

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025133515-524>

EDN: GKHRLN

Возможности интраназального приема парацетамола

Ю.А. Власова¹, К.В. Батракова¹✉, Н.Э. Голованова², Л.С. Тувалева³, О.А. Курамшина³, Р.Х. Нигматуллин⁴, А.Р. Гришина¹, С.В. Гоманок¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

⁴ Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Республике Башкортостан, Уфа, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Батракова Ксения Валерьевна, xenya.batrakova@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время остро стоит вопрос о безопасном и малоинвазивном введении лекарственных препаратов в организм, обеспечивающим быструю и селективную доставку к мишеням. В данном обзоре рассматривается опыт интраназального введения препаратов из различных групп, таких как НПВС, гормональные препараты и антиконвульсанты.

Цель. На основании анализа научной медицинской литературы описать актуальные данные относительно использования лекарственных препаратов интраназальным путем применения и рассмотреть возможность интраназального применения парацетамола. Проведен анализ публикаций в базах данных, таких как eLibrary, Scopus, PubMed, поисковых системах Google Scholar и Web of Science. Всего было изучено более 100 источников, наиболее значимые включены в список литературы.

Заключение. Интерес представляет возможность интраназального пути введения парацетамола ввиду его широкого применения у разных групп пациентов. При интраназальном применении отсутствует феномен первичного прохождения через печень, при этом достигаются более высокие сывороточные концентрации препарата. В настоящее время большинство исследователей склоняется к объяснению механизмов действия парацетамола путем реализации центральных эффектов. При метаболизме парацетамола в печени с участием изоферментов системы цитохрома образуются токсичные метаболиты, обуславливающие основные нежелательные реакции препарата, что ограничивает применение парацетамола у пациентов с нарушенной функцией органов элиминации. Разработка лекарственной формы для интраназального пути введения парацетамола может стать возможностью избежать проявлений токсичности и иных нежелательных эффектов лекарственного средства и расширить группы пациентов, которым показан прием данного препарата, а также, вероятно, позволит снизить терапевтическую дозу при введении.

Ключевые слова: парацетамол; интраназальное введение; NAPQI; безопасность лекарственных средств.

Для цитирования:

Власова Ю.А., Батракова К.В., Голованова Н.Э., Тувалева Л.С., Курамшина О.А., Нигматуллин Р.Х., Гришина А.Р., Гоманок С.В. Возможности интраназального приема парацетамола // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025. Т. 13, № 3. С. 515–524. doi: 10.23888/HMJ2025133515-524 EDN: GKHRLN

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025133515-524>

EDN: GKHRLN

Potentials of Intranasal Administration of Paracetamol

Yuliya A. Vlasova¹, Kseniya V. Batrakova¹✉, Natalya E. Golovanova², Liya S. Tuvaleva³, Olga A. Kuramshina³, Rustem Kh. Nigmatullin⁴, Anastasiya R. Grishina¹, Sergey V. Gomanok¹

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation;

³ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

⁴ Medical and Sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

Corresponding author: Kseniya V. Batrakova, xenya.batrakova@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Currently, there is an urgent issue of safe and minimally invasive administration of medical drugs ensuring rapid and selective delivery of them to the target organs. This review considers the experience of intranasal administration of drugs from different groups, such as NSAID, hormonal agents and anticonvulsants.

AIM: Based on the analysis of the scientific medical literature, to describe the current data concerning the use of medical drugs with intranasal administration and consider the possibility of intranasal use of paracetamol.

An analysis of publications found in eLibrary, Scopus, PubMed databases using Google Scholar and Web of Science search engines have been conducted. In total, more than 100 sources have been examined with most significant ones included in the reference list.

CONCLUSION: Of interest for us is the possibility of intranasal route of administration of paracetamol in view of its widespread use in different groups of patients. Intranasal administration eliminates the phenomenon of the primary passage of the drug through the liver, thus achieving its higher serum concentrations. Currently, most researchers tend to explain the mechanism of paracetamol action through realization of central effects. Paracetamol metabolism in the liver, involving cytochrome system isoenzymes, produces toxic metabolites conditioning the main adverse reactions of the drug, which limits its use in patients with impaired function of excretory organs. The development of a pharmaceutical form for intranasal administration of paracetamol may provide an opportunity to avoid toxicity and other undesirable effects of the drug and expand the groups of patients indicated for use of this drug, and will probably allow for a reduction in the therapeutic dose when administered.

Keywords: paracetamol; intranasal administration; NAPQI; drug safety.

To cite this article:

Vlasova YuA, Batrakova KV, Golovanova NE, Tuvaleva LS, Kuramshina OA, Nigmatullin RK, Grishina AR, Gomanok SV. Potentials of Intranasal Administration of Paracetamol. Modern State of the Problem. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2025;13(3):515–524. doi: 10.23888/HMJ2025133515-524 EDN: GKHRLN

Введение

Интраназальное введение становится все более перспективной стратегией доставки лекарственных средств непосредственно в центральную нервную систему, используемой для реализации терапевтических эффектов прицельно в головном мозге в обход других путей [1]. Данный метод обладает высокой эффективностью благодаря неинвазивности, быстрому распределению в центральной нервной системе, отсутствию эффекта первичного прохождения через печень и высокой биодоступности. Также преимуществом интраназального введения является низкая системная абсорбция и соответствующая сниженная частота возникновения нежелательных лекарственных реакций [2].

Цель — на основании анализа научной медицинской литературы описать актуальные данные относительно использования лекарственных препаратов интраназальным путем применения и рассмотреть возможность интраназального применения парацетамола.

Проведен анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов в базах данных, таких как eLibrary, Scopus, PubMed, поисковых системах Google Scholar и Web of science. Всего было изучено более 100 источников, наиболее значимые включены в список литературы.

Основными морфофункциональными структурами, обеспечивающими интраназальную доставку лекарственных средств (ЛС) являются тройничный и обонятельные нервы [3]. Пути, используемые при введении веществ, включают внутриклеточные и внеклеточные механизмы для транспортировки по обонятельному и тройничному нервам к центральной нервной системе (ЦНС). [2]

Первый путь, периневральный, по которому вещество всасывается обонятельным эпителием, проникает в собственную пластинку и далее поступает в ЦНС через решетчатую пластинку вдоль обонятельных нервов. Этот же путь в физиологических условиях является путем оттока

цереброспинальной жидкости, с последующим дренированием в поверхностные шейные лимфатические узлы [4, 5].

Также обонятельное периневральное пространство может выступать в качестве пути метаболизма ксенобиотиков с помощью переносчиков, включая белки с множественной лекарственной устойчивостью, такие как Р-гликопротеины, переносчики органических анионов и ферменты метаболизма ксенобиотиков [6].

Второй путь, трансцеллюлярный, представляет собой транспортный процесс, основанный на пересечении как апикальной, так и базолатеральной мембран через цитоплазму посредством пассивной диффузии, активным транспортом, или с помощью эндоцитоза [7]. После попадания в обонятельный эпителий, вещество переносится через обонятельный сенсорный нейрон, посредством аксонального транспорта в обонятельную луковицу.

Третий путь реализуется через параваскулярное пространство обонятельных артерий, сопровождающих нервы. Из собственной пластинки вещество может всасываться местными кровеносными или лимфатическими сосудами, но большая часть веществ переносится через промежуточное пространство, между клетками обонятельной оболочки и фибробластами обонятельного нерва, объемным потоком. Это пространство ведет в субарахноидальное пространство головного мозга, откуда вещество может распространяться дальше по ЦНС [2].

При разработке лекарственных форм необходимо учитывать влияние всасывания в кровеносную, лимфатическую системы и спинномозговые жидкости [2].

Лимфодренажная система обеспечивает циркуляцию цереброспинальной и интерстициальной жидкостей [8]. Она включает в себя менингеальные лимфатические сосуды, глимфатическую систему, периваскулярные и периневральные пути. Глимфатическая система — это часть дренажной системы, опосредующая поступление ликвора через пространство Вирхова–Пирогова и прохождение жид-

кости в интерстиций через аквапорин 4 (AQP4) с последующим дренированием интерстициальной жидкости в венозное русло. Отток также осуществляется через периваскулярные пространства в средней оболочке артерий, по направлению противоположному току крови [9].

На систему циркуляции ликвора и интерстициальной жидкости влияют физиологические процессы: изменение положения тела, циркадные ритмы, процесс старения [10, 11]. Но также изменение эффективности циркуляции наблюдается при развитии патологических процессов и состояний, таких как нейродегенеративные заболевания, заболевания мелких сосудов, инсульт, воспалительные процессы, локальный отек, опухоли и травматическое повреждение мозга, общая анестезия, а также отсутствие сна [10–12].

Таким образом, применение лекарственных средств с помощью интраназального введения может быть ограничено у пациентов с заболеваниями ЦНС из-за изменения фармакокинетики ЛС. Также стоит учитывать, что активность лимфодренажной системы усиливается во время сна, что может усиливать метаболизм и выведение ЛС.

Takahashi J. и соавт. (2022) провели сравнительный анализ эффектов при парентеральном и интраназальном путях введения окситоцина. Авторы резюмируют, что при интраназальном введении окситоцин попадает в головной мозг, а социально-когнитивные эффекты обуславливаются не только влиянием окситоцина на периферические рецепторы [13].

Коллективом исследователей было проведено рандомизированное четырехстороннее перекрестное исследование, направленное на оценку влияния интраназального применения низких доз окситоцина (с помощью нового назального устройства «Breath Powered») на социально-когнитивное поведение [14]. В исследование были включены 16 здоровых добровольцев мужского пола, прошедших 4 курса терапии лекарственным препаратом окситоцин, введенного интраназально

или парентерально (I группа — 8 международных единиц (МЕ), II группа — 24 МЕ, III группа — 1 МЕ, IV группа — плацебо). Также у всех добровольцев было проведено измерение размеров носовой полости [14]. В качестве первичной точки выступало определение процессов познания, измеряемое эмоциональными оценками изображений лиц, а вторичной — изучение фармакокинетики окситоцина, измерение уровня вазопрессина и кортизола в сыворотке крови, а также выявление связи между размерами носовой полости и результатами эмоциональных оценок. Во всех группах, получивших окситоцин, было зафиксировано повышение уровня окситоцина по сравнению с группой плацебо, но наибольший интерес представляет влияние на уровень гнева у эмоционально нестабильных лиц. Более выраженное снижение уровня гнева было зафиксировано в I группе. Авторы резюмируют, что при введении сопоставимых доз окситоцина интраназальным и парентеральным путями, выраженное изменение социально — когнитивных эффектов отмечалось только в первом случае. При этом, вероятно, что препарат попадает в головной мозг через волокна нервов (обонятельный и тройничный), иннервирующих носовую полость, не пересекая гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [14, 15]

Flynn M.J. и соавт. (2021) изучили эффективность интраназального введения окситоцина у пациенток с тазовым болевым синдромом. Выраженность болевого синдрома определяли с помощью краткого опросника боли. Интраназальное введение окситоцина 2 раза в день на протяжении 2 недель продемонстрировало снижение уровня болевого синдрома у 4 пациенток в условиях отсутствия появления нежелательных лекарственных реакций. Авторы заключили, что интраназальный окситоцин может себя позиционировать в качестве адьювантного анальгетика у женщин с хронической тазовой болью [16].

Был проведен анализ ретроспективных исследований (12 исследований, 929 человек), направленный на определение

эффективности и переносимости интраназального введения мидазолама взрослым пациентам, страдающим эпилепсией [17]. Диапазон разовых вводимых доз составлял от 2,5 до 20 мг. При интраназальном введении всасывание происходит через эпителий, попадая по обонятельным и тройничным нервным путям в ЦНС [18]. При реализации данного пути введения отмечаются сопоставимые данные результатами после внутримышечного введения (средняя пиковая концентрация в плазме через 14 и 25 минут; средняя биодоступность 83% и 87% соответственно) [17, 19, 20]. Но, стоит отметить, несмотря на удобство интраназального применения мидазолама, основной когортой приема в целях седации являются пациенты педиатрического профиля [21–24]. При анализе нежелательных лекарственных реакций было выявлено, что парентеральное введение мидазолама наиболее часто ассоциировано с тяжелой гипотензией [25], а при интраназальном применении были зафиксированы головокружение (в среднем 23%), спутанность сознания (одно исследование; 17,4%), седативный эффект (в среднем 12,7%) [17].

Meltzer E.O. и соавт. (1998) был изучен профиль эффективности и безопасности интраназального водного спрея будесонида у пациентов разных возрастных и гендерных категорий. В исследовании было рандомизировано 478 пациентов, из них 221 пациент педиатрического профиля (6–17 лет), страдающих круглогодичным аллергическим ринитом. В рамках исследования пациенты получали терапию водным раствором будесонида в дозах 32, 64, 128 или 256 мкг или плацебо один раз в день в течение 6 недель. На протяжении исследования ежедневно оценивали тяжесть симптомов (заложенности носа, насморка и чихания, глазных проявлений), а также назальную цитологию (2 точки — перед началом терапии и по завершении). Через 6 недель лечения были зафиксированы значительные изменения, определенные по шкале назального индекса (сумма баллов заложенности носа, насморка и чихания), от исходного

уровня наблюдались в группах, принимавших 32, 64 и 256 мкг водного раствора будесонида, а также по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,031$). В целом, в группах пациентов, получавших терапию будесонидом в разных дозах, отмечался больший контроль симптомов ($p \leq 0,006$) и улучшение качества жизни, при этом было выявлено улучшение цитологической картины: значимое снижение эозинофилов и базофилов ($p \leq 0,007$). Нежелательные лекарственные реакции выявлялись редко и были сопоставимы во всех группах. Авторы заключили, что водный раствор будесонида интраназально при круглогодичном аллергическом рините продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у пациентов разной возрастной категории [26].

Было изучено влияние высокоселективного α_2 -адреномиметика дексмететомидина при интраназальном введении на послеоперационную потребность в опиоидных анальгетиках у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава [27]. Исследование включало 120 пациентов (35–80 лет), которые после проведенной одностороннего эндопротезирования тазобедренного сустава получали, кроме морфина (эквивалентные дозы в группах), интраназально дексмететомидина 50 мкг (60 пациентов) либо традиционную терапию (60 пациентов). Было выявлено, что послеоперационная потребность в опиоидных анальгетиках была значительно снижена в группе пациентов, получивших дексмететомидин, по сравнению с контрольной группой (26,3 мкг, 95% ДИ 15,6–36,4, $p < 0,001$) [27].

Известно, что боль является основной причиной обращения за помощью в отделения неотложной помощи. Gaul E. и соавт. (2024) изучили эффективность интраназального кеторолака при острой боли. Под наблюдением были 28 пациентов, получивших 15,75 мкг лекарственного препарата в каждую ноздрю. Интенсивность болевого синдрома определяли при помощи визуальной аналоговой шкалы боли исходно, через 20, 40 и 60 минут, а также через 2,

3 и 4 часа, пока пациент находился в отделении неотложной помощи. Интенсивность болевого синдрома снизилась во всех случаях: полное облегчение боли у 32%, снижение — 5 (от -6,8 до -4) ($p < 0,001$). Начало облегчения боли было зафиксировано в среднем через 5 (2,3; 15,0) мин. Жизненно важные показатели после введения препарата не изменялись. Изменений слизистой оболочки носа, нежелательных лекарственных реакций не было. Незначительные побочные эффекты, в основном жжение в носу, у 43% нивелировались в течение 5 минут. Интраназальное применение кеторолака продемонстрировало высокую эффективность и безопасность, учитывая неинвазивность пути введения [28].

Таким образом, большое количество лекарственных средств различных фармакологических групп используются в виде интраназальных форм.

Парацетамол (ацетаминофен, N-ацетил-пара-аминофенол) — самое распространённое лекарственное средство из группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС) в мире, используемое как в виде монотерапии, так и в составе многокомпонентных препаратов.

Парацетамол является препаратом выбора у беременных и детей. Препарат одобрен Всемирной организацией здравоохранения для лечения онкологических болей в рамках первой линии трехступенчатой лестницы обезболивания, а также входит во вторую и третью ступени улучшая терапевтический эффект наркотических анальгетиков. Показания для применения включают болевой синдром различной локализации, в том числе купирование послеоперационной боли, а также лечение гипертермии, вызванной бактериальными и вирусными инфекциями.

Парацетамол обладает выраженным жаропонижающим и анальгезирующим действием и слабым противовоспалительным. Исключительные механизмы реализации эффекта значительно выделяют лекарственное средство на фоне других НПВС. Слабое ингибирующее действие на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназу-2

(ЦОГ-2) делает возможным отнесение парацетамола к группе атипичных НПВС.

Большая роль в воспалительном процессе принадлежит ЦОГ-2, по сравнению с ЦОГ-1 первый изофермент продуцирует 75% простагландина E2 [29]. Традиционные НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 ингибируют активность ЦОГ за счет конкурирования с арахидоновой кислотой за активный центр фермента. Парацетамол же, действует как фактор, восстанавливающий радикальный катион феррил протопорфирина IX ($\text{Fe}^{4+}=\text{OPP}^{*+}$) в пероксидазном сайте фермента ЦОГ. В свою очередь, $\text{Fe}^{4+}=\text{OPP}^{*+}$ генерирует на месте ЦОГ тирозиновые радикалы, которые необходимы для катализа реакции окисления арахидоновой кислоты. В связи с тем, что гидроперекиси жирных кислот, как и простагландин E2 (восстанавливаемый пероксидазой), окисляют порфирин в пероксидазном участке фермента, ингибирование ЦОГ парацетамолом затруднено в присутствии высоких уровней гидроперекиси [30]. Таким образом, влияние парацетамола на ЦОГ-2 в воспаленных тканях снижено за счет высокой активности тканевых пероксидаз, что обуславливает низкий противовоспалительный эффект в периферических тканях, и высокий ответ в ЦНС.

Существуют данные о реализации центрального механизма действия парацетамола через иную изоформу ЦОГ [31]. Chandrasekharan NV. и соавт. (2002) сообщили об открытии нового изофермента ЦОГ-3, который, предположительно, являлся специфической мишенью ацетаминофена. В ходе исследования ЦОГ-3 была идентифицирована в головном мозге собаки и человека. С помощью нозерн-блоттинга и клонирования комплементарной ДНК была обнаружена экспрессия ЦОГ-3 в головном мозге собаки, а анализ РНК в тканях человека показал, что самые высокие уровни ЦОГ-3 присутствовали в коре головного мозга и сердце. Так же сообщалось о значительно большей чувствительности ЦОГ-3 к ацетаминофену, чем ЦОГ-1 или -2, однако эти данные были получены на модели насекомых [32].

Гипотеза о центральном механизме действия парацетамола через ингибирование ЦОГ-3 требует более глубокого изучения. Kis В. и соавт. (2005) в своем обзоре отмечают, что согласно известным экспериментальным данным ЦОГ-3 — это всего лишь еще один вариант сплайсинга экзона ЦОГ-1. Исследователи указывают, на необходимость соответствующего названия фермента, ЦОГ-3 должно быть зарезервировано для продукта третьего гена циклооксигеназы, который пока не идентифицирован. Авторы предложили использовать термин ЦОГ-1b вместо ЦОГ-3, который лучше отражает взаимоотношения между вариантами циклооксигеназы [33].

Исходя из полученных данных, нельзя утверждать, что центральные механизмы действия парацетамола реализуются через ЦОГ-ингибирование, однако не стоит исключать, что вклад этого пути в развитие анальгезирующего эффекта невыраженный.

Другой механизм действия парацетамола — центральный ЦОГ-независимый путь включает эндоканнабиноидный, серотонинергический и по мнению некоторых авторов, опиоидные пути. Данные эффекты реализуются через образование биоактивного мощного обезболивающего метаболита АМ404. Парацетамол деацетилируется в р-аминофенол в печени, затем конъюгирует с арахидоновой кислотой под действием амидогидролазы жирных кислот (ФААН) с образованием N-(4-гидроксифенил)-арахидонамида (АМ404) [34].

Парацетамол обладает стимулирующим действием на нисходящие серотонинергические пути ствола мозга, которые модулируют поступающую болевую реакцию, являясь частью антиноцицептивной системы. А при недостаточности нисходящих противоболевых также участвуют в поддержании нейропатической боли [35]. Серотонин модулирует восприятие боли и ноцицептивную обработку на нескольких уровнях в центральной и периферической нервной системе. В участках воспаления ткани высвобождение серотонина повышает чувствительность периферических нервных волокон,

которые передают ноцицептивную информацию в ЦНС [36]. Подтверждением данной теории является блокирование анальгезирующего эффекта парацетамола при совместном применении с антагонистами 5-HT₃-рецепторов [34].

Сообщается, что метаболит АМ404 является активатором ванилоидных рецепторов подтипа 1 (TRPV1) [30]. TRPV1 или рецептор капсаицина, представляет собой ионный канал и является полимодальным ноцицептором, играющим важную роль болевой чувствительности. TRPV1 широко экспрессируется в тканях и органах человека, крыс, мышей и других млекопитающих. Рецептор был обнаружен в областях ЦНС, таких как гиппокамп, кора головного мозга, мозжечок, центральная миндалина, таламус, гипоталамус, ядра улитки, спинномозговое ядро тройничного нерва, нижняя олива и спинной мозг; а также в периферических тканях — немиелинизированные С-волокна нервов, кожа, эпителиальные клетки слизистой оболочки, кардиомиоциты и гладкомышечные органы [37]. Экспериментальные данные, полученные на мышках с нокаутом ФААН и TRPV1 показали ослабление вызванной парацетамолом анальгезии в тестах ноцицепции, а также внутрижелудочковое введение антагониста канала TRPV1 капсазепина продемонстрировало анальгетическое действие парацетамола.

АМ404 также опосредует центральную анальгезию за счет увеличения локальных концентраций γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамата и эндоканнабиноидов, тем самым предотвращая обратный захват анандамида из синаптической щели, действуя как слабый агонист каннабиноидных рецепторов 1 и 2 типов. Все это уменьшает взаимодействие коры, миндалины, гипоталамуса и периаквадуктного серого вещества, обуславливая анальгезирующий эффект [38].

Парацетамол возможен к назначению в различных возрастных категориях, а также у особых групп пациентов: беременных [39, 40], новорожденных [41]. Стоит отметить, что его токсический эффект обуславливается появившимся в

процессе метаболизма токсическим метаболитом NAPQI [42].

Ацетаминофен, вводимый традиционно перорально, имеет ограничение у пациентов со сниженной функцией печени и почек, так как присутствует эффект первого прохождения через печень, обуславливая токсическое действие препарата.

Интраназальное введение, особенно в комбинации с мукоадгезивными агентами и усилителями абсорбции, может обеспечить более эффективную доставку ацетаминофена в головной мозг, что открывает новые возможности для лечения болей и гипертермии.

Интраназальный путь введения может представлять собой более удобную и безопасную альтернативу пероральному и инъекционному введению ацетаминофена. Он обеспечивает более быстрое всасывание, минуя метаболизм в печени, что может быть важно для пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта или печени.

Повышенная концентрация ацетаминофена в головном мозге при интраназальном введении может быть эффективной при лечении заболеваний центральной нервной системы, например, головной боли, мигрени, невралгии и воспаления мозговых оболочек.

Заключение

Разработка лекарственной формы для интраназального пути введения парацетамола может стать возможностью избежать проявлений токсичности и иных нежелательных эффектов лекарственного средства и расширить группы пациентов, которым показан прием данного препарата, а также, вероятно, позволит снизить терапевтическую дозу при введении.

Безусловно, данное направление перспективно, но требуются дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальные дозировки, безопасность и эффективность интраназального введения ацетаминофена при различных заболеваниях.

Список источников | References

1. Guo L, Ren J, Jiang X. Perspectives on brain-targeting drug delivery systems. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(12):2310–2318. doi: 10.2174/138920112803341770
2. Keller LA, Merkel O, Popp A. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development. *Drug Delivery and Translational Research*. 2022;12(4):735–57. doi: 10.1007/s13346-020-00891-5
3. Han S, Wang JT, Yavuz E, et al. Spatiotemporal tracking of gold nanorods after intranasal administration for brain targeting. *J Control Release*. 2023;357: 606–619. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.04.022
4. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015; 212(7):991–999. doi: 10.1084/jem.20142290
5. Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, et al. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2016; 132(3):317–338. doi: 10.1007/s00401-016-1606-5
6. Thiebaud N, Menetrier F, Belloir C, et al. Expression and differential localization of xenobiotic transporters in the rat olfactory neuro-epithelium. *Neurosci Lett*. 2011;505(2):180–185. doi: 10.1016/j.neulet.2011.10.018
7. Tashima T. Shortcut Approaches to Substance Delivery into the Brain Based on Intranasal Administration Using Nanodelivery Strategies for Insulin. *Molecules*. 2020;25(21):5188. doi: 10.3390/molecules25215188
8. Thomas JL, Jacob L, Boisserand L. Système lymphatique et cerveau. *Méd Sci(Paris)*. 2019;35(1): 55–61. doi: 10.1051/medsci/2018309 (In French)
9. Kondratiev AN, Tsentsiper LM. Glymphatic system of the brain: structure and practical significance. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2019;(6):72–80. doi: 10.17116/anaesthesiology201906172
10. Li W, Chen D, Liu N, Luan Y, et al. Modulation of lymphatic transport in the central nervous system. *Theranostics*. 2022;12(3):1117–1131. doi: 10.7150/thno.66026
11. Sun BL, Wang LH, Yang T, et al. Lymphatic drainage system of the brain: A novel target for intervention of neurological diseases. *Prog Neurobiol*. 2018;163–164:118–143. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.08.007
12. Piantino JA, Iliff JJ, Lim MM. The Bidirectional Link Between Sleep Disturbances and Traumatic Brain Injury Symptoms: A Role for Glymphatic Dysfunction? *Biol Psychiatry*. 2022;91(5):478–487. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.06.025
13. Takahashi J, Yamada D, Ueta Y, et al. Oxytocin reverses Aβ-induced impairment of hippocampal synaptic plasticity in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;528(1):174–178. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.04.046

14. Quintana DS, Westlye LT, Rustan ØG, et al. Low-dose oxytocin delivered intranasally with Breath Powered device affects social-cognitive behavior: a randomized four-way crossover trial with nasal cavity dimension assessment. *Transl Psychiatry*. 2015;5(7):e602. doi: 10.1038/tp.2015.93
15. Quintana DS, Westlye LT, Alnæs D, et al. Low-dose intranasal oxytocin delivered with Breath Powered device modulates pupil diameter and amygdala activity: a randomized controlled pupillometry and fMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(2):306–313. doi: 10.1038/s41386-018-0241-3
16. Flynn MJ, Campbell TS, Robert M, et al. Intranasal oxytocin as a treatment for chronic pelvic pain: A randomized controlled feasibility study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152(3):425–432. doi: 10.1002/ijgo.13441
17. Dittrich TD, Vock D, Fisch U, et al. Efficacy and Tolerability of Intranasal Midazolam Administration for Antiseizure Treatment in Adults: A Systematic Review. *Neurocrit Care*. 2024;41(2):632–650. doi: 10.1007/s12028-024-01971-x
18. Lofts A, Abu-Hijleh F, Rigg N, et al. Using the Intranasal Route to Administer Drugs to Treat Neurological and Psychiatric Illnesses: Rationale, Successes, and Future Needs. *CNS Drugs*. 2022;36(7):739–770. doi: 10.1007/s40263-022-00930-4
19. Knoester PD, Jonker DM, Van Der Hoeven RT, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(5):501–507. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01588.x
20. Bell DM, Richards G, Dhillon S, et al. A comparative pharmacokinetic study of intravenous and intramuscular midazolam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1991;10(2-3):183–190. doi: 10.1016/0920-1211(91)90011-4
21. Mehdi I, Parveen S, Choubey S, et al. Comparative Study of Oral Midazolam Syrup and Intranasal Midazolam Spray for Sedative Premedication in Pediatric Surgeries. *Anesth Essays Res*. 2019;13(2):370–375. doi: 10.4103/aer.AER_182_18
22. Verma RK, Paswan A, De A, Gupta S. Premedication with midazolam nasal spray: an alternative to oral midazolam in children. *Anesth Pain Med*. 2012;1(4):248–251. doi: 10.5812/aapm.4567
23. Manoj M, Satya Prakash MVS, Swaminathan S, Kamaladevi RK. Comparison of ease of administration of intranasal midazolam spray and oral midazolam syrup by parents as premedication to children undergoing elective surgery. *J Anesth*. 2017;31(3):351–357. doi: 10.1007/s00540-017-2330-6
24. Deshmukh PV, Kulkarni SS, Parchandekar MK, Sikchi SP. Comparison of preanesthetic sedation in pediatric patients with oral and intranasal midazolam. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(3):353–358. doi: 10.4103/0970-9185.168205
25. Shaikh RG, Ramanujan B, Singh RK, et al. The IN-MIDAZ study — Intranasal midazolam in aborting seizures — An epilepsy monitoring unit based randomized controlled trial for efficacy. *Epilepsy Res*. 2022;188:107037. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.107037
26. Meltzer EO. Clinical and antiinflammatory effects of intranasal budesonide aqueous pump spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(2):128–134. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62798-6
27. Uusalo P, Jätinvuori H, Löyttyniemi E, et al. Intranasal Low-Dose Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Hip Arthroplasty Under General Anesthesia. *J Arthroplasty*. 2019;34(4):686–692.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.12.036
28. Gaul E, Barbour T, Nowacki AS, Mace SE. Intranasal Ketorolac for Acute Pain in Adult Emergency Department Patients. *West J Nurs Res*. 2022;44(11):1047–1056. doi: 10.1177/01939459211030336
29. Kursov SV, Nikonov VV. CYCLOOXYGENASE: Physiological Effects, Inhibitors Action and Perspectives of Paracetamol Usage. *Medicina Neotlozhnyh Sostoyaniy*. 2016;5(76): 27–35. (In Russ.) doi: 10.22141/2224-0586.5.76.2016.76430
30. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11–23.
31. Simmons DL. Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine. *Thromb Res*. 2003;110(5-6):265–268. doi: 10.1016/s0049-3848(03)00380-3
32. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(21):13926–13931. doi: 10.1073/pnas.162468699
33. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(1):1–7. doi: 10.1124/jpet.105.085431
34. Mallet C, Desmeules J, Pegahi R, Eschalié A. An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact. *J Pain Res*. 2023;16:1081–1094. doi: 10.2147/JPR.S393809
35. Géranton SM, Fratto V, Tochiki KK, Hunt SP. Descending serotonergic controls regulate inflammation-induced mechanical sensitivity and methyl-CpG-binding protein 2 phosphorylation in the rat superficial dorsal horn. *Mol Pain*. 2008;4:35. doi: 10.1186/1744-8069-4-35
36. Karkusova MD. [Biological effects of serotonin (review article)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022;(6):133–139. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-12.pdf>. Accessed: 10.02.2025.
37. Fernández-Carvajal A, Fernández-Ballester G, Ferrer-Montiel A. TRPV1 in chronic pruritus and pain: Soft modulation as a therapeutic strategy. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:930964. doi: 10.3389/fnmol.2022.930964
38. Bühner C, Endesfelder S, Scheuer T, Schmitz T. Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing

- Brain. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11156. doi: 10.3390/ijms222011156
39. Patel R, Sushko K, van den Anker J, Samiee-Zafarghandy S. Long-Term Safety of Prenatal and Neonatal Exposure to Paracetamol: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(4):2128. doi: 10.3390/ijerph19042128
40. Samiee-Zafarghandy S, Sushko K, Van Den Anker J. Long-term safety of prenatal and neonatal exposure to paracetamol: a protocol for a systematic review. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1):e000907. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000907
41. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD011219. doi: 10.1002/14651858.CD011219.pub4
42. Li J, Chiew AL, Isbister GK, Duffull SB. Sulfate conjugation may be the key to hepatotoxicity in paracetamol overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(5):2392–2396. doi: 10.1111/bcp.14642

Дополнительная информация

Этическая экспертиза. Не применимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов, связанных с третьими лицами, интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании статьи авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использованы.

Рецензирование. В рецензировании участвовали два рецензента и член редакционной коллегии издания.

Об авторах:

Власова Юлия Александровна, канд. биол. наук, доцент кафедры инфекционных болезней;
eLibrary SPIN: 4681-0774;
ORCID: 0000-0002-6306-5413;
e-mail: vlasova_yua@almazovcentre.ru

✉ **Батракова Ксения Валерьевна**, ассистент кафедры инфекционных болезней;
eLibrary SPIN: 4078-7144;
ORCID: 0000-0002-7644-0331;
e-mail: xenya.batrakova@yandex.ru

Голованова Наталья Эриковна, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии;
eLibrary SPIN: 9598-4184;
ORCID: 0000-0001-9286-8787;
e-mail: nesh1764@mail.ru

Тувалева Лия Салимьяновна, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО;
ORCID: 0000-0001-5477-8975;
e-mail: liyatuvaleva@mail.ru

Курамшина Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО;
eLibrary SPIN: 4304-5209;
ORCID: 0000-0001-6032-9156;
e-mail: kuramshina_olga@mail.ru

Нигматуллин Рустем Хакимжанович, канд. мед. наук, заместитель начальника;
ORCID: 0009-0003-4383-8217;
e-mail: nigrustem@yandex.ru

Гришина Анастасия Романовна, студент 5 курса;
eLibrary SPIN: 2409-6905;
ORCID: 0009-0000-2117-4833;
e-mail: grianastasiagrishina@yandex.ru

Гоманок Сергей Викторович, студент 3 курса;
ORCID: 0009-0009-1145-4968;
e-mail: sergeygomanok2000@gmail.com

Вклад авторов:

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Ethics approval. Not applicable.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The author has no relationships, activities or interests related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The author did not use previously published information (text, illustrations, data) when creating work.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Peer-review. Two reviewers and a member of the editorial board participated in the review.

Authors Info:

Yuliya A. Vlasova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases;
eLibrary SPIN: 4681-0774;
ORCID: 0000-0002-6306-5413;
e-mail: vlasova_yua@almazovcentre.ru

✉ **Kseniya V. Batrakova**, Assistant of the Department of Infectious Diseases;
eLibrary SPIN: 4078-7144;
ORCID: 0000-0002-7644-0331;
e-mail: xenya.batrakova@yandex.ru

Natalya E. Golovanova, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor of the Department of Physiology;
eLibrary SPIN: 9598-4184;
ORCID: 0000-0001-9286-8787;
e-mail: nesh1764@mail.ru

Liya S. Tuvaleva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor of the Department of Polyclinic Therapy with a Course of IDPO;
ORCID: 0000-0001-5477-8975;
e-mail: liyatuvaleva@mail.ru

Olga A. Kuramshina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Therapy with a Course of IDPO;
eLibrary SPIN: 4304-5209;
ORCID: 0000-0001-6032-9156;
e-mail: kuramshina_olga@mail.ru

Rustem Kh. Nigmatullin, MD, Cand. Sci. (Medicine), Deputy Head of the Medical Unit;
ORCID: 0009-0003-4383-8217;
e-mail: nigrustem@yandex.ru

Anastasiya R. Grishina, 5th-Year Student;
eLibrary SPIN: 2409-6905;
ORCID: 0009-0000-2117-4833;
e-mail: grianastasiagrishina@yandex.ru

Sergey V. Gomanok, 3th-Year Student;
ORCID: 0009-0009-1145-4968;
e-mail: sergeygomanok2000@gmail.com

Author contributions:

All authors approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.