Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 38–45
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210138

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 38–45
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210138

Терапевтический потенциал фокусированного ультразвука у пациентов с болезнью Альцгеймера

© Е.А. КОВАЛЕНКО[1, 2], Е.В. МАХНОВИЧ[1, 2], Н.А. ОСИНОВСКАЯ[2], А.Н. БОГОЛЕПОВА[1, 2]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Резюме

Болезнь Альцгеймера (БА) — распространенное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит патологическое отложение β-амилоида (Аβ) и гиперфосфорилированного тау-протеина. Несмотря на то что в настоящее время активно изучаются биомаркеры и методы лечения БА, по-прежнему не существует терапии, позволяющей значимо снизить прогрессирование данного заболевания. Поэтому все больше становится популярным поиск терапевтических болезнь-модифицирующих стратегий. К одной из таких стратегий относится применение фокусированного ультразвука (ФУЗ) под контролем МРТ с использованием контрастного вещества (микропузырьки). Под воздействием низкоинтенсивного ФУЗ происходит временное повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который является основным препятствием для эффективной доставки терапевтических соединений в мозг, налагая размерные и биохимические ограничения на прохождение молекул. Одним из сопряженных с БА процессов является дисфункция ГЭБ, в связи с чем изучение применения ФУЗ у пациентов с БА представляет значительный интерес. Имеются данные об эффективности применения ФУЗ на животных моделях БА. Эффективность метода исследователи связывают с повышением проницаемости ГЭБ под воздействием ФУЗ и уменьшением количества амилоидных бляшек. Также продемонстрировано, что ФУЗ может облегчать доставку терапевтических препаратов в головной мозг. Это позволяет рассматривать ФУЗ как неинвазивный современный метод лечения. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности применения ФУЗ у пациентов с БА.

Ключевые слова: *болезнь Альцгеймера, фокусированный ультразвук, гематоэнцефалический барьер, β-амилоид, тау-протеин, лечение.*

Информация об авторах:
Коваленко Е.А. — https://orcid.org/0000-0003-0828-9868
Махнович Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-8606-5715
Осиновская Н.А. — https://orcid.org/0000-0003-2313-571X
Боголепова А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-6327-3546
Автор, ответственный за переписку: Коваленко Е.А. — e-mail: ekaterinakov90@mail.ru

Как цитировать:
Коваленко Е.А., Махнович Е.В., Осиновская Н.А., Боголепова А.Н. Терапевтический потенциал фокусированного ультразвука у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):38–45. https://doi.org/10.17116/jnevro202212210138

Focused ultrasound as a non-invasive method with therapeutic potential in patients with Alzheimer's disease

© E.A. KOVALENKO[1, 2], E.V. MAKHNOVICH[1, 2], N.A. OSINOVSKAYA[2], A.N. BOGOLEPOVA[1, 2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a common, progressive neurodegenerative disease characterized by abnormal deposition of β-amyloid (Aβ) and hyperphosphorylated tau protein. Despite the fact that biomarkers and methods of treating AD are currently being actively studied, there is still no therapy that can significantly reduce the progression of this disease. Therefore, the search for therapeutic disease-modifying strategies is becoming increasingly popular. One such strategy is the use of focused ultrasound (FUS) under MRI guidance using a contrast agent (microbubbles). Under the influence of low-intensity FUS, the blood-brain barrier (BBB) is temporarily opened, which is the main obstacle to the effective delivery of therapeutic compounds to the brain, imposing dimensional and biochemical restrictions on the passage of molecules. One of the processes associated with AD is BBB dysfunction, and therefore the study of the effects of FUS in patients with AD is of interest. The literature data show the effectiveness

of FUS in animal models of AD. The researchers attribute the effectiveness of the method to the fact that exposure to FUS induces the opening of BBB and reduces the number of amyloid plaques. It has also been demonstrated that FUS can facilitate the delivery of therapeutic drugs to the brain. This allows considering FUS as a new non-invasive method of treatment. Further research is needed to assess the effectiveness of this method in patients with AD.

Keywords: *Alzheimer's disease, focused ultrasound, blood-brain barrier, beta-amyloid, tau-protein, treatment.*

Information about the authors:
Kovalenko E.A. — https://orcid.org/0000-0003-0828-9868
Makhnovich E.V. — https://orcid.org/0000-0002-8606-5715
Osinovskaya N.A. — https://orcid.org/0000-0003-2313-571X
Bogolepova A.N. — https://orcid.org/0000-0002-6327-3546
Corresponding author: Kovalenko E.A. — ekaterinakov90@mail.ru

To cite this article:
Kovalenko EA, Makhnovich EV, Osinovskaya NA, Bogolepova AN. Focused ultrasound as a non-invasive method with therapeutic potential in patients with Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):38–45. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212210138

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет прогрессирующее нейродегенеративное заболевание и является одной из самых частых причин развития деменции, которая приводит к социальной, профессиональной и бытовой дезадаптации больных. В связи с тем, что деменция наиболее часто встречается у людей старшего возраста, быстрое увеличение доли пожилых лиц в популяции, которое наблюдается в настоящее время, привело к росту распространенности БА [1, 2].

БА диагностируется в основном на поздних стадиях заболевания, что, вероятно, обусловлено недостаточной информированностью населения и медицинских специалистов о симптомах заболевания, отсутствием широко используемого скринингового нейропсихологического тестирования, позволяющего оценить наличие когнитивного снижения, которое является основным клиническим проявлением БА. Ранняя диагностика БА может стать ключом к эффективному лечению БА. Поэтому совершенствуются методы диагностики и лечения данного заболевания с поиском наиболее доступных биомаркеров БА и терапевтических мишеней. Среди препаратов используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, направленные на устранение дисбаланса между нейротрансмиттерами и восполнение их недостатка, а также обратимый блокатор NMDA-рецепторов — мемантин, прием которого уменьшает образование β-амилоида (Аβ) и сенильных бляшек посредством регуляции обмена белка-предшественника амилоида (APP), ингибирует агрегацию Аβ, снижает уровень нерастворимого Аβ и ускоряет его деградацию [3, 4].

К сожалению, применение препаратов, обладающих холинергическим и нейропротективным действием, не обеспечивает длительный эффект. Поэтому проводятся исследования, связанные с поиском болезнь-модифицирующих стратегий лечения БА. Главная их цель — воздействие на процесс патологического отложения Аβ и гиперфосфорилированного тау-протеина. Однако разработка препаратов на основе ингибирования продукции Аβ (влияние на β- и γ-секретазу) столкнулась с рядом проблем, в частности с наличием значимых побочных эффектов, таких как, например, слепота [5].

Еще одним из разрабатываемых направлений является использование моноклональных антител, направленных на связывание и удаление Аβ. Применение моноклональных антител показало дозозависимое уменьшение накопления Аβ и небольшое замедление прогрессирования когнитивных нарушений. Однако в настоящее время недостаточно разработаны схемы титрации моноклональных антител для достижения более высоких доз без нежелательных явлений (микрокровоизлияния, отек головного мозга). При этом в числе всех недостатков терапии моноклональными антителами можно выделить их низкую проникающую способность — только 0,1% проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [6].

ГЭБ является основным препятствием для эффективной доставки терапевтических соединений в мозг, налагая размерные и биохимические ограничения на прохождение молекул. ГЭБ активно и пассивно предотвращает пересечение молекулами границы между кровью и отделами паренхимы головного мозга. Эндотелиоциты являются основным структурным элементом ГЭБ, также в его структуру входят перициты и астроциты. В отличие от других тканей, промежутки между эндотелиоцитами, перицитами и астроцитами нейроглии ГЭБ имеют меньшие размеры [7].

Основными функциями ГЭБ являются защита нейронов и поддержание строго регулируемой внутренней среды мозга, которая необходима для правильного функционирования синапсов и нейронов. Разрушение ГЭБ способствует проникновению в мозг нейротоксичных продуктов крови, клеток и патогенов и связано с воспалительными и иммунными реакциями, которые могут инициировать нейродегенеративные процессы. Поэтому одним из возможных механизмов, лежащих в основе возникновения БА, исследователи считают патологические изменения функционирования ГЭБ [8].

Предполагается, что причиной БА является дисбаланс между продукцией и клиренсом Аβ. Снижение клиренса Аβ может быть частично связано с прогрессирующей дисфункцией сосудов головного мозга и ГЭБ. Относительно проницаемости ГЭБ и ее взаимосвязи с патологией БА существуют разные данные. С одной стороны, ряд авторов описывают высокую проницаемость ГЭБ как ранний признак БА [9, 10]. С другой стороны, снижение проницаемости ГЭБ для Аβ может приводить к нарушению выведения белка из тканей мозга в кровь [11]. Проведенные исследования на животных моделях и у пациентов с БА показали, что улучшение проницаемости ГЭБ за счет его кратковременного открытия позволяет проникать эндогенным

антителам и белкам крови в мозг, что может способствовать снижению накопления Аβ и улучшению когнитивных функций [11—14]. В этих исследованиях для временного неинвазивного открытия ГЭБ был использован фокусированный ультразвук (ФУЗ).

Ультразвук оказывает разнообразные биологические эффекты посредством термических/нетепловых, механических или электрофизиологических взаимодействий с биологическими тканями, что может использоваться для терапевтического воздействия [15].

ФУЗ — это медицинская технология, которая заключается в прицельной и неинвазивной транскраниальной фокусировке ультразвуковой энергии в локальных зонах головного мозга с постоянным контролем процесса при помощи МРТ. Выделяют высокоинтенсивный и низкоинтенсивный ФУЗ. Процедура термодеструкции тканей проводится при помощи ФУЗ высокой (>100 Вт/см^2) интенсивности, а нетермическое воздействие, в результате которого происходит временное открытие ГЭБ, достигается при помощи ФУЗ низкой интенсивности [16]. В ранее опубликованных работах было показано, что неинвазивное открытие ГЭБ отдельно или в сочетании с терапевтическими средствами может быть потенциальным методом лечением пациентов с БА. В основном в литературе представлены данные о влиянии ФУЗ на животных моделях с БА, в то время как о применении ФУЗ у пациентов с БА данных недостаточно. В связи с этим проведение дальнейших исследований, связанных с применением ФУЗ у пациентов с БА, а также изучение патологии функционирования ГЭБ является перспективным направлением.

Цель обзора — анализ данных о применении ФУЗ на животных моделях БА и у пациентов с БА.

Технология ФУЗ и ее применение

История возникновения технологии ФУЗ насчитывает более 70 лет. Высокоинтенсивный ФУЗ использовался при нейрохирургических вмешательствах. Однако отмечался ряд недостатков, существенно усложняющих выполнение процедуры. К одним из них относилась необходимость проведения краниотомии, обусловленная тем, что кости черепа снижали проведение ультразвуковой волны, в результате чего происходил их нагрев. В конце 1990-х годов данную проблему удалось решить с помощью применения большого количества источников ультразвука, равномерно расположенных на своде черепа [17, 18]. Так, для воздействия ФУЗ используют волны с частотой <1 МГц (частота диагностического ультразвука 1—15 МГц), что снижает нагрев костей черепа.

Важным событием в развитии технологии стало создание в 1999 г. израильской компанией «InSightec» системы ExAblate Neuro transcranial. Современная модель данной системы представляет собой шлем (внутри 1024 источника ультразвука; частота 650 кГц), который расположен на столе для МРТ (МР-томограф 1,5 или 3 Тл) [19]. Перед проведением ФУЗ с помощью КТ головного мозга проводится построение виртуальной пространственной модели черепа, оценивается толщина костей. После этого корректируют параметры ультразвуковой энергии, которая должна пройти через кости черепа [20]. В технологии ФУЗ используются множественные синхронизированные источники ультразвука, направляющие ультразвуковую волну. С помощью МРТ головного мозга, которая интегрирована с ФУЗ, происходит наведение на целевую область. Также с помощью МРТ обеспечивается обратная связь в режиме реального времени с определением локализации зоны воздействия и температуры в ней (МРТ-термометрия и построение температурных карт). Первичное воздействие начинают с серии коротких (по 10—30 с) включений источников ультразвука, затем при каждом последующем включении увеличивают мощность. Между сериями проводятся перерывы, во время которых происходит охлаждение кожи головы и черепа. Также в перерывах оценивается наличие клинического эффекта или появление осложнений от выполняемой процедуры. Обязательным этапом является пробное недеструктивное ультразвуковое воздействие (нагрев до 41—45 °С) в зоне предстоящей деструкции с сопутствующей оценкой неврологического статуса. Пробное применение ФУЗ приводит к выключению зоны воздействия без формирования зоны некроза (обратимое повреждение ткани), что позволяет при проведении ФУЗ по необходимости изменять положение фокуса воздействия. Окончательная деструкция, которая приводит к некрозу зоны воздействия, проводится при температуре 51—64 °С при убедительном положительном клиническом эффекте после пробного нагревания. Завершение деструкции в выбранной локальной зоне определяется при достижении достаточной температуры, а также при наступлении клинического эффекта, появлении осложнений и по данным МРТ головного мозга [18—20].

Наибольший прогресс использования ФУЗ в лечебных целях достигнут в области функциональной нейрохирургии при болезни Паркинсона, эссенциальном треморе (ЭТ), болевых синдромах, обсессивно-компульсивном расстройстве [21—26]. Для лечения данных патологий используется наиболее изученный и показавший свою эффективность высокоинтенсивный ФУЗ с абляцией (тепловой эффект с формированием зон термодеструкции). Так, проспективное неконтролируемое одноцентровое исследование, в котором приняли участие 6 пациентов, показало, что применение односторонней ФУЗ абляции мозжечково-таламического тракта было эффективным в снижении контралатерального тремора рук при ЭТ [24].

Следует отметить, что применение ФУЗ столкнулось с рядом сложностей. Так, H. Jung и соавт. [27] при проведении ультразвуковой таламотомии вентрального промежуточного ядра таламуса (Vim-таламотомия) отметили, что у 4 из 17 пациентов с ЭТ клинический результат не был достигнут. Предполагается, что ограничения связаны с соотношением толщины компактного и губчатого вещества костей черепа над межкомиссуральной линией, а также формой черепа. Для решения этой проблемы было предложено вводить в кровоток ультразвуковой контраст (микропузырьки), что позволяет повысить локальность выделения тепловой энергии и соответственно расширить окно воздействия [28—30].

В последнее время также активно изучаются эффекты транскраниального ФУЗ низкой интенсивности (модуль, работающий с частотой 230 кГц), который является новым методом стимуляции мозга, может возбуждать или ингибировать нейронную активность обратимым и неинвазивным образом без повышения температуры ткани. В основе этого вида ФУЗ лежит эффект кавитации: под воздействием ультразвука и возникающего при этом растяжения ткани областями пониженного внутритканевого давления образуются пузырьки пара или газа. При продолжающемся ультразвуковом воздействии отмечаются колебатель-

ные движения пузырьков, сопровождающиеся появлением микропотоков тканевой жидкости. Результатом данных процессов является преходящее повреждение клеточных мембран и разобщение межклеточных соединений эндотелиоцитов, после чего происходит локальное временное увеличение проницаемости ГЭБ. Для достижения эффекта необходима стабильность кавитации, которая достигается путем введения микропузырьков, используемых в качестве контрастного вещества при проведении ФУЗ. В течение 1 сут после выполнения ФУЗ наблюдается восстановление ГЭБ [20].

Возможные механизмы увеличения проницаемости ГЭБ описаны в работе N. Sheikov и соавт. [31]. Авторы изучали морфологические изменения эндотелиоцитов при воздействии ФУЗ у кроликов с использованием электронной микроскопии и иммуноцитохимического исследования для определения эндогенного иммуноглобулина G (IgG). После маломощного (0,55 Вт) ультразвукового воздействия в капиллярах отмечались увеличение количества везикул и вакуолей, образование фенестраций и каналов, а также раскрытие некоторых плотных контактов. Повреждения клеточной ультраструктуры в этих областях не наблюдалось. Однако при ультразвуковом воздействии мощностью 3 Вт отмечалось прохождение IgG через дефекты эндотелиальной выстилки. Данные показали, что после такого ультразвукового воздействия возможно несколько механизмов увеличения проницаемости стенки капилляров: 1. Трансцитоз; 2. Формирование цитоплазматических отверстий в эндотелиоцитах — фенестрация и образование каналов; 3. Открытие части плотных соединений; 4. Свободное прохождение через поврежденный эндотелий (при более высокой мощности ультразвука — >3 Вт) [31].

Еще одним эффектом ФУЗ низкой интенсивности считают недеструктивную нейромодуляцию, т.е. способность ФУЗ оказывать обратимое нейромодулирующее (стимулирующее и ингибирующее) действие на нервную систему. Об этом свидетельствуют проведенные ранее исследования. Так, H. Kim и соавт. [32] показали инициацию движения глазного яблока кнаружи при стимуляции отводящего нерва у крыс при помощи ФУЗ. Y. Lee и соавт. [33] продемонстрировали угнетение проведения двигательного или чувствительного импульса по седалищному нерву у крыс при воздействии на него ФУЗ. В частности, нейромодулирующий эффект, вероятно, возникает за счет кавитации внутри липидного бислоя мембраны нейронов [34]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что воздействие ФУЗ вызывает прямую активацию нейронов и высвобождение синаптических пузырьков, в то время как другие — позволяют считать, что воздействие ФУЗ не активирует нейроны напрямую, а скорее, повышает их возбудимость. Также важную роль играют нейрохимические изменения. Показано, что воздействие ФУЗ может модулировать уровни различных нейротрансмиттеров [35]. Так, B. Min и соавт. [36] наблюдали значительное увеличение внеклеточных концентраций дофамина и серотонина у крыс, которые прошли процедуру ФУЗ (воздействие на таламус), по сравнению с группой сравнения, не подвергавшейся воздействию ультразвука.

Как отмечено выше, патология ГЭБ может играть роль в развитии и прогрессировании БА, поэтому большое количество работ по применению ФУЗ низкой интенсивности посвящено возможностям лечения данного заболевания. Также, учитывая, что в основе БА лежат нейротрансмиттерные нарушения, в частности холинергическая недостаточность, изучение влияния ФУЗ на такую патологию, как БА, представляет большой интерес.

Применение ФУЗ на животных моделях болезни Альцгеймера

На животных моделях БА показано, что применение ФУЗ под контролем МРТ в сочетании с внутривенно введенными микропузырьками временно способствует открытию ГЭБ и уменьшению патологического накопления Аβ и тау-протеина. В моделях БА на трансгенных мышах ФУЗ использовался для доставки антител против Аβ и тау-протеина со значительным уменьшением патологии и положительным влиянием на память. Кроме того, открытие ГЭБ само по себе оказывает антиамилоидный эффект. Несколько доклинических исследований продемонстрировали, что ФУЗ-опосредованное открытие ГЭБ может улучшить процессы нейропластичности, оказывать положительное влияние на когнитивные функции [37—40].

R. Nisbet и соавт. [41] исследовали эффективность нового специфичного к изоформе тау 2N фрагмента одноцепочечного антитела (RN2N), доставляемого путем пассивной иммунизации в модели трансгенных мышей pR5 P301L с человеческим тау-протеином. Было продемонстрировано, что RN2N снижает проявления тревожного поведения и фосфорилирование тау-протеина. При сочетании введения RN2N с ФУЗ в сканирующем режиме (сканирующий ультразвук) доставка RN2N в мозг и его поглощение нейронами заметно увеличивались, а эффективность терапии значительно повышалась [41]. Иммунотерапия БА основана на введении антител против токсичного Аβ, которые циркулируют в кровотоке и удаляют Аβ из головного мозга. В моделях БА на мышах было показано, что антитела против Аβ, доставленные в головной мозг под воздействием ФУЗ, могут способствовать уменьшению патологического накопления Аβ через 4 дня после применения ФУЗ [42].

В другом исследовании также на мышиной модели БА было продемонстрировано, что транскраниальное применение ФУЗ приводит к значительному снижению количества бляшек Аβ через 4 дня после однократного проведения ФУЗ, при этом эндогенные Ig обнаруживаются связанными с бляшками Аβ. Иммуногистохимический анализ и вестерн-блоттинг показали увеличение эндогенных Ig в коре головного мозга, на которую был нацелен ФУЗ. Впоследствии микроглия и астроциты в областях коры, подвергшиеся воздействию ФУЗ, проявляли признаки активации. Усиленная активация глии коррелировала с повышенной интернализацией Аβ (захват из внеклеточного пространства) в микроглии и астроцитах. Вместе эти данные демонстрируют, что ФУЗ улучшает биодоступность эндогенных Ig и приводит к временной активации глиальных клеток, что свидетельствует об антителозависимых и глиозависимых механизмах опосредованного ФУЗ уменьшения бляшек Аβ [11].

В другой работе у мышей с БА после применения ФУЗ отмечалось снижение количества бляшек Аβ, что способствовало улучшению когнитивных показателей. Мыши лучше справлялись с выполнением тестов прохождения Y-образного лабиринта, распознавания новых объектов и активного избегания определенного места [43]. Повторные воздействия ФУЗ продемонстрировали положительное влияние на пространственную память. Мыши еженедельно подвергались воздействию ФУЗ на область гиппокампа с двух сторон. Через 1 мес проводили тестирование пространствен-

ной памяти с помощью Y-образного лабиринта. После процедуры ФУЗ мыши тратили на 61% меньше времени на изучение нового ответвления Y-лабиринта, чем мыши, которым не проводился ФУЗ (p<0,05). Изменения в поведении коррелировали с уменьшением количества и размера бляшек Аβ у животных, получавших ФУЗ (p<0,01). Кроме того, после применения ФУЗ количество новообразованных нейронов в гиппокампе увеличилось на 250% (p<0,01) [37].

Этот эффект от воздействия ФУЗ наблюдался и в других исследованиях. Так, на моделях крыс было показано, что воздействие ФУЗ приводит к увеличению нейрогенеза в гиппокампе. У крыс, подвергшихся ФУЗ-опосредованному открытию ГЭБ, наблюдалось значительное увеличение концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF; p<0,05), белка-фактора транскрипции 1 (EGR1) (p<0,01), нейрогенеза в гиппокампе (p<0,01) и активности ацетилхолинэстеразы в лобной коре (p<0,05) и гиппокампе (p<0,01) [44]. Исследование, проведенное на кроликах, показало, что однократное введение антител к Аβ уменьшало площадь амилоидных бляшек с 200 до 170 см^2, а совместное применение ФУЗ и антител — с 200 до 78 см^2. Повторное проведение ФУЗ приводило к уменьшению бляшек Аβ [45]. Напротив, в исследовании, проведенном на собаках, не было продемонстрировано значимого уменьшения бляшек Аβ после воздействия ФУЗ [46].

Одно из исследований было направлено на оценку того, может ли применение ФУЗ-опосредованного открытия ГЭБ усилить доставку ингибитора гликогенсинтазы киназы 3 (GSK-3), что может способствовать аддитивному эффекту на клиренс Аβ, а также уменьшать его синтез в моделях трансгенных мышей с БА. Процедуру выполняли односторонне, используя контралатеральное полушарие для сравнения. Иммуногистохимическое исследование показало, что ингибиторы GSK-3 снижали активность GSK-3 до 61,3% при применении ФУЗ, а авторадиография продемонстрировала значительное снижение Аβ [39].

Было показано, что воздействие ФУЗ на область гиппокампа оказывает нейропротективный эффект при деменции. Изучались мыши с 2 типами деменции: сосудистой и деменцией при БА. В обеих моделях терапия с использованием ФУЗ существенно улучшила когнитивные показатели (лабиринтный Y-тест и/или тест пассивного уклонения/избегания) и мозговой кровоток [47].

На моделях БА у мышей изучалось влияние моно- или комбинированной терапии ФУЗ с гастродином (GAS). Гастродин представляет собой фенольный гликозид, извлеченный из растения *Gastrodia elata*, и, как сообщается, является потенциальным терапевтическим средством для лечения БА. Мышей разделили на 5 групп: контрольную, необработанную, получившую GAS, ФУЗ и ФУЗ+GAS. Комбинированное лечение (ФУЗ+GAS), а не монотерапия (GAS или ФУЗ), приводило к улучшению памяти. Содержание Аβ, тау-протеина в наблюдаемом (целевом) гиппокампе снижалось. Отмечалось увеличение BDNF, синаптофизина (SYN) и белка постсинаптической плотности 95 (PSD-95) в группе ФУЗ+GAS [48].

Одним из потенциальных лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, опосредованных тау-белком и Аβ, являются ингибиторы аспарагиновой эндопептидазы (АЕР), однако метод направленной внутримозговой доставки ингибиторов АЕР еще не разработан. Проведено исследование, в котором были изготовлены чувствительные к ультразвуку нанопузырьки для загрузки ингибитора АЕР RR-11a. При открытии ГЭБ под воздействием ФУЗ молекулы RR-11a проникали в головной мозг, избирательно связывались с поврежденными нейронами при БА, в результате существенно уменьшалось отложение амилоидных бляшек в гиппокампе. При этом когнитивные функции мышей значительно улучшались [49]. Возможно, что для эффективности терапии БА имеет значение количество проведенных процедур ФУЗ. Это было продемонстрировано с помощью двухфотонной флуоресцентной микроскопии *in vivo*, позволяющей отслеживать изменения размеров бляшек Аβ у мышей с БА. Было обнаружено, что однократное применение ФУЗ уменьшало размер существующих бляшек Аβ, причем эффект сохранялся в течение 2 нед. Три-пять процедур ФУЗ 1 раз в 2 нед приводило к более значимому уменьшению бляшек Аβ [50].

Таким образом, на животных моделях было показано, что ФУЗ способствует обратимому открытию ГЭБ и применение ФУЗ может облегчать доставку терапевтических препаратов в головной мозг, что позволяет рассматривать его как потенциальный неинвазивный метод лечения для пациентов с БА.

Применение ФУЗ у пациентов с болезнью Альцгеймера

Несмотря на то что доклинические исследования показали многообещающие терапевтические эффекты низкоинтенсивного ФУЗ на моделях животных с БА, эффективность и безопасность его применения у людей остаются до конца не изученными. В 2018 г. опубликованы результаты первого исследования, в котором было показано успешное открытие ГЭБ у пациентов с БА. N. Lipsman и соавт. [51] продемонстрировали, что первичное и повторное открытие ГЭБ были безопасными у пациентов с БА. В исследование были включены 5 пациентов с БА. Средний возраст 66,2 года; 3 мужчин и 2 женщины; среднее значение по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) 22,8 балла. Для нейропсихологического обследования использовались следующие шкалы: MMSE, шкала оценки БА (ADAS-Cog), нейропсихиатрический опросник (NPI-Q), шкала оценки повседневной деятельности при БА (ADCS-ADL) и гериатрическая шкала депрессии (GDS). Первично ГЭБ был успешно открыт у всех пациентов, перенесших процедуру ФУЗ с воздействием на белое вещество правой лобной доли. Средняя максимальная мощность ФУЗ составила 4,6 Вт. Открытие было достигнуто примерно при 50% мощности. Через 24 ч после процедуры произошло полное закрытие ГЭБ. Во время исследования ни у одного пациента не было выявлено серьезных нежелательных явлений. У одного пациента было продемонстрировано временное увеличение баллов NPI-Q. Результаты исследования показали, что повторное открытие ГЭБ не приводило к серьезным клиническим или рентгенологическим нежелательным явлениям. Статистически значимых изменений когнитивных показателей через 3 мес по сравнению с исходным уровнем выявлено не было. Уровни Аβ измеряли перед воздействием ФУЗ с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F-флорбетабеном для подтверждения отложения Аβ в зоне интереса. Результаты анализа показали отсутствие групповых изменений после применения ФУЗ [51].

Результаты другой работы продемонстрировали безопасность открытия ГЭБ в области гиппокампа и энторинальной коры. Гиппокамп является одной из ключевых мишеней для новых терапевтических средств и играет важную роль в развитии БА. Исследование, проведенное A. Rezai и соавт. [52],

показало, что ФУЗ может безопасно неинвазивно временно и фокально вызывать открытие ГЭБ в области гиппокампа и энторинальной коры у людей. Шесть пациентов с БА перенесли в общей сложности 17 процедур ФУЗ без побочных эффектов и ухудшения когнитивных или неврологических функций. Закрытие ГЭБ отмечалось через 24 ч [52].

Ни одно из этих исследований не показало значительного улучшения когнитивных функций, в связи с чем продолжается изучение эффективности применения ФУЗ у пациентов с БА и проводится оценка влияния ФУЗ на когнитивный статус больных и патологическое отложение Аβ. Так P. D'Haese и соавт. [53] в 2020 г. продемонстрировали влияние ФУЗ-опосредованного открытия ГЭБ на бляшки Аβ. Шесть пациентов с БА прошли ПЭТ-сканирование с ^{18}F-флорбетабеном в начале исследования и через 1 нед после завершения третьего курса ФУЗ (интервал 60 дней). Анализ результатов ПЭТ (сравнение гиппокампа и энторинальной коры в обработанных и необработанных ФУЗ полушариях) выявил снижение связывания ^{18}F-флорбетабена. Снижение стандартных коэффициентов поглощения (SUVr) варьировало от 2,7 до 10%, в среднем 5,05±2,76%, что свидетельствует об уменьшении бляшек Аβ [53].

В открытом проспективном исследовании, проведенном в 2020 г. в Южной Корее (n=6), у пациентов с БА выполнялось ФУЗ-опосредованное открытие ГЭБ, направленное на двусторонние области лобных долей объемом >20 см^3. ФУЗ проводили дважды с интервалом в 3 мес. ФУЗ был нацелен на средний объем 21,1±2,7 см^3. По данным ПЭТ через 3 мес после проведения ФУЗ было показано снижение Аβ. Показатель нейропсихиатрического опросника (CGA-NPI) через 2 нед после второй процедуры значительно снизился по сравнению с исходным уровнем (2,2±3,0 балла против 8,6±6,0 балла, p=0,042), но восстановился через 3 мес (5,2±5,8 балла против 8,6±6,0 балла, p=0,89). При этом в исследовании не было изменений в показателях корейской версии MMSE и других комплексных нейропсихологических тестов (Seoul Neuropsychological Screening Battery, Digit span backward, the Boston Naming Test, the Rey–Osterrieth Complex Figure Test, Seoul Verbal Learning Test, the phonemic Controlled Oral Word Association Test (COWAT), semantic COWAT, the Stroop color reading test, Clinical Dementia Rating (CDR), CDR Sum of Boxes (CDR-SOB), Korean Instrumental Activities of Daily Living). Никаких побочных эффектов не наблюдалось. Исследование подтвердило, что повторное и обширное открытие ГЭБ в лобной доле безопасно для пациентов с БА. Очень важно, что в предыдущих исследованиях сообщалось о небольшом открытии (<3 см^3), в то время как в этой работе было подтверждено безопасное обширное открытие ГЭБ >20 см^3 [54]. Тем самым было продемонстрировано, что простое открытие ГЭБ даже без какого-либо дополнительного антиамилоидного лечения способно влиять на клиренс Аβ. Вероятно, это может быть связано с эндогенными антителами, способными проникать в паренхиму головного мозга и воздействовать на бляшки Аβ.

Кроме того, в настоящее время проводятся или завершены несколько других клинических исследований: NCT03119961 (Франция, BOREAL1, открытое моноцентровое исследование, в котором оценивается безопасность ФУЗ-опосредованного открытия ГЭБ с помощью имплантируемого медицинского устройства SONOCLOUD у пациентов с БА легкой степени тяжести) и NCT04118764 (США, исследование, направленное на оценку безопасности и осуществимости ФУЗ-опосредованного открытия ГЭБ у пациентов с БА с использованием одноэлементного датчика с нейронавигационным наведением, а также на оценку изменений уровня Аβ в обработанных областях мозга на фоне применения ФУЗ и его потенциальное влияние на когнитивные функции пациентов с БА) [54, 55].

Y. Meng и соавт. [56] показали влияние ФУЗ на функциональную коннективность. В исследовании были проанализированы изменения в двусторонних лобно-теменных сетях на функциональной МРТ головного мозга в состоянии покоя у 5 пациентов после открытия ГЭБ в области правой лобной доли. Было обнаружено временное снижение функциональных связей только в ипсилатеральной лобно-теменной сети, которое восстановилось на следующий день. Кроме того, сравнение исходного уровня с 3-м месяцем не выявило каких-либо существенных отличий у пациентов с БА от контрольной группы [56].

Интересные данные представляют о том, что положительное влияние ФУЗ на когнитивные функции и улучшение церебрального метаболизма могут регистрироваться даже при воздействии ФУЗ без открытия ГЭБ. Так, в пилотном исследовании, проведенном в Южной Корее и опубликованном в 2021 г., было показано влияние ФУЗ низкой интенсивности на скорость церебрального регионального метаболизма глюкозы и когнитивные функции у пациентов с БА. Четырем пациентам с БА (средний возраст 78,8±3,3 года; 3 женщины) было проведено воздействие ФУЗ на область правого гиппокампа сразу после внутривенной инъекции ультразвукового контрастного вещества в виде микропузырьков. Использовали ФУЗ низкой интенсивности при уровне давления ниже порога открытия ГЭБ. Как и ожидалось, не было показано признаков активного открытия ГЭБ по данным динамической МРТ с контрастным усилением в режиме Т1. Региональная скорость церебрального метаболизма глюкозы увеличилась после воздействия ФУЗ в верхней лобной (p<0,001), средней поясной (p<0,001) и веретенообразной (p=0,001) извилинах. Пациенты продемонстрировали легкое улучшение когнитивных показателей: памяти, исполнительных функций и данных интегративной оценки когнитивного статуса после проведения ФУЗ. О нежелательных явлениях не сообщалось как после процедуры, так и через 1 год после ее проведения [57].

Основным недостатком проведенных исследований является малый объем выборок, что не позволяет обобщить полученные результаты. В связи с этим требуются дальнейшие исследования на более крупных выборках. Кроме того, эффективность открытия ГЭБ с помощью ФУЗ зависит от ряда процедурных и технических переменных. Определение оптимальной мощности с помощью линейного теста является первым шагом к достижению равномерного открытия ГЭБ. Другие факторы включают размер и дозу микропузырьков, объем и тип целевой ткани, координацию между обработкой ультразвуком и инъекцией микропузырьков [51].

Предполагается, что контроль пространственного положения целевой области, обеспечиваемый визуализацией в реальном времени с субмиллиметровым разрешением, позволит открыть ГЭБ в областях со сложной анатомией, таких как гиппокамп и другие корковые и подкорковые структуры. Эти первые данные, полученные среди пациентов с БА, имеют значение для разработки ФУЗ в качестве платформы для доставки лекарств в патологически измененные ткани головного мозга и использования для неинвазивной нейромодуляции.

Заключение

Исследования последнего десятилетия выявили большой потенциал ФУЗ. В отличие от других методов, ФУЗ-опосредованное открытие ГЭБ является одновременно неинвазивным и целенаправленным. Локальное воздействие в сочетании с циркуляцией внутривенно вводимых микропузырьков инициирует биологические эффекты, ограниченные только стенками сосудов и наблюдающиеся только в целевой области мозга. Неинвазивное открытие ГЭБ отдельно или в сочетании с терапевтическими средствами может быть потенциальным методом лечения пациентов с БА.

Исследования на животных моделях показали многообещающие результаты в отношении уменьшения выраженности такой патологии, как БА, в то время как сообщения о применении ФУЗ у людей немногочисленны и требуют проведения более крупных исследований. Проведенные исследования у пациентов с БА продемонстрировали безопасность и обратимость открытия ГЭБ. В связи с этим подтверждается актуальность дальнейшего изучения ФУЗ в качестве новой стратегии лечения пациентов с БА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):52.
Koberskai NN. Bolezn Alzheimera. *Nevrologia. Neiropsihiatria, psihosomatica*. 2019;11(35):52. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60
2. Боголепова А.Н., Журавлева А.Н., Махнович Е.В. Перспективы диагностики болезни Альцгеймера с использованием оптической когерентной томографии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):112-117.
Bogolepova AN, Zhuravleva AN, Makhnovich EV. Perspectives of the diagnosis of Alzheimer's disease using optic coherent tomography. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(9):112-117. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201711791112-117
3. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and future treatments in Alzheimer disease: an update. *Journal of central nervous system disease*. 2020;12:1179573520907397.
https://doi.org/10.1177/1179573520907397
4. Боголепова А.Н. Современный взгляд на возможности профилактики деменции. *Медицинский совет*. 2019;(18):48-54.
Bogolepova AN. A contemporary view of the possibilities of preventing dementia. *Medicinskij sovet*. 2019;(18):48-54. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-52-58
5. Vassar R, Citron M. Abeta-generating enzymes: recent advances in beta- and gamma-secretase research. *Neuron*. 2000;27(3):419-422.
https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00051-9.
6. Пилипович А.А., Данилов А.Б. Новые стратегии диагностики и лечения болезни Альцгеймера: моноклональные антитела к бета-амилоиду. *Медицинский алфавит*. 2019;1(2):35-42.
Pilipovich AA, Danilov AB. New strategies for diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: monoclonal antibodies to beta-amyloid. *Medical alphabet*. 2019;1(2):35-42. (In Russ.).
https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-2(377)-35-42
7. Wolf S, Seehaus B, Minol K, Gassen HG. The blood-brain barrier: a specialty of cerebral microcirculation systems. *Die Naturwissenschaften*. 1996;83(7):302-311.
8. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(3):133-150.
https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188
9. Nelson AR, Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):887-900.
https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.12.016
10. Montagne A, Zhao Z, Zlokovic BV. Alzheimer's disease: A matter of blood-brain barrier dysfunction? *J Exp Med*. 2017;214(11):3151-3169.
https://doi.org/10.1084/jem.20171406
11. Jordão JF, Thévenot E, Markham-Coultes K, et al. Amyloid-β plaque reduction, endogenous antibody delivery and glial activation by brain-targeted, transcranial focused ultrasound. *Exp Neurol*. 2013;248:16-29.
https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.05.008
12. Bien-Ly N, Boswell CA, Jeet S, et al. Lack of Widespread BBB Disruption in Alzheimer's Disease Models: Focus on Therapeutic Antibodies. *Neuron*. 2015;88(2):289-297.
https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.036
13. Souza RM, da Silva ICS, Delgado ABT, et al. Focused ultrasound and Alzheimer's disease A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2018;12(4):353-359.
https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-040003
14. Зинченко Е.М., Климова М.М., Широков А.А., и др. Изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера при развитии болезни Альцгеймера у мышей. *Известия Саратовского университета. Серия Химия. Биология. Экология*. 2019;19(4):427-439.
Zinchenco EM, Klimova MM, Shirocova AA, et al. Izmenenia pronizaemosti gematoinzefalichescogo bariera pri razvitii bolezni Alzheimera. *Izvestia Saratovscogo Yniversiteta. NoSeria Himii. Biologii. Icologii*. 2019;19(4):427-439. (In Russ.).
https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-4-427-439
15. Izadifar Z, Babyn P, Chapman D. Mechanical and biological effects of ultrasound: A review of present knowledge. *Ultrasound in medicine & biology*. 2017;43(6):1085-1104.
https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.023
16. O'Brien W. Ultrasound-biophysics mechanisms. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2007;93:212-255.
https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.010
17. Clement GT, White J, Hynynen K. Investigation of a large-area phased array for focused ultrasound surgery through the skull. *Physics in Medicine & Biology*. 2000;45(4):1071.
18. Тюрников В.М., Гуща А.О. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в функциональной нейрохирургии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*.2016;10(4):52-57.
Tyrnicov VM, Gysha AO. Visocointensivnie focusirovannii yltrazvuk v funczionalnoi neurohirurgii. *Anali klinichescoi b experementalnoi nevrologii*. 2016;10(4):52-57. (In Russ.).
19. Галкин М.В. Применение транскраниального фокусированного ультразвука в лечении патологии ЦНС. *Журнал Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2016;80(2):108-118.
Galkin MV. The use of transcranial focused ultrasound in CNS diseases. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2016;80(2):108-118. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/neiro2016802108-118
20. Холявин А.И. Технические, клинические и экономические аспекты лечебного транскраниального фокусированного ультразвука. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2019;1:17-24.
Holyavin AI. Tekhnicheskie, klinicheskie i ekonomicheskie aspekty lechebnogo transkranial'nogo fokusirovannogo ul'trazvuka. *Byulleten' Nacional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstrojstv dvizhenij*. 2019;1:17-24. (In Russ.).
21. Chang WS, Jung HH, Kweon EJ, et al. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(3):257-264.
https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307642
22. Gasca-Salas C, Fernández-Rodríguez B, Pineda-Pardo JA, et al. Blood-brain barrier opening with focused ultrasound in Parkinson's disease dementia. *Nature communications*. 2021;12(1):1-7.
https://doi.org/10.1038/s41467-021-21022-9
23. Jung NY, Park CK, Chang WS, et al. Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurosurgical Focus*. 2018;44(2):E8.
https://doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17625

24. Schreglmann SR, Bauer R, Hägele-Link S, et al. Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound. *Neurology.* 2017;88(14):1329-1333. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003795
25. Todd N, McDannold N, Borsook D. Targeted manipulation of pain neural networks: The potential of focused ultrasound for treatment of chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;115:238-250. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.007
26. Germann J, Elias GJB, Neudorfer C, et al. Potential optimization of focused ultrasound capsulotomy for obsessive compulsive disorder. *Brain.* 2021;144(11):3529-3540. https://doi.org/10.1093/brain/awab232
27. Jung HH, Chang WS, Rachmilevitch I, et al. Different magnetic resonance imaging patterns after transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound of the ventral intermediate nucleus of the thalamus and anterior limb of the internal capsule in patients with essential tremor or obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg.* 2015;122(1):162-168. https://doi.org/10.3171/2014.8.JNS132603
28. Medel R, Monteith S, Elias WJ, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. Review of current and future applications. *Neurosurg.* 2012;71(4):755-763. https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182672ac9
29. Burgess A, Hynynen K. Noninvasive and Targeted Drug Delivery to the Brain Using Focused Ultrasound. *ACS Chem Neurosci.* 2013;4(4):519-526. https://doi.org/10.1021/cn300191b
30. Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N, Jolesz FA. Noninvasive MR Imaging-guided Focal Opening of the Blood-Brain Barrier in Rabbits. *Radiology.* 2001;220(3):640-646. https://doi.org/10.1148/radiol.2202001804
31. Sheikov N, McDannold N, Vykhodtseva N, et al. Cellular mechanisms of the blood-brain barrier opening induced by ultrasound in presence of microbubbles. *Ultrasound in medicine & biology.* 2004;30:979-989. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2004.04.010
32. Kim H, Taghados SJ, Fischer K, et al. Noninvasive transcranial stimulation of rat abducens nerve by focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:1568-1575. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.04.023
33. Lee YF, Lin CC, Cheng JS, Chen GS. High-intensity focused ultrasound attenuates neural responses of sciatic nerves isolated from normal or neuropathic rats. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41:132-142. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.08.014
34. Krasovitski B, Frenkel V, Shoham S, Kimmel E. Intramembrane cavitation as a unifying mechanism for ultrasound-induced bioeffects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:3258-3263. https://doi.org/10.1073/pnas.1015771108
35. Bystritsky A, Korb AS. A review of low-intensity transcranial focused ultrasound for clinical applications. *Current Behavioral Neuroscience Reports.* 2015;2(2):60-66. https://doi.org/10.1007/s40473-015-0039-0
36. Min BK, Yang PS, Bohlke M, et al. Focused ultrasound modulates the level of cortical neurotransmitters: potential as a new functional brain mapping technique. *Int J Imaging Syst Technol.* 2011;21:232-240. https://doi.org/10.1002/ima.20284
37. Burgess A, Dubey S, Yeung S, et al. Alzheimer disease in a mouse model: MR imaging-guided focused ultrasound targeted to the hippocampus opens the blood-brain barrier and improves pathologic abnormalities and behavior. *Radiology.* 2014;273(3):736-745. https://doi.org/10.1148/radiol.14140245
38. Kobus T, Vykhodtseva N, Pilatou M, et al. Safety Validation of Repeated Blood-Brain Barrier Disruption Using Focused Ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42(2):481-492. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.009
39. Hsu PH, Lin YT, Chung YH, et al. Focused Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening Enhances GSK-3 Inhibitor Delivery for Amyloid-Beta Plaque Reduction. *Sci Rep.* 2018;8(1):12882. https://doi.org/10.1038/s41598-018-31071-8
40. Karakatsani ME, Kugelman T, Ji R, et al. Unilateral Focused Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening Reduces Phosphorylated Tau from The rTg4510 Mouse Model. *Theranostics.* 2019;9(18):5396-5411. https://doi.org/10.7150/thno.28717
41. Nisbet RM, Van der Jeugd A, Leinenga G, et al. Combined effects of scanning ultrasound and a tau-specific single chain antibody in a tau transgenic mouse model. *Brain.* 2017;140(5):1220-1230. https://doi.org/10.1093/brain/awx052
42. Jordão JF, Ayala-Grosso CA, Markham K, et al. Antibodies targeted to the brain with image-guided focused ultrasound reduces amyloid-beta plaque load in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2010;5(5):e10549. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010549
43. Leinenga G, Götz J. Scanning ultrasound removes amyloid-β and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci Transl Med.* 2015;7(278):278-233. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa2512
44. Shin J, Kong C, Lee J, et al. Focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening improves adult hippocampal neurogenesis and cognitive function in a cholinergic degeneration dementia rat model. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):110. https://doi.org/10.1186/s13195-019-0569-x
45. Alecou T, Giannakou M, Damianou C. Amyloid β Plaque Reduction with Antibodies Crossing the Blood-Brain Barrier, Which Was Opened in 3 Sessions of Focused Ultrasound in a Rabbit Model. *J Ultrasound Med.* 2017;36(11):2257-2270. https://doi.org/10.1002/jum.14256
46. O'Reilly MA, Jones RM, Barrett E, et al. Investigation of the Safety of Focused Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening in a Natural Canine Model of Aging. *Theranostics.* 2017;7(14):3573. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3
47. Eguchi K, Shindo T, Ito K, et al. Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia — Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase. *Brain Stimul.* 2018 Sep-Oct;11(5):959-973. https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.012
48. Luo K, Wang Y, Chen WS, et al. Treatment Combining Focused Ultrasound with Gastrodin Alleviates Memory Deficit and Neuropathology in an Alzheimer's Disease-Like Experimental Mouse Model. *Neural Plast.* 2022;2022:5241449. https://doi.org/10.1155/2022/5241449
49. Mi X, Du H, Guo X, et al. Asparagine endopeptidase-targeted Ultrasound-responsive Nanobubbles Alleviate Tau Cleavage and Amyloid-β Deposition in an Alzheimer's Disease Model. *Acta Biomater.* 2022;1742-7061(22):00030-7. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.01.023
50. Poon CT, Shah K, Lin C, et al. Time course of focused ultrasound effects on β-amyloid plaque pathology in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2018;8(1):14061. https://doi.org/10.1038/s41598-018-32250-3
51. Lipsman N, Meng Y, Bethune AJ, et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat Commun.* 2018;9(1):2336. https://doi.org/10.1038/s41467-018-04529-6
52. Rezai AR, Ranjan M, D'Haese PF, et al. Noninvasive hippocampal blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease with focused ultrasound. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(17):9180-9182. https://doi.org/10.1073/pnas.2002571117
53. D'Haese PF, Ranjan M, Song A, et al. β-Amyloid Plaque Reduction in the Hippocampus After Focused Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening in Alzheimer's Disease. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:593672. https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.593672
54. Park SH, Baik K, Jeon S, et al. Extensive frontal focused ultrasound mediated blood-brain barrier opening for the treatment of Alzheimer's disease: a proof-of-concept study. *Transl Neurodegener.* 2021;10(1):44. https://doi.org/10.1186/s40035-021-00269-8
55. Keep RF, Jones HC, Drewes LR. Progress in brain barriers and brain fluid research in 2017. *Fluids Barriers CNS.* 2018;15(1):6. https://doi.org/10.1186/s40035-021-00269-8
56. Meng Y, MacIntosh BJ, Shirzadi Z, et al. Resting state functional connectivity changes after MR-guided focused ultrasound mediated blood-brain barrier opening in patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2019;200:275-280. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.060
57. Jeong H, Im JJ, Park JS, et al. A pilot clinical study of low-intensity transcranial focused ultrasound in Alzheimer's disease. *Ultrasonography.* 2021 Oct;40(4):512-519. https://doi.org/10.14366/usg.20138

Поступила 19.04.2022
Received 19.04.2022
Принята к печати 20.04.2022
Accepted 20.04.2022