

Основные механизмы доставки лекарственных веществ в мозг с помощью полимерных наночастиц

Балабаньян В. Ю.¹, Гельперина С. Э.²

¹ — ООО «Технология лекарств», г. Химки, Московская область

² — ООО «НПК «Наносистема», г. Москва

Резюме

В обзоре рассмотрены возможные механизмы транспорта лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер в составе полимерных наночастиц. Представлены экспериментальные данные о влиянии поверхностно-активных веществ и апополипротеинов плазмы крови на способность полимерных наночастиц доставлять лекарственные вещества в мозг.

Ключевые слова: полимерные наночастицы, гематоэнцефалический барьер, апополипротеины, рецептор-зависимый эндоцитоз.

Мозг является одним из наименее доступных объектов для фармакотерапии из-за наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который регулирует обмен веществ между кровью и нервной тканью (мозгом). Основными структурными элементами ГЭБ являются мембраны клеток эндотелия, периваскулярная базальная мембрана, а также мембраны ножек глиальных клеток, окружающих сосуды [1]. Отличительной особенностью эндотелиальных клеток капилляров мозга и хориоидального (сосудистого) сплетения желудочков мозга являются плотные межклеточные контакты, образующиеся при участии трансмембранных белков (рис. 1). Эти эндотелиальные клетки отличаются низкой пиноцитарной активностью. Кроме того, в капиллярах мозга практически отсутствуют фенестры. Благодаря этому ГЭБ создаёт надёжную преграду на пути циркулирующих в крови продуктов обмена веществ и ксенобиотиков, не позволяя им проникать в мозг путём диффузии. Поглощение и экскреция жизненно важных соединений, таких как аминокислоты, гексозы, нейропептиды и белки осуществляется при участии специфических транспортных систем. Путём пассивной диффузии преодолеть ГЭБ могут только низкомолекулярные

липофильные соединения (м.м.<500 Да) [2, 3]. Однако многие липофильные молекулы немедленно удаляются из эндотелиальных клеток с помощью трансмембранных белков, таких как Р-гликопротеин (Р-gp) [4]. Р-гликопротеин функционирует как АТФ-зависимый насос, выбрасывая липофильные молекулы из эндотелиальных клеток, что препятствует их проникновению и накоплению в тканях мозга (рис. 1).

Вследствие этого многие потенциально эффективные лекарственные вещества (ЛВ), предназначенные для лечения заболеваний центральной

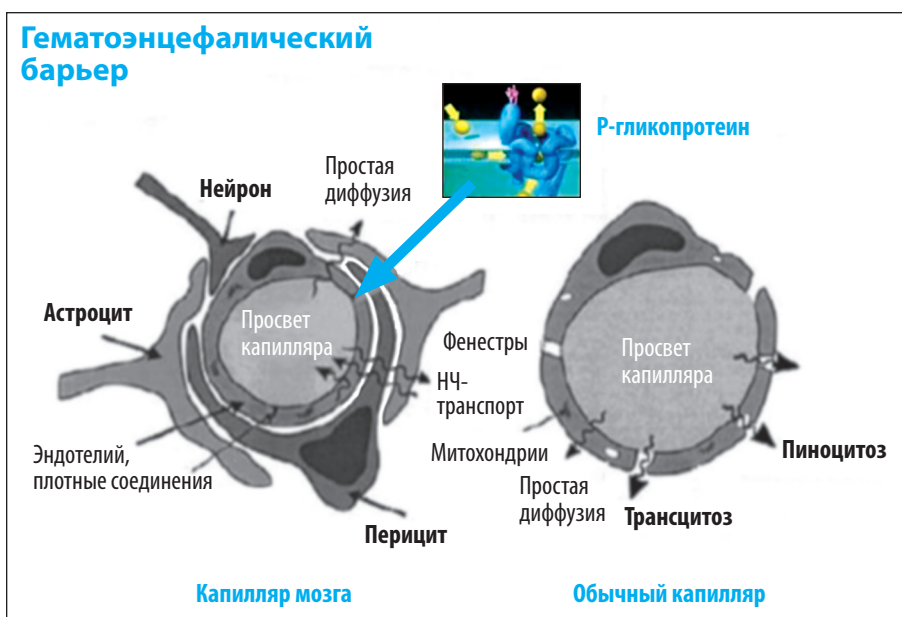


Рис. 1. Строение стенки капилляра мозга

нервной системы (ЦНС), проявляя высокую активность *in vitro*, оказываются неэффективными при введении в организм, поскольку ГЭБ препятствует поступлению этих веществ в мозг в терапевтически значимых концентрациях. Разработка безопасных и неинвазивных методов доставки ЛВ в мозг представляет собой серьезную проблему, для решения которой нужны новые стратегии.

Перспективным направлением исследований в этой области является разработка наносомальных систем доставки. Так было показано, что доставку в мозг ЛВ, не способных преодолевать ГЭБ, можно осуществить с помощью коллоидных систем доставки на основе полибутилцианоакрилатных (ПБЦА) наночастиц (НЧ), поверхность которых модифицирована полисорбатом 80 (ПС-80). Используя указанный носитель, удалось доставить в мозг гексапептид даларгин, четвертичное аммониевое соединение — прозерин, а также лоперамид и доксорубин — это вещества, которые, являясь субстратами Р-гликопротеина, не способны преодолеть ГЭБ [5–11]. Впоследствии применение ПБЦА наночастиц, покрытых ПС-80, позволило обеспечить транспорт в мозг веществ макромолекулярной природы — белков с нейротрофической активностью: фактора роста нервов и рекомбинантного эритропоэтина человека [12–14, 26]. Факт поступления этих веществ в мозг с помощью наночастиц был доказан путём фармакологических тестов, демонстрирующих центральное действие наносомальных форм, в то время как свободные вещества такого действия не оказывали. Эти результаты послужили основанием для создания совершенно новой концепции о том, что наночастицы могут служить средством доставки в мозг веществ, которые в свободном виде не способны преодолеть ГЭБ.

Согласно современным представлениям можно предположить, что наночастицы доставляют вещества через ГЭБ с помощью следующих механизмов:

1. Неспецифическое повышение проницаемости ГЭБ (то есть повышение проницаемости мембран эндотелиальных клеток капилляров мозга или нарушение плотных контактов между этими клетками) в результате воздействия НЧ или поверхностно-активных веществ (ПАВ) (токсический эффект). В этом случае циркулирующие в крови частицы и ЛВ могут проникнуть в мозг.
2. Поступление ЛВ в мозг в результате повышения градиента концентрации кровь-мозг (то есть при повышении концентрации ЛВ в крови).
3. Взаимодействие НЧ с мембранами эндотелиальных клеток капилляров мозга (неспецифическое или рецептор-опосредован-

ное) и, как результат, поступление их внутрь клетки (эндоцитоз) или удержание вблизи клеточной мембраны. Можно представить, что в первом случае происходит деградация НЧ внутри клетки, затем выделение ЛВ и поступление его в мозг через апикальную мембрану эндотелиальной клетки капилляра. Во втором случае ЛВ выделяется из НЧ в непосредственной близости от клетки; при этом может создаваться микроокружение, способствующее проникновению ЛВ через клеточную мембрану в мозг.

4. Ингибирование АТФ-зависимых трансмембранных белков, таких как Р-gp, препятствующих поступлению субстратов в эндотелиальные клетки сосудов мозга.

Механизм 1: неспецифическое повышение проницаемости ГЭБ

Первый из названных выше механизмов, а именно неспецифическое повышение проницаемости ГЭБ в результате токсического действия наночастиц и/или ПАВ, сразу казался маловероятным, поскольку ни в одном из многочисленных экспериментов *in vivo* мы не наблюдали клинических признаков нейротоксичности. С другой стороны, если бы барьерные функции ГЭБ действительно нарушались, то в связывании ЛВ с НЧ не было бы необходимости: при введении после НЧ эти вещества могли бы проникать через нарушенный ГЭБ в результате простой диффузии.

С целью подтверждения этой гипотезы был проведён эксперимент, позволяющий судить о состоянии ГЭБ после введения ПБЦА НЧ, покрытых ПС-80. В этом эксперименте определяли анальгезирующее действие даларгина, свободного или включённого в ПБЦА НЧ, при различных режимах введения [15]. Даларгин является агонистом опиоидных рецепторов, однако не оказывает анальгезирующего действия при внутривенном введении, поскольку практически не проникает в мозг, являясь субстратом Р-gp. В то же время, как ранее показал *Аляутдин Р. Н. и соавторы*, даларгин, связанный с ПБЦА НЧ, покрытыми ПС-80, значительно понижает порог болевой чувствительности мышей [16]. Более того, анальгезирующий эффект даларгина устранялся антагонистом опиоидных рецепторов — налоксоном, что свидетельствует о воздействии связанного с НЧ даларгина на опиоидные рецепторы ЦНС, то есть о его проникновении через ГЭБ. Анальгезирующее действие оценивали в тесте отдёргивания хвоста (tail-flick test). Увеличение промежутка времени, которое требуется мышам для того, чтобы ощутить боль при нагревании хвоста и отдёргнуть его, свидетельствует о повышении порога их болевой

Таблица

Анальгезирующий эффект (% от максимально возможного эффекта, % MPE) после внутривенного введения мышам даларгина (доза 7,5 мг/кг) и ПБЦА наночастиц, покрытых полисорбатом 80 (n=6)

Группы	% MPE (ср.± SD)			
	Время после введения			
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Пустые ПБЦА наночастицы	3,8±3,3	1,5±9,0	0,75±3,2	3,9±4,3
Даларгин в растворе	2,3±4,6	10±9,8	9,3±2,8	4,7±5,1
ПБЦА наночастицы, нагруженные даларгином и покрытые ПС-80	8,6±6,2	35±11,7*	52±20,2**	26±13,4*
ПБЦА наночастицы, покрытые ПС-80 и смешанные с даларгином <i>ex tempore</i>	6,1±8,3	3,3±7,0	4,5±5,1	10,3±4,3
Введение даларгина через 5 мин после ПБЦА наночастиц, покрытых ПС-80	3,7±8,4	5,2±6,9	3,9±4,6	7,8±11,4
Введение даларгина через 30 мин после ПБЦА наночастиц, покрытых ПС-80	4,9±5,9	5,2±11,1	0,7±4,8	3,5±7,0

Примечания: * = 2p < 0,05; ** = 2p < 0,01 по сравнению с даларгином в растворе

чувствительности по сравнению с интактным состоянием. Как видно из данных, приведённых в таблице, значительное понижение порога болевой чувствительности достигалось только при введении даларгина, сорбированного на НЧ, покрытых ПС-80. Анальгезирующее действие самого даларгина или НЧ, введённых по отдельности, было незначительно. Последовательное введение НЧ и свободного даларгина (через 5 и 30 минут после введения НЧ) не привело к увеличению анальгезирующего эффекта.

Результаты этого эксперимента позволяют сделать два важных вывода:

1. внутривенное введение ПБЦА НЧ, покрытых ПС-80, не приводит к повышению проницаемости ГЭБ, достаточному для проникновения через него низкомолекулярных субстратов Р-гр;
2. субстраты Р-гр проникают в мозг, только будучи связанными с НЧ, покрытыми ПС-80.

Кроме того, целостность ГЭБ при контакте с НЧ была исследована в опытах *in vitro* [15]. В опытах использовали модель ГЭБ, состоящую из совмещённых слоёв эндотелиальных клеток капилляров мозга быка и астроцитов крысы. В качестве маркеров проницаемости ГЭБ использовали [³H]-инулин и [¹⁴C]-сахарозу. Было показано, что количество этих гидрофильных маркёров, проникающих через ГЭБ, не изменяется после инкубации клеток с НЧ, как в присутствии, так и в отсутствие ПС-80.

Таким образом, как показывают результаты исследований *in vivo* и *in vitro*, механизм доставки наночастиц и/или связанных с ними веществ в мозг не связан с нарушением барьерной функции ГЭБ.

Механизм 2: доставка в мозг в результате повышения градиента концентраций кровь-мозг

Непроницаемость ГЭБ относительна, поскольку способность ЛВ проникать через ГЭБ в значительной степени зависит от концентрации этих веществ в крови. В соответствии с правилом фармакокинетики, сформулированным У. Пардриджем [3]: количество вещества, доставляемого в мозг, пропорционально коэффициенту проницаемости ГЭБ и величине интегрального показателя площади под фармакокинетической кривой «концентрация в плазме-время» (AUC). Таким образом, количество поступающего в мозг ЛВ может возрастать при увеличении его концентрации и/или времени циркуляции в крови.

Одним из путей, позволяющим увеличить время циркуляции ЛВ, является применение в качестве носителей длительно циркулирующих наночастиц. Наиболее распространённый подход к созданию таких частиц состоит в гидрофилизации их поверхности путём создания пространственного (стерического) барьера, препятствующего сорбции белков. Стерическая стабилизация наночастиц создаёт так называемый «стелс-эффект» (от англ. *stealth* — невидимый), позволяющий НЧ стать «невидимыми» для макрофагов и избежать захвата. Технология «стелс» обеспечивает продолжительную циркуляцию НЧ в крови, а значит, в соответствии с упомянутым выше правилом фармакокинетики, должна способствовать доставке частиц и связанного с ними ЛВ в мозг. Однако в случае ПБЦА НЧ, модифицированных ПС-80, такая закономерность не наблюдается. Действительно, как показывают данные фармакокинетического

исследования наносомальной формы доксорубицина [17], а также данные ряда авторов, изучавших влияние ПС-80 на распределение НЧ [18, 19], эффективность этого ПАВ как «стелс-агента» невысока. Модификация ПБЦА НЧ полисорбатом привела лишь к незначительному повышению концентрации доксорубицина в плазме: показатель AUC для плазмы возрос лишь на 70% по сравнению с немодифицированными частицами (рис. 2).

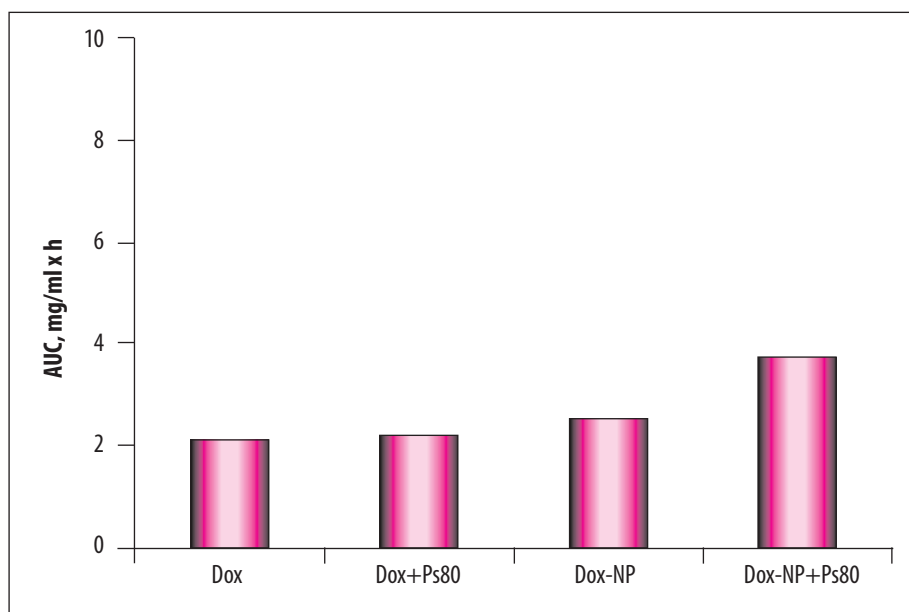


Рис. 2. Показатели AUC различных форм доксорубицина при в/в введении крысам в дозе 5 мг/кг Dox — раствор доксорубицина; Dox+Ps80 — раствор доксорубицина с полисорбатом 80; Dox-NP — доксорубицин, включённый в наночастицы; Dox-NP+Ps80 — доксорубицин, включённый в наночастицы, модифицированные полисорбатом 80

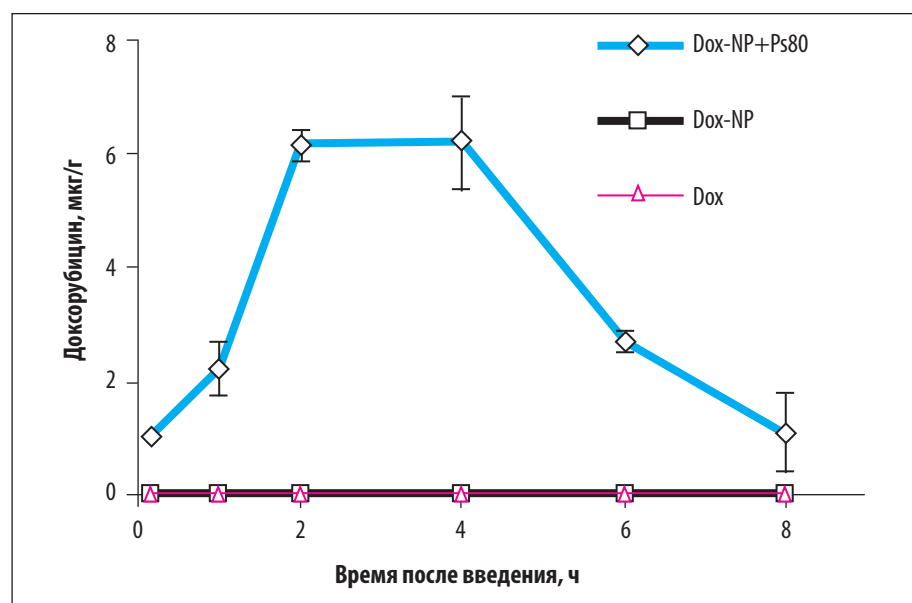


Рис. 3. Уровень концентрации доксорубицина, ассоциированного с наночастицами, модифицированными полисорбатом 80, в головном мозге крыс при в/в введении в дозе 5 мг/кг Dox — раствор доксорубицина; Dox-NP — доксорубицин, включённый в наночастицы; Dox-NP+Ps80 — доксорубицин, включённый в наночастицы, модифицированные полисорбатом 80

Однако показатель AUC для мозга почти в 10 раз превышал соответствующий показатель для плазмы [17]. При этом только введение модифицированных НЧ привело к достижению в мозге весьма высокой концентрации доксорубицина — 6 мкг/г, в то время как при введении немодифицированных НЧ концентрации оставались ниже 0,1 мкг/г (рис. 3).

Таким образом, модификация НЧ полисорбатом позволила повысить концентрацию доксорубицина в мозге, по крайней мере, в 60 раз.

Тем не менее, исследования, проведённые впоследствии рядом авторов, подтвердили справедливость сформулированного выше правила фармакокинетики. Действительно, при внутривенном введении применение стелс-частиц способствует росту концентраций ЛВ в мозге при одновременном росте интегрального показателя AUC плазмы. Так включение доксорубицина в стелс-НЧ из твёрдых липидов позволило повысить AUC в плазме в 9 раз по сравнению со свободным антибиотиком, параллельно возросла и его концентрация в мозге [20]. Однако, следует отметить, что концентрация в мозге доксорубицина при введении его в составе липидных НЧ, не превышала 0,25% от дозы, в то время как ПБЦА НЧ, покрытые полисорбатом, доставляли в мозг 1% дозы доксорубицина и поддерживали этот уровень в течение 2 ч.

С другой стороны, некоторые стерически стабилизированные НЧ долго циркулируют в крови, но не проникают через ГЭБ. Так в исследовании П. Калво и соавт. адсорбция поллоксамина 908 на поверхности полигексадецилцианоакрилатных НЧ позволила существенно повысить время их циркуляции и концентрацию в плазме, однако концентрации частиц в мозге были незначительны [18]. В то же время, НЧ из полигексадецилцианоакрилата, модифицированные ковалентно

связанным полиэтиленгликолем, лучше проникали в мозг, хотя их концентрации в плазме были существенно ниже, чем у НЧ, модифицированных поллоксаминном 908.

Фармакокинетическое исследование, проведенное *И. Бриггер и соавт.* на крысах с интракраниальной глиобластомой, также показало, что средство полигексадецилцианоакрилатных НЧ, модифицированных полиэтиленгликолем (ПЭГ), к неповрежденным участкам мозга нельзя рассматривать как результат исключительно диффузии этих носителей [21]. Не исключено, что, модификация поверхности ПЭГ способствует контакту НЧ с эндотелиальными клетками капилляров мозга, тогда как стерический эффект поллоксамина 908 не только обеспечивает защиту НЧ от опсонизации, но и препятствует такому контакту.

Было бы естественно предположить, что увеличение гидрофильности затруднит взаимодействие частиц с эндотелиальными клетками и помешает им преодолеть ГЭБ. Однако в действительности этого не происходит, что подтверждает предположение о том, что модификация ПЭГ играет важную роль в специфическом взаимодействии НЧ с эндотелиальными клетками ГЭБ.

Анализ описанных выше данных позволяет заключить, что в осуществлении переноса НЧ через ГЭБ могут участвовать различные механизмы. С одной стороны, как отмечалось выше, транспорт через ГЭБ с помощью длительно циркулирующих НЧ может быть результатом повышения концентрации частиц и связанных с ними ЛВ в плазме, и обусловлен ростом градиента концентраций в системе плазма-мозг. С другой стороны, ряд экспериментальных данных указывает на то, что эффективность носителей определяется не только (и не столько) длительностью циркуляции и достижением высоких концентраций в плазме, но и возможностью контакта частицы с клеточными мембранами, которая, в свою очередь, зависит от структуры поверхности (в том числе и от модифицирующего агента).

Так совершенно ясно, что феноменальный эффект полисорбата в случае ПБЦА НЧ — 60-кратное увеличение концентрации доксорубина в мозге, трудно объяснить незначительным повышением

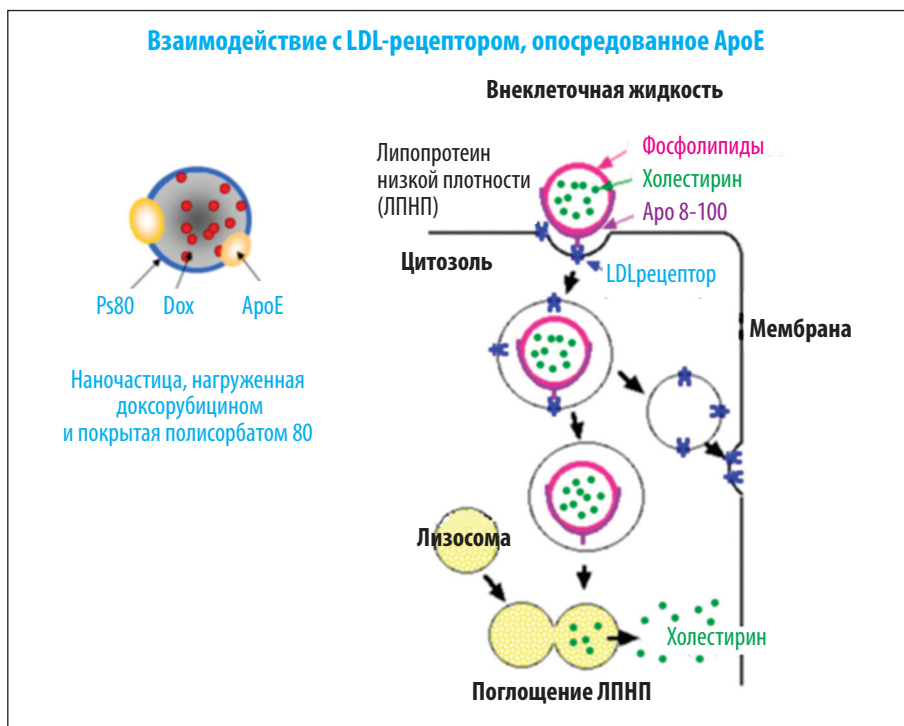


Рис. 4. Рецептор-зависимый эндоцитоз ЛПНП, опосредованный ApoE

градиента концентраций в системе кровь-мозг. Вероятно, эти носители используют другой механизм для проникновения в мозг.

Механизм 3: доставка в мозг в результате рецептор-опосредованного эндоцитоза

Описанные выше явления хорошо объясняет гипотеза, согласно которой ПБЦА НЧ, модифицированные ПС-80, интернализируются эндотелиальными клетками капилляров мозга в результате рецептор-опосредованного эндоцитоза.

В 2002 году *Й. Кройтер и соавт.* показали, что полисорбат 80 способствует сорбции на поверхности ПБЦА НЧ белков плазмы — аполипопротеинов Е и В [22]. Эти данные позволили предположить, что НЧ проникают в мозг в результате рецептор-опосредованного эндоцитоза, который является результатом взаимодействия этих белков с рецепторами к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП-рецепторами или LDL-рецепторами), экспрессированными в мембранах эндотелиальных клеток капилляров мозга. ЛПНП-рецепторы воспринимают НЧ как агрегаты липопротеинов низкой плотности, поступающие в мозг из крови. Внутри эндотелиальной клетки частица подвергается биодеградации под действием ферментов и выделяет ЛВ, которое затем диффундирует через мембрану в межклеточное пространство (рис. 4).

Впоследствии было показано, что, несмотря на различную химическую структуру ПАВ,

**Предполагаемый механизм:
Взаимодействие АроА-I со сквенджер-рецептором SR-BI
эндотелиальных клеток, формирующих ГЭБ**

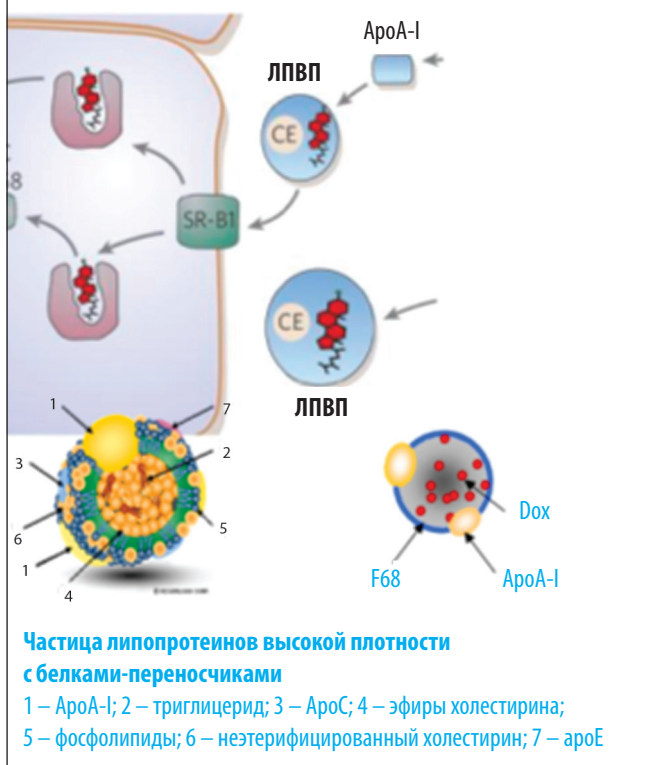


Рис. 5. Рецептор-зависимый эндоцитоз ЛПВП, опосредованный АроА-I (по С.Э. Гельпериной)
CE — холестерол этерифицированный; F68 — плюроник F68

использованных для модификации, профили белков плазмы, сорбированных на поверхности ПБЦА НЧ, обнаружили как количественное, так и качественное сходство [23]. При этом в значительном количестве присутствовал АроА-I (24% от общего количества). Возможно, что доставка веществ в мозг осуществляется путём взаимодействия АроА-I, адсорбированного на поверхности НЧ, со сквенджер-рецептором VI (SR-BI), экспрессированным на поверхности эндотелиальных клеток, формирующих ГЭБ. Этот рецептор, экспрессируемый также и другими клетками (в том числе, гепатоцитами), участвует в переносе липидов от АроА-I внутрь клетки. При переносе липида в клетку АроА-I связывается с клеточной мембраной посредством рецептора SR-BI, который и передаёт липид клетке. После этого сам белок, уже лишённый липида, диссоциирует с поверхности клетки и возвращается в кровь. Вполне вероятно, что поступление наночастиц в эндотелиальные клетки осуществляется по той же схеме: АроА-I, адсорбированный на поверхности НЧ, взаимодействует с рецептором SR-BI, но вместо липида в клетку поступает частица (рис. 5).

В пользу этой гипотезы, несомненно, свидетельствует тот факт, что альбуминовые наночастицы, модифицированные АроА-I, также преодолевают ГЭБ и доставляют в мозг лоперамид [24]. Являясь субстратом Р-gp, агонист опиоидных рецепторов лоперамид не способен самостоятельно преодолеть ГЭБ и поэтому не оказывает анальгезирующего действия. Значительное снижение порога болевой чувствительности мышей, выявленное в тесте отдёргивания хвоста после внутривенного введения лоперамида, связанного с НЧ, модифицированными АроА-I, указывает на его проникновение в мозг.

Механизм 4: ингибирование Р-gp

Роль АТФ-зависимых транспортеров в доставке веществ через ГЭБ с помощью НЧ в настоящее время до конца не изучена. Тем не менее, все низкомолекулярные вещества, доставленные в мозг с помощью ПБЦА НЧ (в том числе даларгин, лоперамид, доксорубин), являются субстратами Р-gp, что и объясняет невозможность их независимого транспорта через ГЭБ. В пользу этой гипотезы может свидетельствовать тот факт, что доксорубин в составе ПБЦА НЧ преодолевает Р-gp-зависимую резистентность опухолевых клеток [25]. Этот феномен является результатом двух одновременно протекающих процессов: выделения доксорубина из НЧ и её биodeградации

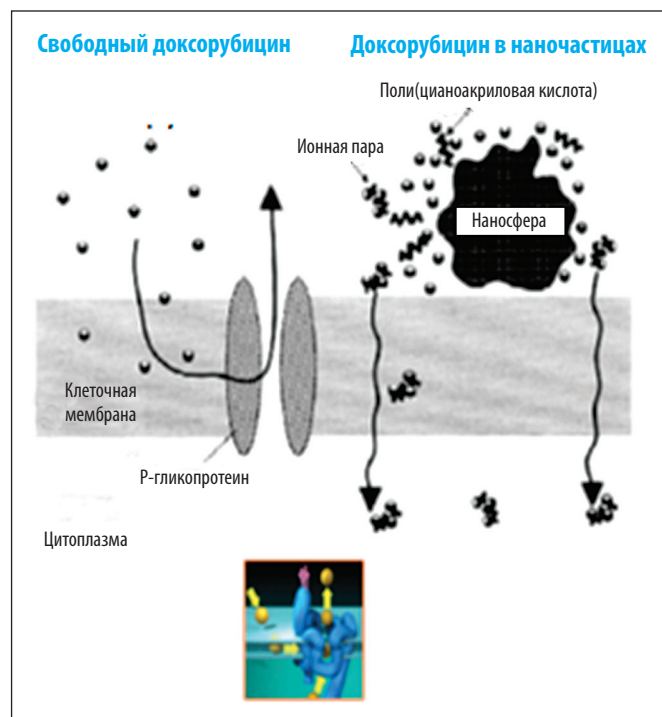


Рис. 6. Предположительный механизм, с помощью которого доксорубин в составе полиалкилцианоакрилатных наночастиц преодолевает резистентность опухолевых клеток, экспрессирующих Р-gp [25]

с образованием полицианоакриловой кислоты. Доксорубин и полицианоакриловая кислота образуют ионную пару, которая и проникает через клеточную мембрану, минуя Р-гр (рис. 6).

Не исключено, что этот же механизм способствует и доставке доксорубина в мозг. В этом случае присутствие АроА-I на поверхности НЧ также может играть важную роль. Действительно, удерживание НЧ вблизи клеточной мембраны в результате взаимодействия со скавенджер-

рецептором при одновременной биодegradации и выделении доксорубина должно способствовать его проникновению в эндотелиальные клетки ГЭБ в обход Р-гр. Затем доксорубин проникает в мозг через апикальную мембрану клетки. При таком развитии событий захват НЧ этими клетками не является необходимым условием доставки веществ в мозг, а доставка доксорубина в мозг будет суммарным результатом действия двух механизмов.

Литература

1. *Begley D. J.* Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 104, P. 29–45.
2. *Pardridge W. M.* CNS drug design based on principles of blood–brain barrier Transport. *J. Neurochem.* 1998. Vol. 70, P. 1781–1792.
3. *Wu D., Pardridge W. M.* Pharmacokinetics and blood–brain barrier transport of an anti-transferrin receptor monoclonal antibody (OX26) in rats after chronic treatment with the antibody. *Drug Metab. Dispos.* 1998. Vol. 26, P. 937–939.
4. *Cordon-Cardo C., O'Brien J. P., Casals D., et al.* Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood–brain barrier sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1989. Vol. 86, P. 695–698.
5. *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. Vol. 41, P. 44–48.
6. *Alyautdin R. N., Petrov V. E., Langer K., Berthold A., Kharkevich D. A., Kreuter J.* Delivery of loperamide across the blood–brain barrier with polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Pharm. Res.* 1997. № 14, P. 325–328.
7. *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. № 6, P. 1564–1569.
8. *Kreuter J., Gelperina S.* Use of nanoparticles for cerebral cancer. *Tumori* 2008. Vol. 94, P. 271–277.
9. *Kreuter J., Alyautdin R. N., Kharkevich D. A., Ivanov A. A.* Passage of peptides through the blood–brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles). *Brain Res.* 1995. Vol. 674, P. 171–174.
10. *Ambrosi A., Gelperina S., Khalansky A., et al.* Influence of surfactants, polymer and doxorubicin loading on the anti-tumour effect of poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles in a rat glioma model. *J. Microencapsul.* 2006. Vol. 23, P. 582–592.
11. *Басел А., Петров В. Е., Балабаньян В. Ю. и др.* Транспорт прозерина в головной мозг при помощи полибутилцианоакрилатных наночастиц, покрытых полисорбатом 80. *Рос. мед. журн.* 2006. № 4, С. 28–32.
12. *Kurakhmaeva K. B., Djindjikhshvili I. A., Petrov V. E. et al.* Brain targeting of nerve growth factor using poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *J. Drug Target.* 2009. № 17, P. 564–574.
13. *Курахмаева К. Б., Воронина Т. А., Каница И. Г. и др.* Антипаркинсоническое действие фактора роста нервов, сорбированного на полибутилцианоакрилатных наночастицах, покрытых полисорбатом-80. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2008. Т. 145, № 2, С. 221–224.
14. *Балабаньян В. Ю., Солев И. Н., Елизарова О. С. и др.* Нейропротекторный эффект человеческого рекомбинантного эритропозтина, сорбированного на полимерных наночастицах, на модели интрацеребральной посттравматической гематомы (модель геморрагического инсульта). *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2011. Т. 74, № 5, С. 8–13.
15. *Kreuter J., Ramge P., Petrov V. et al.* Direct evidence that polysorbate-80-coated poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles deliver drugs to the CNS via specific mechanisms requiring prior binding of drug to the nanoparticles. *Pharm. Res.* 2003. Vol. 20, P. 409–416.
16. *Kreuter J., Petrov V. E., Kharkevich D. A., Alyautdin R. N.* 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. Vol. 49, P. 81–87.
17. *Gulyaev A. E., Gelperina S. E., Skidan I. N. et al.* Significant transport of doxorubicin into the brain with Ps 80-coated nanoparticles. *Pharm. Res.* 1999. V.16, P.1564–1569.
18. *Calvo P., Gouritin B., Chacun H. et al.* Long-circulating PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery. *Pharm. Res.* 2001. Vol. 18, P. 1157–1166.
19. *Araujo L., Loebenberg R., Kreuter J.* Influence of the surfactant concentration on the body distribution of nanoparticles. *J. Drug Targeting.* 1999. V.6, P. 373–385.
20. *Zara G. P., Cavalli R., Bargoni A. et al.* Intravenous administration to rabbits of non-stealth and stealth doxorubicin-loaded solid lipid nanoparticles at increasing concentrations of stealth agent: pharmacokinetics and distribution of doxorubicin in brain and other tissues. *J. Drug Target.* 2002. Vol. 10, P. 327–335.
21. *Brigger I., Morizet J., Aubert G. et al.* Poly (ethylene glycol) -coated hexadecylcyanoacrylate nanospheres display a combined effect for brain tumor targeting. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 303, P. 928–936.
22. *Kreuter J., Shamenkov D., Petrov V. et al.* Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood–brain barrier. *J. Drug Target.* 2002. Vol. 10, P. 317–325.
23. *Petri B., Bootz A., Khalansky A. et al.* Chemotherapy of brain tumour using doxorubicin bound to surfactant-coated poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles: revisiting the role of surfactants. *J. Control. Release* 2007. Vol. 117, P. 51–58.
24. *Kreuter J., Hekmatara T., Dreis S. et al.* Covalent attachment of apolipoprotein A-I and apolipoprotein B-100 to albumin nanoparticles enables drug transport into the brain. *J. Control. Release* 2007. Vol. 118, P. 54–58.
25. *Vauthier C., Dubernet C., Chauvierre C., Brigger I., Couvreur P.* Drug delivery to resistant tumors the potential of poly (alkyl cyanoacrylate) nanoparticles. *J. Control. Release.* 2003. V. 93, N 2, P. 151–160.
26. *Wohlfart S., Gelperina S., Kreuter J.* Transport of drugs across the blood–brain barrier by nanoparticles. *J. Control. Release* 2012. Vol. 161, P. 264–273.