

APPLICATION OF NANOSCALE POLYMER COLLOID CARRIERS FOR TARGETED DELIVERY OF THE BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR THROUGH THE BLOOD-BRAIN BARRIER IN EXPERIMENTAL PARKINSONISM

Kapitonova MY¹, Alyautdin RN²✉, Wan-Syazli RWAL³, Nor-Ashikin MNK³, Ahmad A³, Norita S³, Dydykin SS⁴

¹ Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak (UNIMAS), Kota Samarahan, Sarawak, Malaysia

² Department for Expertise of Medicinal Products safety, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

³ Faculty of Medicine, Universiti Teknologi MARA, Sungai Buloh, Selangor, Malaysia

⁴ Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Parkinson disease is one of the common age-related motor neurodegenerative diseases, in which dopamine neurons degeneration is considered to be pathognomic for the development of motor disfunction. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a member of the neurotrophin family, which is considered to be a key regulator of neuronal plasticity. BDNF, being a large molecule, does not pass through the blood-brain barrier (BBB). Synthetic polymer nanoparticles (NP), covered by surfactant, provide the phenomenon of "Trojan hoarse" and enable BDNF to penetrate into the brain tissue. For modelling of parkinsonism we used an intraperitoneal (i.p.) injection of neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) which was injected to the C57BL/6 mice with subsequent treatment with normal saline (group 1), BDNF (group 2), nanoparticulate BDNF (group 3) and surfactant-coated nanoparticulate BDNF (group 4). After 90 min, 24 hours, 72 hours and 7 days manifestations of parkinsonism were evaluated using behavioural tests of open field, rota-rod, assessment of the tremor, length of the body and pace. At the end of experiment the brain was sampled for histological evaluation of changes in the striatum and midbrain and concentration of BDNF in the brain tissues. The results of the experiments demonstrated that nanoparticulate BDNF covered with surfactant significantly reduced rigidity of the skeletal muscles, oligokinesia and tremor, and also significantly increased BDNF concentration in the brain tissues.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor, parkinsonism, nanoparticles, blood-brain barrier, ELISA

Funding: this work was supported by the grant 600-RMI/RAGS 5/3 (92/2013) of the Universiti Teknologi MARA (UITM), Selangor, Malaysia.

✉ **Correspondence should be addressed:** Renad N. Alyautdin
1, Volokolamskiy Proezd 10, bl. 4, Moscow 119876; alyautdun@mail.ru

Received: 09.07.18 **Accepted:** 20.08.18

DOI: 10.24075/brsmu.2018.072

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ КОЛЛОИДНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ДОСТАВКИ МОЗГОВОГО ТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ЧЕРЕЗ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРКИНСОНИЗМЕ

М. Ю. Капитонова¹, Р. Н. Аляутдин²✉, Р. В. А. Л. Ван Шазли³, М. Н. К. Нор-Ашикин³, А. Ахмад³, С. Норита³, С. С. Дыдыкин⁴

¹ Факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак (ЮНИМАС), Кота-Самарахан, Саравак, Малайзия

² Управление экспертизы безопасности лекарственных средств, Научный Центр Экспертизы средств медицинского применения, Москва

³ Медицинский факультет, Университет Технологии МАРА, Сунгай Було, Селангор, Малайзия

⁴ Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, Сеченовский Первый Московский государственный медицинский университет, Москва

Болезнь Паркинсона — одно из распространенных возрастных моторных нейродегенеративных заболеваний, при котором дегенерация дофаминергических нейронов считается патогномичной для развития моторной дисфункции. Мозговой трофический фактор (БДНФ), считается ключевым регулятором нейронной пластичности и, являясь крупной молекулой, не проходит через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Синтетические полимерные наночастицы (НЧ), покрытые сурфактантом, обеспечивают феномен «троянского коня» и позволяют доставлять БДНФ в ткани головного мозга. Целью работы было оценить нейропротективное действие БДНФ, сорбированного на полилактидных НЧ, в общепринятой модели паркинсонизма, вызванного применением МФТП. Для моделирования синдрома паркинсонизма использовали нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), который внутривенно вводили мышам линии C57BL/6 с последующим внутривенным введением физраствора (1-я группа мышей), раствора БДНФ (2-я группа), БДНФ, сорбированного на полилактидных НЧ (3-я группа), и БДНФ, сорбированного на полилактидных НЧ, покрытых сурфактантом (4-я группа). Через 90 мин, 24 ч, 72 ч и 7 суток оценивали проявления паркинсонизма в поведенческих тестах открытого поля, на рота-роде, по интенсивности тремора, изменению длины тела и шага животных. По окончании эксперимента головной мозг извлекали для гистологической оценки изменений в стриатальной системе и среднем мозге, а также для определения концентрации БДНФ в тканях головного мозга. Результаты показали, что БДНФ, сорбированный на полилактидных НЧ, покрытых сурфактантом, существенно уменьшал ригидность скелетных мышц, олигокинезию и тремор, а также достоверно повышал концентрацию БДНФ в тканях головного мозга.

Ключевые слова: мозговой трофический фактор, паркинсонизм, наночастицы, гемато-энцефалический барьер, иммуноферментный анализ

Финансирование: исследование выполнено в рамках гранта 600-RMI/RAGS 5/3 (92/2013) Университета Технологии МАРА, Селангор, Малайзия.

✉ **Для корреспонденции:** Ренад Николаевич Аляутдин
1 Волоколамский проезд, 10, корп. 4, г. Москва, 119876; e-mail: alyautdun@mail.ru

Статья получена: 09.07.18 **Статья принята к печати:** 20.08.18

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.072