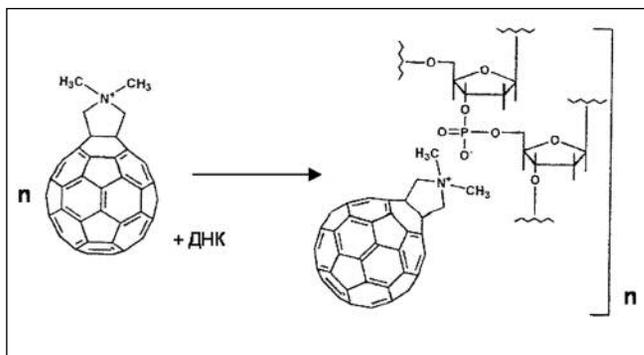


рис. 4: Образование комплекса ДНК с фуллереном [25]

что олигонуклеотиды, влияющие на экспрессию дистрофина, в 5–6 раз лучше проникают в ядра мышечных клеток, если они прикреплены к наночастицам [75].

Еще одним приложением нанотехнологий применительно к генной терапии является конструирование рекомбинантных вирусных наночастиц, которые могут служить в качестве "транспортных средств" (векторов) для доставки необходимого гена или его части непосредственно в нейроны-мишени. В качестве примера можно упомянуть приоритетные исследования, выполненные Научным центром неврологии РАМН совместно с ММА им. И.М. Сеченова, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН и Институтом молекулярной генетики РАН и связанные с разработкой протокола генной терапии такого фатального нейродегенеративного заболевания, как боковой амиотрофический склероз [6]. В процессе этой работы были созданы рекомбинантные наночастицы аденовируса, содержащие в своем геноме кДНК генов VEGF и ангиогенина (два важнейших пептидных ангиогенных фактора, обеспечивающие выживаемость мотонейронов в условиях гипоксии). При внутримышечном введении такой конструкции она попадает в мотонейроны соответствующего сегмента спинного мозга путем ретроградного аксонального транспорта, что сопровождается экспрессией вводимых генов в мотонейронах и увеличением выживаемости пациентов [6]; эти работы будут продолжены с использованием и других факторов роста и вирусных наночастиц в качестве векторов.

Фармакокинетика и токсикология

Векторная доставка лекарств в определенное место организма в строго определенных дозах является одной из важнейших проблем клинической фармакологии. Большой практический интерес представляет векторная доставка лекарств, минуя гисто-гематические барьеры и клеточные мембраны. Использование наноносителей для векторной доставки лекарств — успешно развивающееся направление, имеющее конкретные практические результаты и перспективы промышленной реализации [62]. Уменьшение размеров частиц-носителей, снабжение их наносенсорами и присоединение к ним лигандов направленного действия, как представляется, может обеспечить концентрацию лекарственных препаратов в определенных клетках органов-мишеней. Для целенаправленной доставки в органы и ткани к поверхности наночастиц присоединяют, например, органотропные пептиды (рис. 5). Молекулы лекарства помещаются внутрь или на поверхность мицелл — наноканалов, образованных молекулами поверхностно активных веществ, и таким образом доставляются в нужное место организма.

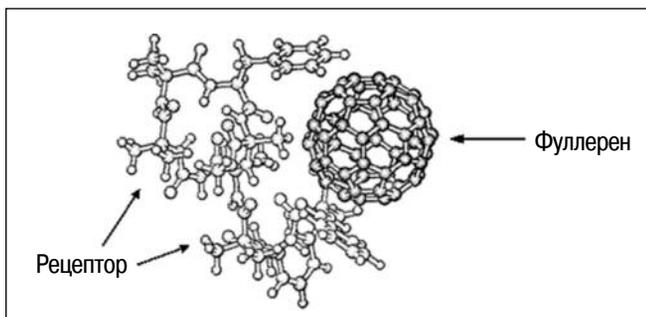


рис. 5: Связывание наночастицы фуллерена с молекулой пептидного рецептора [12]

Вещество, из которого состоит мицелла, контролирует скорость доставки и высвобождение лекарства в месте назначения. Характерный пример: ткань опухоли имеет обычно низкие значения pH, поэтому ведется активная разработка pH-чувствительных наночастиц, которые высвобождают связанное с ними лекарство только тогда, когда попадают в кислую внутриопухолевую среду [73].

Нанотехнологии позволяют использовать возможности многих биологически активных соединений, которые ранее не могли быть применены из-за их плохой растворимости или нестабильности [41]. Например, низкомолекулярный гепарин, ранее вводимый в организм пациента только парентерально, может приниматься orally при упаковке его в наноканалы, которые защищают его от разрушения ферментами в желудочно-кишечном тракте, облегчают проникновение в кровь и пролонгируют антикоагулянтный эффект до 8 часов [40]. Включение инсулина в мукозо-адгезивные микрокапсулы, изготовленные из альгината и хитозана, также позволило вводить его в организм животных с экспериментальным диабетом orally [68]. Экспериментально установлена возможность введения наночастиц в мозг путем ингаляций через нос. Показано, что меченые наночастицы из носа могут перемещаться в мозг по обонятельному нерву [52, 57].

При лечении нанопрепаратами предполагается введение очень малого количества лекарственного вещества с помощью "адресной" доставки, поэтому перед клинической фармакокинетикой возникают новые задачи, требующие самых современных подходов для своего решения. Актуальной становится задача микроколичественного анализа лекарств. Например, новые допинги, созданные с применением нанотехнологий, можно определить только самыми чувствительными методами микроколичественного анализа, в частности, хроматомасс-спектрометрией. По мере развития нанотехнологий для микроанализа все шире будут использоваться наносенсоры.

Для визуального наблюдения связывания нанопрепаратов с органами-мишенями их метят металлическими наночастицами (например, парамагнитными железными или золотыми — см. рис. 3), позволяющими с высоким разрешением видеть накопление препарата в органах методами КТ, МРТ, ультразвукового сканирования.

Актуален вопрос о токсичности и побочных эффектах лекарственных наночастиц. Из-за пока еще ограниченного клинического применения нанопрепаратов сообщений о возможных побочных эффектах явно недостаточно, что должно являться причиной особого внимания к этой про-

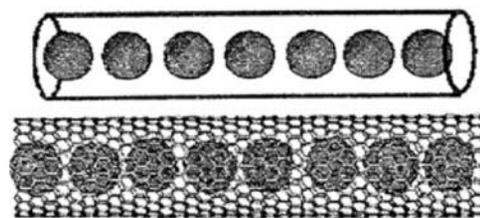


рис. 6: Нанотрубка фуллерена, в полость которой введены биологически активные молекулы

блеме. Токсичность нанопрепаратов активно изучается в экспериментах на животных [26, 83] и на клеточных культурах, формируется новый раздел науки – нанотоксикология [56].

Перспективы использования лекарственных наночастиц в неврологии

В настоящее время в разных странах проводятся доклинические и клинические исследования различных наночастиц и наночапул в качестве переносчиков, помогающих проникнуть через гематоэнцефалический барьер лекарствам, используемым для лечения различных заболеваний нервной системы [21–24, 46–49, 51]. Наиболее активно в этом плане изучаются эпилепсия [27, 32–34, 36], болезнь Альцгеймера [67], глиомы [71, 72, 76], болевые синдромы и др. [24, 37, 80].

Сформулированы основные требования, которым должны удовлетворять наночастицы, используемые для транспорта лекарств в мозг через гематоэнцефалический барьер, в частности: отсутствие токсичности; биосовместимость и способность к биодegradации; диаметр не более 100 нм и физическая стабильность в крови; опосредованный рецепторами трансцитоз через эндотелиальные клетки капилляров мозга; возможность переноса малых молекул, пептидов, белков и нуклеиновых кислот; невысокая стоимость производства и др. [59]. Постоянно ведутся поиски новых материалов, которые удовлетворяют указанным требованиям [1, 8, 13, 51, 58]. К таким материалам относятся углеродные фуллерены, металлические и полимерные наночастицы, фосфолипидные и гликофинголипидные наночапулы.

Фуллерены. Фуллерен представляет собой своего рода связующее звено между органической и неорганической материей – это и молекула, и частица, и кластер, диаметр которой не превышает 1 нм [54]. Внутри фуллерена находится полое пространство диаметром около 0,4 нм, содержащее вакуум, заключенный в углеродную оболочку, как в своеобразный контейнер (рис. 5). Его стенки не позволяют проникать внутрь него каким-либо материальным частицам: ионам, атомам, молекулам [10, 12, 15]. Однако во время синтеза в полость фуллереновой наносферы можно ввести тот или иной препарат: атом металла в качестве безопасного рентгеноконтрастного средства, радиоактивный препарат и т. п. Металлизированные наночастицы можно ввести в опухоль, а затем при помощи электромагнитных волн разогреть их для термической деструкции опухолевых тканей.

В отсутствие света фуллерены обладают высокой антиоксидантной активностью, представляя собой своеобразные самовосстанавливающиеся "ловушки" для свободных радикалов [12, 29]. Это свойство подтолкнуло исследователей к изучению возможности их соответствующего терапевтического использования. В экспериментах на культуре кортикальных нейронов методом электронной парамагнитной спектроскопии было показано, что производные фуллерена $C_{60}(OH)_n$ и $C_{60}(OH)_nO_m$ уменьшают количество свободных радикалов в клетках и защищают нейроны от гибели, вызванной воздействием N-метил-D-аспартата (NMDA), каиновой кислоты и других агентов [29]. При этом фуллерены и его оксиды – фуллеренолы, предотвращают повышение внутриклеточной концентрации

кальция, опосредованное через рецепторы глутамата, и обладают антиапоптотическим действием [29, 43].

В настоящее время ведутся работы по получению и изучению свойств комплексов фуллеренов с пептидами, нуклеиновыми кислотами и другими биологическими молекулами (рис. 4, 5) [25]. Американская компания C-Sixty Inc. проводит преклинические испытания средств на основе фуллереновых наносфер C_{60} с упорядоченно расположенными на их поверхности химическими группами, которые подобраны таким образом, чтобы связываться с заранее выбранными биологическими мишенями. Они эффективны в борьбе с вирусными (грипп, ВИЧ-инфекция), онкологическими и нейродегенеративными заболеваниями, остеопорозом, заболеваниями сосудов. Аналогичные разработки ведутся в Институте экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге.

Фуллерены можно получать не только в форме наносфер, но и в форме нанотрубок (рис. 6). Нанотрубки, заполненные молекулами лекарственного вещества, предполагают использовать в качестве молекулярных "шприцев" – дозаторов. Специалистами ведется работа по созданию из нанотрубок имплантируемого "нанонасоса", обеспечивающего дозирование лекарства посредством электроосмоса. В отличие от уже существующих, этот аппарат программируется на подачу лекарства в заданное время [10, 14].

В опытах на клеточных культурах нормальной микроглии и глиомы было показано, что нанотрубки, добавленные в среду инкубации, не оказывают токсического влияния, однако активно поглощаются нормальными и опухолевыми клетками [45]. По мнению авторов, такие нанотранспортные системы можно эффективно использовать для доставки противоопухолевых препаратов в клетки глиомы. Существует технология включения в полость нанотрубок противоопухолевого лекарства и присоединения к их внутренней поверхности ферромагнитных наночастиц. Это позволяет создавать высокую концентрацию лекарства в опухоли при помощи расположенного над ней магнита, притягивающего ферромагнитные наночастицы после их введения в сосуды [82].

Особый интерес вызывают фуллереновые дендримеры, которые представляют собой новый тип полимеров с ветвящимся древовидным строением (рис. 7) [12, 16, 41]. В последнее время дендримеры все чаще упоминаются в контексте их наномедицинского применения, что связано с рядом их особых свойств: предсказуемыми, контролируруемыми и воспроизводимыми с большой точностью размерами макромолекул; наличием в макромолекулах каналов и пор, имеющих хорошо воспроизводимые формы и размеры; способностью к высокоизбирательной инкапсуляции и иммобилизации низкомолекулярных веществ с образованием супрамолекулярных конструкций "гость–хозяин".

Полимерные наночастицы. Для транспортировки лекарств применяются также полимерные наночастицы, например, изготовленные из полибутилцианоакрилата. Ведущий российский исследователь в данной области профессор Р. Н. Аляутдин с сотрудниками в экспериментах на животных продемонстрировал возможность транспорта лекарств, стимулирующих рост нейронов, через гематоэнцефалический барьер с помощью наночастиц [21–24, 47–49]. Для этого на мышах создавали экспериментальные модели болезней Паркинсона и Альцгеймера, а их лечение

осуществляли препаратами, присоединенными к наночастицам полибутилдианоакрилата, которые снаружи были покрыты полисорбатом 80, делающим их похожими на эндогенные частицы. Клетки сосудов мозга принимают их за "свои" и захватывают вместе с инкапсулированными в них лекарствами. Было установлено, что фактор роста нервов, содержащийся в наночастицах, способствует восстановлению памяти и инициирует процессы регенерации вещества мозга. Показано также, что наночастицы проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер путем транспорта, опосредованного аполипопротеином [49]. Эти теоретические и экспериментальные разработки должны помочь поиску новых эффективных способов лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера.

Казахстанские ученые [38], исследуя возможности наночастиц полибутилдианоакрилата, модифицированных полисорбатом 80, показали, что они увеличивают проникновение лекарства доксорубин в мозг в 60 раз. На основе наночастиц полибутилдианоакрилата, несущих на себе антагонисты глутаматного рецептора NMDA, разрабатываются новые лекарственные формы антиконвульсантов [36].

Мышам с туберкулезным менингитом орально вводили наночастицы, приготовленные из полимера полилактидо-гликозида и начиненные противотуберкулезными препаратами. Фармакокинетические исследования показали, что после однократного введения препараты циркулировали в крови в течение 5–8 дней, а в мозге определялись в течение 9 дней. После проведенного курса лечения микобактерии в оболочках мозга полностью отсутствовали. Авторы отмечали значительный потенциал наночастиц в качестве транспортеров противотуберкулезных лекарств в мозг [63].

Наночастицы, поверхность которых покрыта полиэтиленгликолем, сами по себе не токсичны и биоинертны. При этом они существенно увеличивают биодоступность различных инкапсулированных в них лекарств и в несколько раз удлиняют время их полувыведения [60]. Такие наночастицы помогают преодолеть гематоэнцефалический барьер целому ряду лекарств, например, аналогу метэнкефалина

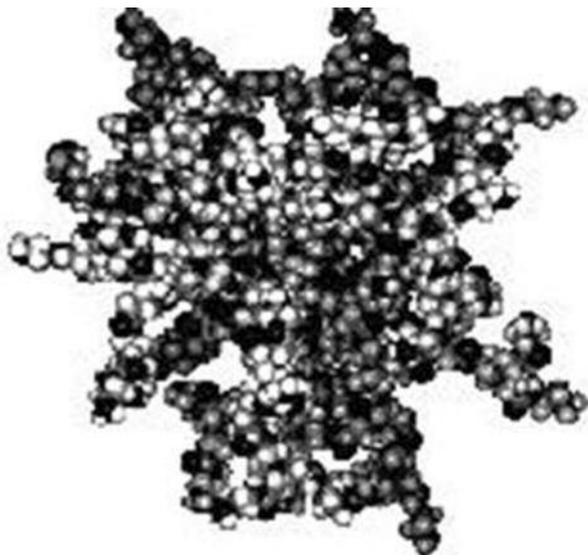


рис. 7: Дендример фуллерена [16]

[80]. Аналог вазопрессина NC-1900, связанный с наночастицами, покрытыми полиэтиленгликолем, использовали для лечения дефицита памяти, вызванного скопаламином у мышей [81]. Время полувыведения препарата из крови составило 78 часов, что в 4 раза превышает время полувыведения препарата, не связанного с наночастицами.

Фосфолипидные нанокапсулы. В лаборатории структуры и регуляции ферментов Института молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина (Казахстан) разработаны универсальные фосфолипидные нанокапсулы из фосфатидилинозитола и созданы трансдермальные формы, включающие это новое средство доставки лекарственных веществ. Фосфатидилинозитоловые нанокапсулы стабильны. Вследствие того, что они, как и молекулы гепарина, имеют отрицательный заряд и поэтому отталкиваются друг от друга, возможность возникновения тромбоза капилляров и мелких сосудов полностью исключена. Нанокапсулы не растворимы в воде, и высвобождение лекарственного средства происходит лишь при попадании в клетку. При этом существенно улучшается биодоступность препарата, что обуславливает его высокую терапевтическую эффективность при меньших дозировках. Данная технология позволяет многократно снизить дозировку, уменьшить системные побочные реакции и токсичность при высокой результативности терапии.

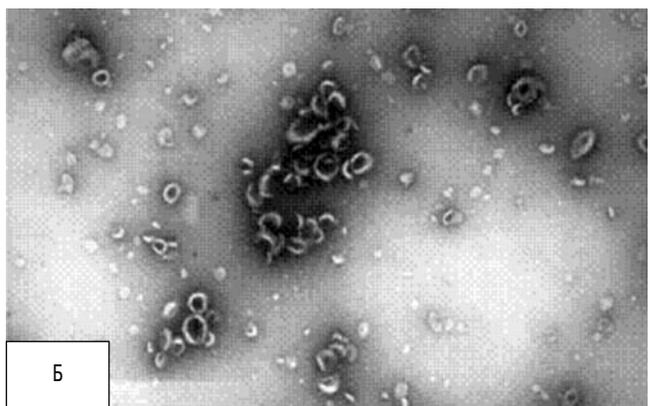
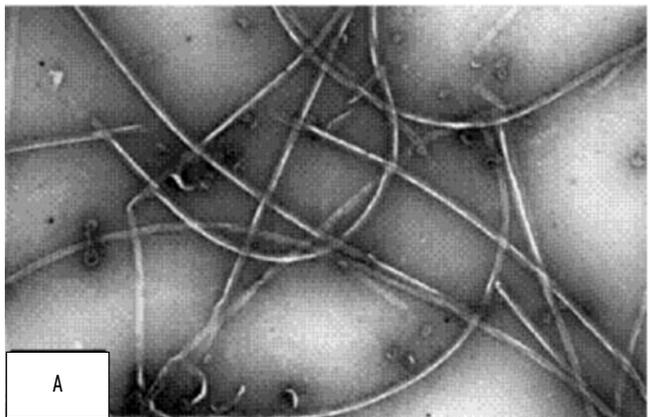


рис. 8: А – электронная микрофотография нанотрубок диаметром 100–150 нм, образующихся самопроизвольно при смешивании гликофинголипидного комплекса CCS® с водой; видны также фрагменты нанотрубок и отдельные нанолипосомы. Б – электронная микрофотография нанокапсул размером 100–150 нм, образующихся из гликофинголипидных нанотрубок после нагревания

Показано, что липидные нанокapsулы в 5–10 раз увеличивают проникновение в мозг экспериментальных животных препарата 5-флюородеоксиуридина, используемого при лечении ряда заболеваний нервной системы [77].

Гликофинголипидные нанокapsулы. Перспективными для векторной доставки лекарств в мозг являются, на наш взгляд, нанокapsулы, приготовленные из гликофинголипидов, которые являются основными (более 50%) липидами мозга и кожи. Н.А. Михайловой и соавторами [53] в НПО "Техкон" разработана технология получения стабильных нанокapsул на основе гликофинголипидного комплекса CCS®, содержащего 45–65% цереброзидов, 14–17% цереброзид-сульфатов, 10–15% сфингомиелина и 10–15% триглицеридов и фосфолипидов. Нами было показано [19, 53], что благодаря высокой плотности отрицательного заряда полярных головок сфинголипидов комплекс CCS® обладает целым рядом полезных с точки зрения фармакологии свойств:

- Увеличивает агрегативную устойчивость (стабильность) липосомальных систем, приготовленных из фосфолипидов, до 1 года.

- Самопроизвольно образует в воде дисперсную систему, включающую наноструктуры в виде нанотрубок, после нагревания которой нанотрубки преобразуются в нанолипосомы (нанокapsулы) размером 100–150 нм, что дает возможность инкапсуляции в них различных биологически активных веществ (рис. 8).

- Увеличивает проницаемость эпидермиса для воды и гидрофильных веществ.

- Существенно облегчает проникновение некоторых вазоактивных препаратов (в частности, нитроглицерина) через кожу и за счет этого более чем в 2 раза увеличивает их эффективность (рис. 9), что зарегистрировано нами благодаря разработанным принципиально новым методам и аппаратуре [20].

- Эффективность нанокapsул в качестве переносчиков исследованных вазоактивных препаратов значительно превышает эффективность нанотрубок (рис. 9).

В ряде работ показано [44, 64, 71, 72], что наночастицы, приготовленные из гликофинголипидов и содержащие противоопухолевые препараты, обладают высокой стабильностью, поэтому длительно циркулируют в крови экспериментальных животных, что увеличивает противоопухолевую активность препарата. Они избирательно накапливаются в опухоли нервной системы (глиоме), где связываются с гликопротеином межклеточного матрикса тенасцином, затем попадают внутрь клеток путем эндоцитоза и оказывают цитотоксическое действие [72].

Гликофинголипиды обладают выраженной антиоксидантной и нейропротекторной активностью [32, 37], поэтому их введение в организм в форме наночастиц может оказаться полезным при лечении нейродегенеративных заболеваний и эпилепсии. Показано, например, что введение в организм мыши гликофинголипидов предотвращает конвульсии, вызванные глутаровой ацидезией или пентилентразолом, препятствует ингибированию натрий-калиевых

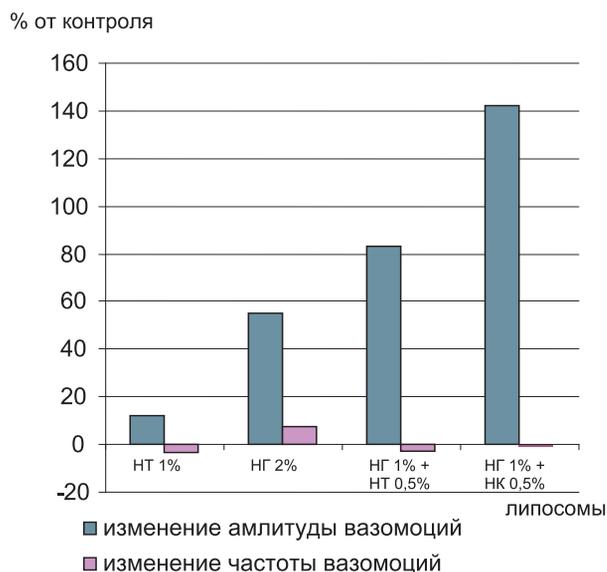


рис. 9: Влияние гликофинголипидного комплекса CCS® на способность нитроглицерина возбуждать вазомоторную активность в коже
НГ – нитроглицерин; НТ – нанотрубки, сформированные из гликофинголипидов; НК – нанокapsулы, полученные из нанотрубок путем нагревания; НГ 1% + НТ 0,5% – нитроглицерин (1%) в смеси с нанотрубками (0,5%); НГ 1% + НК 0,5% – нитроглицерин (1%), упакованный в нанокapsулы (0,5%). По оси ординат – изменения частоты и амплитуды вазомоций (% от контрольного уровня).

АТФаз и накоплению продуктов свободнорадикального окисления липидов [7, 33, 34].

В экспериментах на мышах [78] установлено, что липосомы на основе гликофинголипидов менее иммуногенны по сравнению с фосфолипидными липосомами. Гликофинголипиды обладают также антитромботической активностью [39], что значительно снижает риск тромбоза при их внутривенном введении.

Заключение

Таким образом, нанотехнологии, будучи весьма перспективным направлением в клинической медицине вообще, могут с успехом использоваться в различных областях неврологии для:

- воссоздания утраченных или поврежденных участков нервной ткани;
- микроколичественного анализа биологических проб с помощью биочипов;
- молекулярно-генетических исследований и типирования генов, ответственных за наследственные и мультифакторные заболевания нервной системы;
- повышения контрастности изображений, получаемых с помощью лучевых методов диагностики;
- иммунной, термической или лучевой деструкции патологических (опухолевых и др.) очагов в мозге;
- векторной доставки лекарств и генов в нужный участок (орган);

– улучшения фармакокинетических показателей лекарств, повышения их растворимости и биодоступности, улучшения проникновения через гистогематические барьеры в органы и ткани, а также через клеточные мембраны;

– создания альтернативных лекарственных форм, перехода от инъекционных форм к назальным и трансдермальным.

Авторы далеки от мысли, что осветили все аспекты возможного использования нанотехнологий в неврологии. Многие разработки в этой области пока еще далеки от практического применения. Однако ведущиеся в мире

исследования по проблемам наномедицины чрезвычайно перспективны; хорошей иллюстрацией этого являются проводимые в Научном центре неврологии РАМН работы по использованию биочипов для молекулярно-генетических исследований и применению нанокапсул для векторной доставки лекарств через гисто-гематические барьеры. Все это позволяет надеяться на открытие новых явлений и закономерностей, которые могут быть использованы в неврологической практике.

Приносим глубокую благодарность за обсуждение проблем нанотехнологий в фармакологии академиком РАМН Д.А. Харкевичу, С.Б. Середенину и директору Антидопингового центра РФ Г.М. Родченко.

Список литературы

1. Артюхов И.В., Кеменов В.Н., Нестеров С.Б. Биомедицинские технологии. Обзор состояния и направления работы. В сб.: Мат-лы 9-й научн.-техн. конф. "Вакуумная наука и техника". М.: МИЭМ, 2002: 244–247.
2. Артюхов И.В., Кеменов В.Н., Нестеров С.Б. Нанотехнологии, биология и медицина. В сб.: Мат-лы 9-й научн.-техн. конф. "Вакуумная наука и техника". М.: МИЭМ, 2002: 248–253.
3. Арчаков А.И., Таранц И.Н., Макаров О.В. Достижения протеомики в диагностике рака яичников. Акуш. и гинекол. 2005; 5: 12–13.
4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства. Эксперим. и клин. фармакол. 2007; 2: 12–16.
5. Евдокимов Ю.М., Захаров М.А., Скуридин С.Г. Нанотехнология на основе нуклеиновых кислот. Вестн. РАН 2006; 2: 112–120.
6. Завалишин И.А., Бочков Н.П., Суслина З.А. и др. Генная терапия бокового амиотрофического склероза. Бюлл. экспер. биологии и медицины 2008; 4: 467–470.
7. Захарова И.О., Соколова Т.В., Фураев В.В. и др. Действие индукторов окислительного стресса, нейротоксинов и ганглиозида GM1 на Na⁺, K⁺-АТФазу в РС12 и на синапсомы мозга. Журн. эволюц. биохимии и физиол. 2007; 2: 148–154.
8. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию. М.: Бином, 2007.
9. Медведева Н.В., Ипатов О.М., Иванов Ю.Д. и др. Нанотехнология и наномедицина. Биол. хим. 2006; 6: 529–546.
10. Меньшутина Н.В. Введение в нанотехнологию. М.: Изд-во научн. лит-ры, 2006.
11. Нестеров С.Б. Нанотехнология. Современное состояние и перспективы. В сб.: Новые информационные технологии. Тез. докл. XII Международной студенческой школы-семинара. М.: МГИЭМ, 2004: 21–22.
12. Пиотровский А.Б., Киселев О.И. Фуллерены в биологии. СПб.: Росток, 2006.
13. Рудин В.Н., Мелихов И.В., Егоров А.М. и др. Морфологическое разнообразие нанодисперсных форм гидроксипатата. В сб.: Биотехнология и медицина: материалы конференции. М., 2006: 23.
14. Рыбалкина М.А. Нанотехнология для всех. М.: Армада, 2005.
15. Северин Е.С., Родина А.В. Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии. Успехи биол. химии 2006; 46: 43–64.
16. Семчиков Ю.Д. Дендримеры – новый класс полимеров. Соросовский образ. журн. 1998; 12: 45–51.
17. Сейфулла Р.Д., Сергеев П.В., Ульянкина Т.И. Электронная структура, стереохимия и биологическая активность стероидных гормонов. Успехи биол. химии 1975; 16: 193–204.
18. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004.
19. Тимофеев А.Б., Мухтаров Э.И., Мухтарова С.Э. и др. Влияние сфинголипидов на механические свойства и проницаемость эпидермиса для воды. Биофизика 2005; 50: 909–913.
20. Тимофеев А.Б., Тимофеев Г.А., Птицын А.В. и др. Новый метод исследования вазомоций в коже. Мед. техника 2006; 5: 34–36.
21. Alyautdin R., Gothier D., Petrov V. et al. Analgesic activity of the hexapeptide dalargin adsorbed on the surface of polysorbate 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. Eur. J. Pharm. Biopharm. 1995; 41: 44–48.
22. Alyautdin R.N., Petrov V.E., Langer K. et al. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. Pharm. Res. 1997; 14: 325–328.
23. Alyautdin R.N., Tezjov E.B., Ramge P. et al. Significant entry of tubocurarine into the brain of rats by adsorption to polysorbate study. J. Microencapsul. 1998; 15: 67–74.
24. Basel A.A., Petrov V.E., Trofimov S.S. et al. Antiamnesic activity of nerve growth factor adsorbed on poly(butyl) cyanoacrylate nanoparticles coated with polysorbate-80. Exp. Clin. Pharmacol. 2005; 6: 3–8.
25. Cassell A.M., Scrivens W.A., Tour J.M. Assembly of DNA/fullerene hybrid materials. Angew. Chem. Intern. Ed. 1998; 37: 1528–1533.
26. Chen Y., Chen J., Dong J. et al. Comparing study of the effect of nanosized silicon dioxide and microsized silicon dioxide on fibrogenesis in rats. Toxicol. Ind. Health 2004; 20: 21–27.
27. Darius J., Meyer F.P., Sabel B.A. et al. Influence of nanoparticles on the brain-to-serum distribution and the metabolism of valproic acid in mice. J. Pharm. Pharmacol. 2000; 52: 1043–1047.
28. Douset V., Ballarino L., Delalande C. et al. Comparison of ultrasmall particles of iron oxide (USIOP)-enhanced T2-weighted, conventional T2-weighted, and gadolinium-enhanced T1-weighted MR images in rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. Am. J. Neuroradiol. 1999; 20: 223–227.
29. Dugan L.L., Gabrielsen J.K., Yu S.P. et al. Buckminsterfullereneol free radical scavengers reduce excitotoxic and apoptotic death of cultured cortical neurons. Neurobiol. Dis. 1996; 3: 129–135.
30. Dunn I.F., Black P.M. The neurosurgeon as local oncologist: cellular and molecular neurosurgery in malignant glioma therapy. Neurosurgery 2003; 52: 1411–1422.
31. Feynman R.P. There's plenty of room at the bottom. In: Engineering and science. California Institute of Technology, 1960: 22–36. (Русск. пер. опубл. в журн.: Химия и жизнь 2002; 12: 21–26).

32. Figuera M.R., Bonini J.S., Frussa-Filho R. et al. Monosialoganglioside increases catalase activity in cerebral cortex of rats. *Free Radic. Res.* 2004; 38: 495–500.
33. Figuera M.R., Bonini J.S., Oliveira T.G. et al. GM1 ganglioside attenuates convulsions and thiobarbituric acid reactive substances production induced by the intrastriatal injection of methylmalonic acid. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35: 465–473.
34. Figuera M.R., Royes L.F., Furian A.F. et al. GM1 ganglioside prevents seizures, Na⁺, K⁺-ATPase activity inhibition and oxidative stress induced by glutaric acid and pentylentetrazole. *Neurobiol. Dis.* 2006; 22: 611–623.
35. Friedrich M.J. Nanoscale biosensors show promise. *JAMA* 2005; 293: 1965–1971.
36. Friese A., Seiller E., Quack G. et al. Increase of the duration of the anticonvulsive activity of a novel NMDA receptor antagonist using poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles as a parenteral controlled release system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 49: 103–109.
37. Furian A.F., Oliveira M.S., Royes L.F. et al. GM1 ganglioside induces vasodilation and increases catalase content in the brain. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 43: 924–932.
38. Gulyaev A.E., Gelperina S.E., Skidan I.N. et al. Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles. *Pharm. Res.* 1999; 16: 1564–1569.
39. Hara A., Kutsukake Y., Uemura K.I. et al. Anticoagulant activity of sulfatide and its anti-thrombotic effect in rabbit. *J. Biochem. (Tokyo)* 1993; 113: 781–785.
40. Hoffart V., Lamprecht A., Maincent P. et al. Oral bioavailability of a low molecular weight heparin using a polymeric delivery system. *J. Control. Release.* 2006; 113: 38–42.
41. Howe C.D. Nanotechnology: slow revolution. Cambridge, Maryland: Forrester Res. Corp., 2002.
42. Jang J.S., Kim S.Y., Lee S.B. et al. Poly(ethylene glycol)/poly(epsilon-caprolactone) diblock copolymeric nanoparticles for non-viral gene delivery: the role of charge group and molecular weight in particle formation, cytotoxicity and transfection. *J. Control. Release* 2006; 113: 173–182.
43. Jin H., Chen W.Q., Tang X.W. et al. Polyhydroxylated C(60), fullereneols, as glutamate receptor antagonists and neuroprotective agents. *J. Neurosci. Res.* 2000; 62: 600–607.
44. Johnston M.J., Semple S.C., Klimuk S.K. et al. Characterization of the drug retention and pharmacokinetic properties of liposomal nanoparticles containing dihydrospingomyelin. *Biochim. Biophys. Acta* 2007; 1768: 1121–1127.
45. Kateb B., Van Handel M., Zhang L. et al. Internalization of MWCNTs by microglia: possible application in immunotherapy of brain tumors. *Neuroimage* 2007; 37 (Suppl. 1): S9–S17.
46. Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 47: 65–81.
47. Kreuter J., Alyautdin R.N., Kharkevich D.A. et al. Passage of peptides through the blood-brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles). *Brain Res.* 1995; 674: 171–174.
48. Kreuter J., Petrov V.E., Kharkevich D.A. et al. Influence of the type of surfactant on the analgesic effects induced by the peptide dalargin after its delivery across the blood-brain barrier using surfactant-coated nanoparticles. *J. Control. Release* 1997; 49: 81–87.
49. Kreuter J., Shamenkov D., Petrov V. et al. Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier. *J. Drug Target* 2002; 10: 317–325.
50. Leary S.P., Liu C.Y., Apuzzo M.L. Toward the emergence of nanoneurosurgery: part III – nanomedicine: targeted nanotherapy, nanosurgery, and progress toward the realization of nanoneurosurgery. *Neurosurgery* 2006; 58: 1009–1026.
51. Malcolm B., Barnes Jr., Sawatari C. et al. Polymer manipulation and nanofabrication in real time using transmission electron microscopy. *Biomacromolecules* 2007; 8: 70–76.
52. Maureen R. Nanoparticles: health effects-pros and cons. *Environ. Health Perspect.* 2006; 114: 1818–1825.
53. Mihailova N.A., Kaplun A.P., Muhtarov E.I. et al. Nanostructures based on glycosphingolipids as the effective bioactive components delivery system. In: XI Intern. Conf. "Cosmetic products and raw materials: safety end efficacy". Moscow, 2006.
54. Mitsutoshi S., Takayanagi I. Pharmacological studies on fullerene (C60), a novel carbon allotrope, and its derivatives. *J. Pharmacol. Sci.* 2006; 100: 513–518.
55. Moghimi M., Hunter A.C., Murray J.C. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J.* 2005; 19: 311–330.
56. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. Nano-toxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113: 823–839.
57. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V. et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal. Toxicol.* 2004; 16: 437–445.
58. Okuyama K. Preparation of nanoparticles via spray route. In: Chemical engineering science (ed. K. Okuyama, I.W. Lenggoro). 2003; 58: 537–547.
59. Olivier J.-C. Drug transport to brain with targeted nanoparticles. *NeuroRx.* 2005; 2: 108–119.
60. Owens D.E., Peppas N.A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *Int. J. Pharm.* 2006; 307: 93–102.
61. Pakowski Z. Drying of nanoporous and nanostructured materials. In: Proc. of the 14th Int. Drying Symp. S.Paulo, 2004: 69–88.
62. Pandey R., Ahmad Z., Sharma S. et al. Nano-encapsulation of azole antifungals: potential applications to improve oral drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2005; 301: 268–276.
63. Pandey R., Khuller G.K. Oral nanoparticle-based antituberculosis drug delivery to the brain in an experimental model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57: 1146–1152.
64. Pastorino F., Brignole C., Di Paolo D. et al. Targeting liposomal chemotherapy via both tumor cell-specific and tumor vasculature-specific ligands potentiates therapeutic efficacy. *Cancer Res.* 2006; 66: 10073–10082.
65. Etinger R. The prospect of immortality. NY: Doubleday, 1964. (Русск. пер.: Этингер Р. Перспективы бессмертия. М.: Научный мир, 2003).
66. Rogacki G. The effect of supercritical CO2 drying on parenchyma. In: Proc. of the 11th Polish Drying Symp. Poznan, 2005: 98–112.
67. Roney C., Kulkarni P., Arora V. et al. Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood-brain barrier for Alzheimer's disease. *J. Control. Release* 2005; 108: 193–214.
68. Sarmiento B., Ribeiro A., Veiga F. et al. Alginate/Chitosan nanoparticles are effective for oral insulin delivery. *Pharm Res.* 2007; 24: 2198–2206.
69. Schultz S., Smith D.R., Mock J.J. et al. Single-target molecule detection with nonbleaching multicolor optical immunolabels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 996–1001.
70. Shadrina M., Nikopensus T., Slominsky P. et al. Association study of sporadic Parkinson's disease genetic risk factors in patients from Russia by APEX technology. *Neurosci. Lett.* 2006; 405: 212–216.
71. Shao K., Hou Q., Duan W. et al. Intracellular drug delivery by sulfatide-mediated liposomes to gliomas. *J. Control. Release* 2006; 115: 150–157.
72. Shao K., Hou Q., Go M.L. et al. Sulfatide-tenascin interaction mediates binding to the extracellular matrix and endocytic uptake of liposomes in glioma cells. *Cell Mol. Life Sci.* 2007; 64: 506–515.
73. Shenoy D., Little S., Langer R. et al. Poly(ethylene oxide)-modified poly(b-amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive system for tumor-targeted delivery of hydrophobic drugs: Part 2. In vivo distribution and tumor localization studies. *Pharm. Res.* 2005; 22: 2107–2114.
74. Silva G.A., Czeisler C., Niece K.L. et al. Selective differentiation of neural progenitor cells by high-epitope density nanofibers. *Science* 2004; 303: 1352–1355.
75. Sirsi S.R., Williams J.H., Lutz G.J. Poly(ethylene imine)-poly(ethylene glycol) copolymers facilitate efficient delivery of antisense oligonu-

cleotides to nuclei of mature muscle cells of mdx mice. *Hum. Gene Ther.* 2005; 16: 1307–1317.

76. *Steiniger S.C., Kreuter J., Khalansky A.S. et al.* Chemotherapy of glioblastoma in rats using doxorubicin-loaded nanoparticles. *Int. J. Cancer* 2004; 109: 759–767.

77. *Uemura A., Watarai S., Iwasaki T. et al.* Induction of immune responses against glycosphingolipid antigens: comparison of antibody responses in mice immunized with antigen associated with liposomes prepared from various phospholipids. *J. Vet. Med. Sci.* 2005; 67: 1197–1201.

78. *Wang J.X., Sun X., Zhang Z.R.* Enhanced brain targeting by synthesis of 3',5'-dioctanoyl-5-fluoro-2'-deoxyuridine and incorporation into solid lipid nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002; 54: 285–290.

79. *Wendell W.* Pharmacogenetics. Oxford: Oxford Univ. Press, 1997.

80. *Witt K.A., Huber J.D., Egleton R.D. et al.* Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of poly(ethylene glycol) conjugation to met-enkephalin analog [D-pen2,D-pen5]-enkephalin (DPDPE). *Pharmacology* 2001; 298: 848–856.

81. *Xie Y.L., Lu W., Jiang X.G.* Improvement of cationic albumin conjugated pegylated nanoparticles holding NC-1900, a vasopressin fragment analog, in memory deficits induced by scopolamine in mice. *Behav. Brain Res.* 2006; 173: 76–84.

82. *Yang F., Fu D.L., Long J. et al.* Magnetic lymphatic targeting drug delivery system using carbon nanotubes. *Med. Hypotheses* 2007; 29: 326–340.

83. *Zhao C., Jin Y., Zhang Y. et al.* Comparative study of effects of nano-sized and microsized silicon dioxide dust on mouse embryos. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2007; 36: 414–416.

Perspectives of nanotechnologies in clinical neurology

R.D. Seifulla, Z.A. Suslina, E.V. Kulykova, E.K. Kim, A.B. Timofeev, S.N. Illarioshkin, E.A. Rozhkova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: nanotechnology, nanomedicine, neurology, drug delivery, nanoparticles, nanotubes, liposomes, fullerene, dendrimer.

Nanotechnologies is a new and rapidly developing field of science and engineering related to targeted manipulation of objects sized within the nano-diapason (10^{-9} – 10^{-12} m); this means principally new characteristics and qualities of the respective systems to be constructed. In the paper, problems of nanotechnology applications in clinical neurology are considered, namely, possibilities and prospects of the use, in diagnostic and medicinal purposes, of biochips, nanosensors, bioreactors, immunonanoparticles, biodegradable polymers, convection-enhanced drug delivery, etc. in various diseases of the nervous system. Special attention is paid to the development of pharma-

cotherapeutic applications, including drug transport systems and targeted nanotherapy, which outlines modern nanomedicine. Different medicinal nano-formulations are discussed, including polymeric nanoparticles, fullerenes, dendrimers, liposomes, nanotubes, etc. The authors' experience in the study of stable glycosphingolipid nanotubes and nanoliposomes as the drug delivery system is presented. For this purpose, the model of skin vasomotor reaction stimulation by cutaneous nitroglycerin application was used: the effect of nitroglycerin was shown to rise 1.5 times with nanotubes as carriers, and 2.5 times with nanoliposomes.