

**ВЛИЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ
ЭНДОЦИТОЗА НА НАЗАЛЬНЫЙ ТРАНСПОРТ Mn_3O_4 -НЧ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ**
**Шарапова М.Б. (ИЦиГ СО РАН), Ромащенко А.В. (ИЦиГ СО РАН, ИВТ СО РАН, LLC
LIFT)**

Научный руководитель – кандидат биологических наук, с.н.с. Ромащенко А.В.

Введение. В последнее десятилетие назальный транспорт привлекает все больше внимания, как удобный и эффективный способ доставки лекарств или их носителей в головной мозг в обход гематоэнцефалического барьера. Однако многие интраназально вводимые вещества, например, олигопептиды или биоактивные макромолекулы, в носовой полости быстро деградируют. Как платформы для транспорта этих веществ, сохраняя их эффективность, используются различные наночастицы (НЧ), в том числе неорганические. На данный момент обсуждаются возможности как параклеточного, так и трансклеточного перемещения НЧ из носовой полости в головной мозг [1]. В первом случае, НЧ проникают между клетками обонятельного эпителия, во втором, захватываются окончаниями ольфакторного или тройничного нервов с помощью эндоцитоза [2]. Глобально выделяют три основных типа эндоцитоза: клатрин-зависимый эндоцитоз; эндоцитоз, опосредованный липидными рафтами и кавеолином; образование крупных вакуолей, покрытых F-актином, которое характерно для фагоцитоза и макропиноцитоза [3]. Однако, до сих пор не ясно, какой из механизмов вносит наибольший вклад. Таким образом, целью нашего исследования было изучить влияние ингибиторов разных типов эндоцитоза на назальный транспорт Mn_3O_4 -НЧ в головной мозг.

Основная часть. Эксперименты по назальному транспорту НЧ выполняли на самцах мышей линии C57Bl/6 SPF-статуса в возрасте 8 недель. Поскольку Mn_3O_4 -НЧ являются парамагнетиками, их накопление в ольфакторных луковицах оценивали на T1-взвешенных изображениях, полученных на сверхвысокопольном магнитно-резонансном томографе BioSpec 17/16USR (Bruker, Германия) с напряженностью магнитного поля 11,7 Т. Ингибиторы эндоцитоза вводили интраназально за 10 минут до аппликации Mn_3O_4 -НЧ в носовую полость мыши. В качестве специфических ингибиторов использовали хлорпромазин (ингибитор клатрин-зависимого эндоцитоза), динасор (ингибитор клатрин- и динамин-зависимого эндоцитоза), филиппин (ингибитор клатрин-независимого эндоцитоза), м- β -циклодекстрин (дестабилизирует липидные рафты), и амилорид (ингибитор макропиноцитоза). В качестве неспецифических ингибиторов использовали гипертонический раствор сахарозы, NaN_3 , 2-деокси-D-глюкозу. В качестве НЧ использовали парамагнитные Mn_3O_4 -НЧ.

Специфические ингибиторы эндоцитоза не оказали значительного влияния на эффективность накопления Mn_3O_4 -НЧ в обонятельных луковицах мыши. При этом среди неспецифических ингибиторов мы наблюдали существенное снижение накопления Mn_3O_4 -НЧ при введении гипертонического раствора сахарозы, азида натрия и 2-деокси-D-глюкозы. Наши данные согласуются с результатами Al Khafaji и др., полученными *in vitro* на прижизненном препарате бычьего ольфакторного эпителия. Они показали, что ингибиторы клатрин-, кавеоло-зависимого эндоцитоза и макропиноцитоза были способны снижать эффективность захвата НЧ клетками, но ни один из использованных фармакологических препаратов не заблокировал эндоцитоз полностью [4].

Выводы. Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод о том, что в проникновении НЧ внутрь клетки эндоцитоз играет важную роль. Однако, ни один из его типов не является преобладающим.

Работа была поддержана грантом РНФ №23-14-00179.

Список использованных источников:

1. Lochhead J. J., Thorne R. G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system //Advanced drug delivery reviews. – 2012. – Т. 64. – №. 7. – С. 614-628.
2. Patel S. et al. Brief update on endocytosis of nanomedicines //Advanced drug delivery reviews. – 2019. – Т. 144. – С. 90-111.
3. Zhao J., Stenzel M. H. Entry of nanoparticles into cells: The importance of nanoparticle properties //Polymer Chemistry. – 2018. – Т. 9. – №. 3. – С. 259-272.
4. Al Khafaji A. S., Donovan M. D. Endocytic uptake of solid lipid nanoparticles by the nasal mucosa //Pharmaceutics. – 2021. – Т. 13. – №. 5. – С. 761.