



Є.В. РУДЕНКО, С.М. ШОЛОМОН

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Перспективи застосування генної терапії та нанотехнологій для лікування нейродегенеративних захворювань

У літературному огляді робиться спроба систематизації наукової літератури щодо можливих перспектив застосування генної терапії та нанотехнологій для лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона і хвороба Гантингтона. Коротко описуються ймовірні етіологія та патогенез наведених захворювань, наводяться приклади можливих генів-мішеней для проведення терапевтичного втручання. Перелічуються недоліки традиційних стратегій лікування нейродегенеративних захворювань, включаючи типові перешкоди, пов'язані зі шляхами доставки лікарських засобів, подоланням гематоенцефалічного бар'єра, токсичністю тощо. Описуються перспективи застосування нанотехнологій як технічних засобів для модифікації різних структур на молекулярному рівні для отримання бажаних характеристик. Зокрема, нанотехнології описуються як засоби, що потенційно здатні допомагати у діагностиці та лікуванні нейродегенеративних захворювань, полегшувати доставку ліків у ЦНС, підвищувати їхню ефективність тощо. Розглядається можливість використання наноконструкцій, виготовлених із застосуванням різних сучасних технологій, серед яких на особливу увагу заслуговують металеві, неорганічні, полімерні, ліпідні наночастинки тощо. Також описуються перспективи застосування генної терапії, її потенціал до лікування розладів нервової системи шляхом доставки генетичного матеріалу для виробництва молекул з терапевтичною дією. У контексті генної терапії робиться особливий акцент на технології CRISPR/Cas9, що була запроваджена для редагування генів в еукаріотичних клітинах та є економічно ефективним і перспективним методом. Таким чином, цей літературний огляд зосереджений на застосуванні нанотехнологій та генної терапії для лікування нейродегенеративних захворювань.

Ключові слова: генна терапія, нейродегенеративні захворювання, неврологічні захворювання, нанотехнології, нанотехнології в неврології, генна терапія в неврології, хвороба Гантингтона, хвороба Альцгеймера, нанотерапія, хвороба Паркінсона.

Розлади центральної нервової системи (ЦНС), особливо нейродегенеративні захворювання, пов'язані зі значними економічними витратами. Вони є однією з основних причин інвалідності та смертності населення. Незважаючи на те, що за останніх кілька десятиліть запропоновано різні стратегії лікування нейродегенеративних захворювань, їхня терапевтична ефективність доведена недостатньо. Велика кількість препаратів мають

недоліки, пов'язані зі шляхами їхньої доставки і токсичною дією. Так, гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), захищаючи ЦНС від дії шкідливих речовин, ускладнює доставку засобів для лікування таких нейродегенеративних захворювань, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Гантингтона тощо. Протягом багатьох років дослідники намагалися створити препарати, які б могли подолати ГЕБ, потрапити в певну ділянку головного мозку та мали невелику кількість побічних ефектів. Останніми роками нанотехнології стали важливими засобами для модифікації різних структур на

Стаття надійшла до редакції 4 жовтня 2023 р.

молекулярному рівні для отримання бажаних характеристик. Техніка виявилася корисною для діагностики та лікування захворювань нервової системи, дає змогу доставляти препарати в ЦНС і підвищувати їхню ефективність. Установлено також, що генна терапія є перспективною щодо полегшення симптомів, сповільнення швидкості прогресування нейродегенеративних захворювань. Лікування хвороби за допомогою видалення, інактивації або редагування дефектних генів, а також доставки генетичного матеріалу для виробництва молекул із терапевтичною дією є перспективним як новий підхід до терапії розладів нервової системи.

Мета роботи — систематизувати дані літератури щодо можливості застосування генної терапії та нанотехнологій для лікування нейродегенеративних захворювань.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел за період із 1997 до 2023 р. Для пошуку використано бази даних PubMed та Google Scholar. Пошук здійснено за ключовими словами «gene therapy neurodegenerative disease», «gene therapy neurological disorders», «nanotechnology in neuroscience», «nanotechnology in neurology», «gene therapy for Parkinson's disease», «gene therapy for Huntington's disease», «gene therapy Alzheimer's disease», «nanotherapyforalzheimer», «nanotechnologyinHuntington's disease», «nanotechnology in Parkinson's disease», «nanotherapy in neurology». Проаналізовано джерела, написані переважно англійською мовою. В аналіз залучено 117 джерел.

Результати

Найпоширенішими нейродегенеративними захворюваннями у світі є хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона, але для обох захворювань відсутні оптимальні методи лікування та чітке розуміння їхньої етіології [60]. Неповне розуміння їхніх механізмів на клітинному рівні є основною перешкодою для розробки терапії. У більшості випадків прогресування зазначених захворювань призводить до летального наслідку [46]. Припускають, що нанотехнології та методи генної терапії є перспективними для їхнього лікування.

Хвороба Альцгеймера. Серед нейродегенеративних захворювань найбільш поширеною формою деменції є хвороба Альцгеймера, що характеризується позаклітинним відкладенням А β -білка (amyloid- β peptide) і внутрішньоклітинним накопиченням тау-білка [16, 40, 73, 74]. Змінений протеоліз білка-попередника амілоїду призводить до утворення агрегатів А β -білка та нерозчинних фібрил, які переривають синаптичну передачу сигналів, що спричиняє нейротоксичність, нейродегенерацію та деменцію [4]. Цей каскад реакцій призводить до гіперфосфорилування тау-білка, утворення внутрішньоклітинних нейрофібрилярних

клубків, що спричиняє зміни в нейроцитоскелеті в пацієнтів із хворобою Альцгеймера [88]. Унаслідок зниження захоплення холіну та виділення ацетилхоліну (АХ) виникають порушення пам'яті та дефект пізнавальних функцій [72].

Нині лише п'ять препаратів офіційно схвалено FDA для лікування хвороби Альцгеймера (такрин, донепезил, ривастигмін, галантамін і мемантин), які можуть затримати початок або уповільнити прогресування хвороби Альцгеймера через модуляцію холінергічного рівня, агрегатів β -амілоїду і тау-білка [71]. Сучасні оральні форми цих препаратів вводять у вищих дозах, щоб значна кількість могла потрапити в мозок після проходження фізичних і метаболічних бар'єрів. Ефективність лікарських засобів обмежена через утруднене проникнення лікарських засобів крізь ГЕБ, надмірну продукцію факторів запалення та низький кліренс А β -білка. Традиційне введення зазначених препаратів пов'язане з побічними ефектами та коротким періодом напіввиведення [75].

Отже, деменція при хворобі Альцгеймера спричинена втратою холінергічних нейронів, агрегацією β -амілоїдних білків і накопиченням клубків фосфорильованого тау-білка [116]. Існуючі методи лікування або неефективні, або надто тривалі [60]. Є потреба в короткостроковій терапії. Перспективними в цьому плані є методи генної інженерії з використанням системи CRISPR/Cas9, що ґрунтується на редагуванні генів для модифікації геному та складається з двох компонентів [60]. Одним із компонентів є РНК, спрямована на потрібний ген-мішень, другим — Cas9, який розщеплює двоспіральну ДНК завдяки ендонуклеазній властивості. Деякі дослідження показали, що інтеграція sgRNA (single guide RNA) до нанокомплексів CRISPR-касети може забезпечити вплив на специфічні генні-мішені [60]. Оскільки білок BACE1 (β -секретаза) відповідає за продукцію β -амілоїду, він також може бути потенційною мішенню при редагуванні геному [77]. У синтезі амілоїду, що спричиняє хворобу Альцгеймера, бере участь фермент γ -секретаза. Є дані, що зменшення вмісту γ -секретази сприяє зниженню синтезу β -амілоїдних білків [34]. Вивчаючи потенційну терапевтичну роль γ -секретази, дослідники модифікували білок-попередник амілоїду (APP) за допомогою CRISPR, таким чином відтворивши ген APP^{swe}, що синтезується внаслідок мутації у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, та встановили, що кількість патогенного β -амілоїду зменшувалася внаслідок його руйнування за допомогою CRISPR/Cas9 зі *Streptococcus pyogenes*. Підтверджено можливість застосування цього методу для терапії хвороби Альцгеймера [32].

Хвороба Альцгеймера може бути спричинена точковою мутацією або делеціями в генах, відповідальних за синтез APP, *PSEN1* і *PSEN2* [76]. У літературі наявні докази того, що майже 310 мутацій у гені *PSEN1* і місенс-мутація в гені *PSEN2* пов'язані

з патогенезом хвороби Альцгеймера [60]. *PSEN1* та *PSEN2* — субодиниці γ -секретаз, тому їх можна націлити на зменшення продукції β -амілоїду [6]. Якщо два зазначених гени можна буде модифікувати системою CRISPR/Cas9, це стане проривом у генній терапії хвороби Альцгеймера. Технологію CRISPR/Cas9, яка має потенціал щодо редагування геному, можна застосувати за допомогою систем доставки (вірусних і невірусних векторів). Застосування вірусних векторів видається перспективним, але за умови, що вони матимуть високу здатність до інфікування та інтегруватимуться в геном господаря [10, 103]. З іншого боку, невірусні вектори забезпечують безпечну, економічну і гнучку доставку [99].

Створено широкий спектр перспективних наноконструкцій для лікування хвороби Альцгеймера. Ліпосоми та вкриті поліетиленгліколем з полімолочною кислотою наночастинки — найбільш використовувані наночастинки через відсутність токсичності, низьку імуногенність і здатність до біодеградації [54, 67]. Ліпосоми, кон'юговані з похідними куркуміну, виявили високу спорідненість до фібрил $A\beta$ -білка *in vitro* [29]. Крім того, повідомлено про синтез ліпосом, що містять фосфатидинову кислоту або кардіоліпін, для інгібування утворення $A\beta$ -білка [63]. Хіральні наночастинки селеніду заліза і міді (D-FexCu₂Se) під впливом світла демонстрували агрегацію $A\beta$ -білка та дезагрегацію фібрил, що сприяло значному відновленню когнітивних здібностей у тваринній моделі хвороби Альцгеймера [113]. Агрегація $A\beta$ -білка за допомогою наночастинок, укритих кополімером лактиду та гліколіду і кон'югованих із білком, що зв'язує вітамін D, дала змогу зменшити нейрозапалення, втрату нейронів і когнітивну дисфункцію у тваринній моделі хвороби Альцгеймера [42]. В одному дослідженні вивчали ефект куркуміну щодо $A\beta$ -індукованих когнітивних порушень з використанням нанокапсул із ліпідною серцевиною, що містили куркумін [38]. Уведення наноконструкції з куркуміном було ефективним щодо запобігання поведінковим порушенням, нейрозапаленню, гіперфосфорилуванню тау-білка в щурів, тобто відіграло нейропротекторну роль. Наночастинки з гідридом паладію розроблено для підвищення корисного навантаження водню, який ефективно споживав цитотоксичний гідроксид та був здатний відновити мітохондріальну функцію, пригнічувати продукцію $A\beta$ -білка й усувати окисний стрес при введенні щурам [114]. Також повідомлялося, що наночастинки золота індукували цитопroteкцію у тваринній моделі хвороби Альцгеймера, сприяючи протизапальній відповіді та поліпшуючи антиоксидантний статус [26]. Показано, що наночастинки золота з поверхневим покриттям зменшують агрегацію $A\beta$ -білка, ефект залежить від діаметра та хімічного складу поверхні наночастинок [58]. Використання агентів, що хелатують, є ще одним можливим підходом до лікування хвороби

Альцгеймера [56]. Виявлено, що мікроемульсійні наночастинки, вивільнені хелатором пеніциламідом, можуть долати ГЕБ і розчиняти агрегати $A\beta$ -білка *in vitro* [15].

У багатьох дослідженнях хітозан та його похідні використовували в системах доставки при спробах лікування хвороби Альцгеймера [59]. Метою одного з таких досліджень було оцінити вплив комплексу наночастинок назальної форми галантаміну гідроброміду з хітозаном на перебіг хвороби Альцгеймера [33]. Комплексоутворення галантаміну гідроброміду з хітозаном не впливало негативно на фармакологічну дію галантаміну. У цієї сполуки відсутній токсичний ефект. Уведення цього комплексу сприяло значному зниженню рівня ацетилхолінестерази (AChE) у головному мозку щурів. Також наночастинки проникали в нейрони головного мозку [33]. Метою іншого дослідження було вплинути на перебіг хвороби Альцгеймера за допомогою наночастинок, здатних проникати крізь ГЕБ і впливати на $A\beta$ -білок. Ці наночастинки містили вкритий хітозаном кополімер лактиду та гліколіду, кон'югований з анти- $A\beta$ -антитілом. Хітозан підвищив здатність до диспергування у воді та стабільність наноносіїв [41].

Таким чином, наночастинки можна використовувати для ефективнішої доставки препаратів при хворобі Альцгеймера, для впливу на пептиди, зокрема $A\beta$ -білок.

Виразний дефіцит нейромедіатора АХ є ознакою хвороби Альцгеймера [68]. Через швидкий розпад у крові пряме введення вільного АХ для усунення дисбалансу АХ неефективне. Використано нанотехнології для доставки АХ у мозок. Виявлено, що АХ, який містився у вуглецевих нанотрубках, порівняно з введенням вільного АХ відновлював когнітивні функції до рівня, що передував хворобі Альцгеймера, у тваринній моделі [110].

Незважаючи на те, що $A\beta$ -білок є основною мішенню для лікування хвороби Альцгеймера, є сумніви щодо його впливу на патогенез хвороби. Запропоновано альтернативну гіпотезу, пов'язану з тау-білком [48]. Агрегати $A\beta$ -білка утворюються в результаті процесингу APP за допомогою β -секретаз і γ -секретаз Ae40 та Ae42. $A\beta$ -білки індукують утворення нейрофібрилярних клубків шляхом фосфорилування та ферментативного розщеплення тау-білка [23]. Патологія тау-білка також дерегулює функцію ядерно-порового комплексу, індукуючи нейротоксичність при хворобі Альцгеймера [109]. Отже, неправильні фолдинг тау-білка та його агрегація є однією з основних причин загибелі нейронів при хворобі Альцгеймера. Розробляються терапевтичні засоби на основі наночастинок, націлені проти агрегації тау-білка як основної мішені [71]. Наночастинки золота з фолієвою кислотою, а також золота із залізом продемонстрували здатність до зв'язування як із тубуліном, так і з тау-білком [27]. У деяких роботах повідомляється, що

блоковані білком металеві наночастинки здатні пригнічувати агрегацію тау-білка в моделях хвороби Альцгеймера. Продемонстровано, що блоковані білком сульфід кадмію та наночастинки оксиду заліза можуть ефективно інгібувати полімеризацію та фібрилізацію тау-білків (63 та 49 % відповідно) [93].

Показано, що GSK-3, серин/треонінові протеїнкінази беруть участь у виробленні Аβ-білка та гіперфосфорилуванні тау-білків, а отже, у прогресуванні хвороби Альцгеймера [81]. Є докази, що GSK-3 діє разом з білками гістаміндеацетилази (HDAC) для регулювання активності нейронів [5, 13]. Повідомлено, що інгібітори GSK-3 і HDAC ефективні для пригнічення виявів хвороби Альцгеймера [20, 31, 91].

Таким чином, терапевтичний підхід, спрямований на клітинні фактори синтезу Аβ-білка або пригнічення утворення нейрофібрилярних клубків, може позитивно вплинути на патогенез хвороби Альцгеймера в майбутньому.

Хвороба Паркінсона — це пов'язане з віком багатофакторне нейродегенеративне захворювання, що характеризується когнітивними та моторними порушеннями та посідає друге місце за поширеністю серед нейродегенеративних захворювань [10]. Хвороба Паркінсона асоціюється з накопиченням білка α -синуклеїну, наявністю цитоплазматичних включень (тілець Леві) і дегенерацією дофамінергічних нейронів у чорній субстанції, внаслідок чого знижується рівень дофаміну (ДА) у смугастому тілі [80]. Вважають, що хвороба Паркінсона не обмежується певною частиною мозку, а залучає інші ділянки мозку, нейромедіатори, такі як АХ та ДА, білкові агрегати, крім тілець Леві [45]. До виявів хвороби Паркінсона належать моторні (тремор, мовленнєві порушення, зміни навичок письма) і немоторні (когнітивні, поведінкові та вегетативні розлади) симптоми [68].

Досягнуто значного прогресу в лікуванні хвороби Паркінсона, але леводопа залишається найпотужнішим препаратом для контролю симптомів цієї хвороби. Доступні фармацевтичні препарати для лікування хвороби Паркінсона спрямовані на стимуляцію синтезу ДА. Також застосовують антидепресанти, засоби проти тремору та препарати для поліпшення когнітивних функцій [51]. Хоча хвороба Паркінсона є поширеним нейродегенеративним захворюванням, методи її лікування є лише симптоматичними. Доставка лікарських засобів у головний мозок перешкоджає ГЕБ, що ускладнює лікування хвороби [45]. Тому актуальним є пошук нових шляхів удосконалення систем доставки лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона.

Тілець Леві та α -синуклеїн є поширеними білками, які, імовірно, спричиняють прогресування хвороби Паркінсона. Ранні дослідження були зосереджені на гені SCNA, оскільки він кодує α -синуклеїн. Спробували розробити метод, який допоможе

аналізувати варіанти однонуклеотидного поліморфізму в гені SCNA та оцінити прогресування хвороби Паркінсона [60]. Пізніше потенційною мішенню вважали постійну дегенерацію дофамінергічних нейронів та їхню взаємодію з різними чинниками довкілля [60]. Інша група дослідників видалила місенс-мутацію A53T-SCNA, щоб запобігти надмірній експресії α -синуклеїну [111]. Вони дійшли висновку, що система CRISPR/Cas9 може бути потенційним терапевтичним засобом для лікування хвороби Паркінсона.

Деякі дослідження проведено з використанням системи CRISPR/Cas9 (FACE). Цю систему використали як технологію редагування генів, завдяки якій вдалося модифікувати специфічні варіанти генів, асоційованих із хворобою Паркінсона, в ізогенних клітинних лініях, що призвело до зниження експресії α -синуклеїну [92]. Багато дослідницьких груп використовували платформу iCRISPR, щоб спробувати реалізувати зазначений підхід у нейронах, отриманих від стовбурових клітин iPSC [37]. Останнім часом CRISPR найчастіше застосовують для перепрограмування фібробластів у нейрональних клітинах щурів. Ембріональні фібробласти перетворюються на нейрони за допомогою епігенетичної активації генів *Brn2*, *Ascl1* та *Myt1l* [8]. Цей підхід може потенційно сприяти клітинному перепрограмуванню без інтеграції плазмід у геном.

Інший прогрес, здійснений за допомогою CRISPR/Cas9, спостерігався в широкогеномному дослідженні, яке здатне оцінювати однонуклеотидний поліморфізм та ідентифікувати захворювання за допомогою методу секвенування в масштабі популяції [1]. У дослідженні використано індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC) фібробластів від хворих і здорових осіб, які диференціювали в нейрони. В осіб із хворобою Паркінсона гени редагували за допомогою CRISPR/Cas9 та порівнювали їх із такими здорових осіб. Автори дослідження дійшли висновку, що такий метод, з одного боку, може бути актуальним при вивченні аспектів розвитку нейродегенеративних захворювань, а з іншого — така зміна фенотипу в диференційованих клітинах у перспективі може бути корисною при пошуку нових терапевтичних засобів [36].

Недавно систему CRISPR/Cas9 було використано для редагування геному свині з метою моделювання хвороби Паркінсона за допомогою sgRNA, введених разом із пронуклеарними ембріонами свиней. Мішенню були гени *DJ-1* і *PINK1*. [106]. Наприкінці дослідження генномодифіковані 10-місячні поросята не демонстрували симптоми хвороби Паркінсона.

Велику увагу приділено використанню генної терапії, яка ефективно запобігає експресії α -синуклеїну в нейронах. У дослідженні використовували багатофункціональні магнітні наночастинки, що містили плазмідну iPHK, націлену на α -синуклеїн. Результати продемонстрували, що такі наночастинки

можуть забезпечити ефективне відновлення втрачених функцій у моделі хвороби Паркінсона [75].

Отже, в перспективі для лікування хвороби Паркінсона може бути використана генна терапія. Хоча звичайні системи для доставки генів мають вірусні вектори, вони зазвичай асоційовані з ризиком виникнення токсичності та імуногенності, тоді як нанотехнологічний підхід позбавлений цих недоліків [108]. Комплекси поліалкіленгліколевих наногелів і поліетиленіміну з олігонуклеотидами продемонстрували подолання ГЕБ *in vitro*, а також були здатні ефективніше доставляти олігонуклеотиди в головний мозок при внутрішньовенному введенні [104]. В іншому дослідженні на оксидопаміновій тваринній моделі хвороби Паркінсона активність ферменту смугастого тіла тирозингідроксилази відновлювалася після одноразового внутрішньовенного введення плазмід, що кодують тирозингідроксилазу, кон'югованих з антитілами до рецепторів трансферину та поліалкіленгліколевыми ліпосомами, що полегшило симптоми моторних порушень [115].

Отже, сучасні медикаментозні методи лікування хвороби Паркінсона не можуть призвести до повного одужання пацієнтів і не полегшують прогресування захворювання, а спрямовані на симптоматичний вплив. Крім того, нездатність доступних на фармацевтичному ринку лікарських засобів долати ГЕБ є проблемою в лікуванні хвороби Паркінсона. У перспективі цю проблему можна буде вирішити за допомогою нанотехнологічного підходу, оскільки він продемонстрував великий потенціал для поліпшення хворобливих станів, може сприяти регенерації пошкоджених нейронів, забезпечити нейропротекцію та полегшити доставку препаратів крізь ГЕБ [64, 94]. Для лікування хвороби Паркінсона розроблені різні наночастинки, серед яких варті уваги металеві, неорганічні, полімерні наночастинки та везикули на ліпідній основі [112].

Недавнє дослідження виявило, що α -синуклеїн у значній кількості експресується в плазмі та сироватці крові пацієнтів із хворобою Паркінсона порівняно зі здоровою популяцією, що дає змогу використовувати цей білок як індикатор для діагностики хвороби Паркінсона [12]. Повідомлено, що лікування магнітними наночастинками з оксидом заліза, що містять націлені на α -синуклеїн короткі інтерферуючі РНК, може поліпшити моторну дисфункцію в щурів зі змодельованою хворобою Паркінсона шляхом усунення опосередкованого α -синуклеїном підвищення рівня маркерів апоптозу [75]. Інше дослідження показало, що навантажені мікроРНК-124 полімерні наночастинки ефективні для відновлення моторних порушень і полегшення симптомів хвороби Паркінсона [86]. Наночастинки оксиду церію також можуть знижувати рівень активних форм кисню на тваринній моделі хвороби Паркінсона [50].

Для лікування змодельованої за допомогою лужного резерпіну хвороби Паркінсона в щурів використовували наночастинки, які містили золото, що значно полегшило вияви поведінкових розладів та поліпшило антиоксидантний статус і здатність нейронів до збереження [18]. Крім того, лікування нанодофаміновими препаратами тваринної моделі хвороби Паркінсона також полегшило моторні порушення та мало низький ризик розвитку токсичності порівняно з леводопою [105]. Полідопамінові наночастинки, навантажені метформіном, сприяють протизапальним, антиапоптичним і антиоксидантним ефектам, пов'язаним з протеолізом фосфорильованого α -синуклеїну pS129, через націлювання на енхансер гомолога 2 zeste [87]. Іншими наносистемами, які мають значний потенціал у лікуванні хвороби Паркінсона шляхом регуляції окисного стресу та запалення, є наночастинки селегіліну, модифіковані наночастинки борнеолу з лактоферіном, наночастинки церію тощо [35, 96, 100].

У недавньому дослідженні використали наночастинки хітозану для доставки праміпексолу дигідрохлориду при хворобі Паркінсона інтраназальним шляхом. Наночастинки хітозану, кон'юговані з праміпексолу дигідрохлоридом, поліпшили антиоксидантний статус шляхом посилення функцій супероксиддисмутази та каталази, а також підвищили рівень ДА в головному мозку. Таким чином, інтраназальна доставка праміпексолу за допомогою наночастинок хітозану є потенційно ефективним засобом при хворобі Паркінсона [82].

Селегіліну гідрохлорид піддається інтенсивному метаболізму першого проходження, що призводить до зниження його біодоступності. Щоб вирішити цю проблему, проведено дослідження наночастинок хітозану, наповнених селегіліном [84]. Такі наночастинки полегшували вияви каталепсії та акінезії, зменшували перекисне окиснення ліпідів і рівень нітритів, підвищували вміст глутатіону й каталази. Автори дослідження дійшли висновку, що наночастинки хітозану є потенційною неінвазивною системою доставки селегіліну гідрохлориду інтраназальним шляхом. Ротиготин, який є агоністом ДА, також виявився корисним для лікування хвороби Паркінсона. Для доставки ротиготину інтраназальним шляхом використали наночастинки хітозану. Досліджено здатність до його захоплення нейронами, нейропротекторний і антиоксидантний вплив ротиготину. Дія цього наноконструкту сприяла поліпшенню каталепсії та акінезії [89].

Сучасні стратегії лікування хвороби Паркінсона спрямовані на підвищення рівня ДА за допомогою його попередника, який перетворюється на ДА в головному мозку [97]. Унаслідок поєднання полімерних каркасів і нанотехнологій поліпшилася доставка ДА до спинномозкової рідини щурів з інтракраніального нанотехнологічного каркаса. За допомогою цього пристрою забезпечена збільшена і тривала доставка ДА за меншої кількості

побічних ефектів порівняно з пероральним введенням леводопи [79]. Повідомлено, що біосумісна карбоксильована вуглецева нанотрубка поліпшує замісну дофамінову терапію хвороби Паркінсона завдяки збільшенню надходження речовини в мозок і зменшенню кількості побічних ефектів [112]. В іншому дослідженні поліалкіленгліколеві наночастинки кополімеру молочної та гліколевої кислот використовували як носій для доставки селективного інгібітора моноаміноксидази В (ІМАО-В), щоб збільшити його поглинання клітинами [25]. Також продемонстрована оборотна модуляція електричної активності нейронів і кардіоміоцитів з використанням полідопамінових наночастинок, які мають добру біосумісність та є біорозкладними, що робить їх потенційними кандидатами для лікування хвороби Паркінсона як *in vitro*, так і *in vivo* [28]. Недавно створено виповнену ДА наносистему з альбуміну й кополімеру молочної та гліколевої кислот, яка перетинала ГЕБ у щурів зі змодельованою хворобою Паркінсона, поповнюючи вміст ДА в нігостріарному шляху, що сприяло значному поліпшенню моторних функцій [66]. У іншому дослідженні підтверджено, що полі(бутил)ціаноакрилатні наночастинки разом з фактором росту нервів (NGF) і леводопа, інкапсульована в наночастинки, можуть долати ГЕБ і полегшувати основні симптоми хвороби Паркінсона [49, 65].

Показано, що порушення передачі нервових сигналів фізіологічного α -синуклеїну, яке може бути спричинене його аномальним накопиченням, провокує зміни в процесі вивільнення ДА, що може порушити автофаго-лізосомні функції та убіквітин-протеасомну систему, утворюючи хибне коло [2]. Такі наночастинки, як метали (золото, залізо), оксиди металів (діоксид церію, діоксид титану, оксид цинку тощо), вуглець (графен, фулеренол), полімери (дендримери), біомолекули (на основі білка) та ліпіди (детергент, фосфоліпід), були протестовані щодо здатності впливати на процес утворення фібрил α -синуклеїну [17].

Технології лікування хвороби Паркінсона нині націлені на візуальні дослідження накопичення галату епігалокатехіну (EGCG) у дофамінергічних нейронах. Розроблено наночастинки EGCG, які можна відстежити. Їх було введено внутрішньовенно щурам із надмірною експресією α -синуклеїну. Установлено, що агрегація α -синуклеїну була значно пригнічена, а кількість дофамінергічних нейронів — значно збільшена порівняно з дикими тваринами. Припускають, що ця технологія матиме терапевтичне застосування для лікування хвороби Паркінсона [53].

Повідомлено, що вітамін K_1 за наявності одно- і двостінних вуглецевих нанотрубок зменшив накопичення α -синуклеїну [69]. Є дані, що цитотоксичність α -синуклеїну при використанні вітаміну K_1 за допомогою одностінних вуглецевих нанотрубок менша, ніж за відсутності цього вітаміну [69]. Розроблено

терапевтичні підходи, націлені як на агрегацію α -синуклеїну, так і на активацію мікроглії, зокрема використання антиоксидантних наночастинок для інгібування фібрилізації α -синуклеїну і зменшення агрегації та активації мікроглії. Унаслідок сильного інгібувального ефекту на фібрилізацію α -синуклеїну вона значно зменшувалася *in vitro* порівняно з контрольною групою. Терапевтична дія наночастинок також знизила секрецію *in vitro* прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- α та інтерлейкіну-6), продукцію оксиду азоту й активних форм кисню, індуковану α -синуклеїном [117].

Отже, нанотехнології мають великий потенціал у лікуванні хвороби Паркінсона через їхню роль у регуляції запалення, окисного стресу, апоптозу, активності α -синуклеїну і, отже, у їхній здатності впливати як на моторні, так і немоторні дисфункції.

Хвороба Гантингтона — це прогресуюче нейродегенеративне захворювання автосомно-домінантного типу, що характеризується руховими, когнітивними та психічними розладами [70]. Високий метаболізм триптофану, запалення, окисний стрес, ексайтотоксичність і дисрегуляція генів — це ключові молекулярні процеси, пов'язані з прогресуванням захворювання в пацієнтів і тваринних моделей [3, 39, 85, 90, 98]. Також хвороба Гантингтона спричинена накопиченням повторів кодона CAG у гені *HTT* (Huntington), що призводить до аномального виробництва та функціонування білка *HTT*. Ген *HTT* у нормальному стані коротший, ніж при патології, оскільки в патологічному варіанті є залишки глутаміну [60].

Хвороба Гантингтона характеризується переважною втратою нейронів у смугастому тілі та інших ділянках мозку, що призводить до рухових, когнітивних і психічних порушень, що прогресують. Це відбувається через моногенну мутацію в екзоні гена *HTT*, що спричиняє експансію поліглутаміну, неправильні фолдинг й агрегацію білка *HTT* у головному мозку [7]. У кількох дослідженнях підтверджено участь астроцитів у розвитку хвороби Гантингтона. Мозок пацієнтів із цим захворюванням накопичує мутантний білок *HTT* у смугастих астроцитах, що з віком призводить до патології та передчасної смерті [9]. Для хвороби Гантингтона доступні стратегії симптоматичної терапії, але жодна з них не є ефективною для повного вилікування захворювання. Тетрабеназин є препаратом, схваленим FDA для симптоматичного лікування хвороби Гантингтона [68]. Отже, незважаючи на багато спроб розробити лікування, специфічної терапії хвороби Гантингтона немає.

Дослідження продемонстрували, що генна терапія є одним із підходів до лікування хвороби Гантингтона. Впливаючи на транскрипцію ДНК, можна знизити кількість CAG-повторів або ослабити трансляцію за допомогою некодуєчих РНК. Двома перспективними методами лікування хвороби Гантингтона є CRISPR/Cas9 і «цинковий палець» (zinc

finger protein) [107]. В одному дослідженні продемонстроване видалення гена *HTT* із виправленням мутації в плюрипотентних стовбурових клітинах людини за допомогою CRISPR-Cas9 шляхом відновлення дволанцюгового розриву ДНК та гомологічної рекомбінації [19]. Деякі дослідники використали такий підхід, розмістивши Cas9 разом із sgRNA в аденовірусний вектор, що дало змогу перервати експресію *HTT* і зменшити нейронні включення на 50 %. Це сприяло збільшенню тривалості життя та поліпшенню моторних функцій у щурів [24].

В іншому дослідженні проведено вибіркоче редагування гена *HTT*, який був мутований за допомогою методу алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції, що робить його безпечним підходом до збереження експресії та функціональності гена дикого типу (WT). Дослідники розробили стратегію диференціації між мутантними генами та генами дикого типу за допомогою впливу на послідовність sgRNA з одонуклеотидним поліморфізмом у гені *HTT* і вибіркового видалення екзону, що містить мутантний ген *HTT* [22]. Установлено, що мутовані гени *HTT* спричиняють сенсibiliзацію рецептора інозитол-1,4,5-трифосфату I типу (InsP3R1) і вивільнення кальцію з ендоплазматичного ретикулу, що призводить до пошкодження середніх голчастих нейронів у тваринній моделі хвороби Гантингтона [101].

Припускають наявність зв'язку між окисним стресом і нейродегенеративними захворюваннями, зокрема хворобою Гантингтона [47, 55]. Гіпотетично антиоксидантну терапію можна застосувати при хворобі Гантингтона для запобігання окисному стресу. Фулереноли мають здатність очищати вільні радикали та зменшувати окисне навантаження на клітини. В одному дослідженні виявили їхню антагоністичну дію щодо рецепторів глутамату, тому в перспективі вони можуть бути використані як нейропротекторні засоби [43].

Нітрендипін — блокатор кальцієвих каналів, який знижує ризик виникнення деменції (до 50 %) при хворобі Гантингтона протягом 2 років. Будучи гідрофільним, цей лікарський засіб погано проникає крізь ГЕБ. В одному дослідженні використано тверду ліпідну наночастинку з нітрендипіном і проведено порівняння здатності до всмоктування основного фармацевтичного препарату та нанопрепарату. Результати продемонстрували вищий ступінь всмоктування для інкапсульованого в ліпідну наночастинку нітрендипіну [61]. В іншому дослідженні виявлено, що інкапсульовані наночастинки циклодекстрину з короткою інтерферуючою РНК (siRNA) здатні знижувати експресію мРНК *HTT* як *in vivo*, так і *in vitro* [30].

Аналіз автопсії мозку пацієнтів із хворобою Гантингтона свідчить про значне зниження вмісту селену, металу із захисними властивостями щодо дії цитотоксичності та окисно-відновного дисбалансу [57]. Недавнє дослідження демонструє, що селен,

залізо та хром — це одні з основних елементів, вміст яких у зразках крові пацієнтів із хворобою Гантингтона значно підвищений порівняно зі здоровими особами [95]. У нематоди *Caenorhabditis elegans* лікування низькими дозами наночастинок селену змінює стан нервової системи шляхом поліпшення окисного статусу та інгібування агрегації білків *HTT*, що свідчить про потенціал цього мікроелементу в лікуванні хвороби Гантингтона [14]. Подібним чином докази демонструють, що наночастинки чотиривалентного оксиду титану мають здатність каталізувати окиснення метіоніну на N-кінцевому домені мутантного білка *HTT*, утворюючи сульфоксид і запобігаючи агрегації білка [11]. Також продемонстровано, що переміщення тимохінону в тверді ліпідні наночастинки помітно пригнічує прогресування хвороби Гантингтона через підвищення активності АТФази та зниження продукції маркерів запалення, а також інгібує ядерну транслокацію транскрипційного фактора NF-κB у тваринній моделі [83].

Повідомлено, що наночастинки з політрегалозою ефективно інгібують прогресування хвороби Гантингтона завдяки пригніченню накопичення мутантного білка *HTT* [21]. Також зафіксовано зміну метаболізму холестерину на тваринній моделі цього захворювання [62]. Зокрема хвороба Гантингтона пов'язана зі зміною рівня 24S-гідроксистерину, життєво важливого метаболіту холестерину, що утворюється в результаті реакції гідроксилування, що каталізується холестерол-24-гідролазою. Недавнє дослідження показало, що підвищення рівня цього ферменту має вирішальне значення для лікування захворювання, оскільки він полегшує протеасомальне розщеплення та автофагію мутантних агрегатів білка *HTT* [44]. Крім того, наявні дані, що лікування глікопептидними полімерними наночастинами, що містять холестерин, може полегшити поведінкові та когнітивні розлади у тваринній моделі хвороби Гантингтона [102]. Також у ході одного дослідження було виявлено, що ліпосомальні наночастинки ефективні в доставці холестерину інтраназальним шляхом у тваринній моделі хвороби Гантингтона, що підтверджує їхній потенціал у лікуванні цього захворювання [78].

Отже, наведені дані підтверджують нейропротекторну роль наночастинок та їхній потенціал у лікуванні хвороби Гантингтона через вплив на ключові механізми, що беруть участь у прогресуванні захворювання.

Висновки

Незважаючи на значний прогрес у розвитку медичних технологій, ранні клінічні дослідження не мали значного успіху в пошуку лікарських засобів від більшості неврологічних захворювань. Генна терапія та нанотехнології виявилися багатообіцяючими щодо лікування нейродегенеративних

захворювань. Технології та шляхи доставки лікарських засобів інтенсивно досліджуються та розвиваються. Переваги та недоліки мають як вірусні, так і невірусні вектори. Для підвищення ефективності векторної доставки необхідне поглиблене вивчення специфічних мішеней. Хоча нанотехнологічні препарати оптимізовані для проходження крізь ГЕБ, можуть бути націлені на клітини-мішені та діяти як технології для доставки лікарських засобів, кожен нанопрепарат має також переваги та

недоліки. Технологія CRISPR/Cas9, впроваджена для редагування генів в еукаріотичних клітинах, є економічно ефективним і перспективним методом. Однак ця технологія має недоліки, зокрема непредбачувану імунну відповідь.

На нашу думку, майбутні дослідження мають бути спрямовані на вдосконалення та оптимізацію вірусних і невірусних векторів, а також на розширення теоретичної бази щодо розуміння етіологічних чинників нейродегенеративних захворювань.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Є. Р.; редагування — С. Ш.

Література

1. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467(7319):1061-73. doi: 10.1038/nature09534.
2. Arotcarena ML, Teil M, Dehay B. Autophagy in synucleinopathy: the overwhelmed and defective machinery. *Cells*. 2019;8(6):565. doi: 10.3390/cells8060565.
3. Augood SJ, Faull RL, Emson PC. Dopamine D1 and D2 receptor gene expression in the striatum in Huntington's disease. *Ann Neurol*. 1997;42(2):215-21. doi: 10.1002/ana.410420213.
4. Bagyinszky E, Giau VV, Shim K, Suk K, An SS, Kim S. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *J Neurol Sci*. 2017;376:242-54. doi: 10.1016/j.jns.2017.03.031.
5. Bardai FH, Price V, Zaayman M, Wang L, D'Mello SR. Histone deacetylase-1 (HDAC1) is a molecular switch between neuronal survival and death. *J Biol Chem*. 2012;287(42):35444-53. doi: 10.1074/jbc.m112.394544.
6. Barman NC, Khan NM, Islam M, et al. CRISPR-Cas9: A promising genome editing therapeutic tool for Alzheimer's disease — a narrative review. *Neurol Ther*. 2020;9(2):419-34. doi: 10.1007/s40120-020-00218-z.
7. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1). doi: 10.1038/nrdp.2015.5.
8. Black JB, Adler AF, Wang HG, et al. Targeted epigenetic remodeling of endogenous loci by CRISPR/Cas9-based transcriptional activators directly converts fibroblasts to neuronal cells. *Cell Stem Cell*. 2016;19(3):406-14. doi: 10.1016/j.stem.2016.07.001.
9. Bradford J, Shin JY, Roberts M, Wang CE, Li XJ, Li S. Expression of mutant huntingtin in mouse brain astrocytes causes age-dependent neurological symptoms. *Proc National Acad Sci*. 2009;106(52):22480-5. doi: 10.1073/pnas.0911503106.
10. Caligiore D, Helmich RC, Hallett M, et al. Parkinson's disease as a system-level disorder. *NPJ Park Dis*. 2016;2(1). doi: 10.1038/npjparkd.2016.25.
11. Ceccon A, Tugarinov V, Clore GM. TiO₂ nanoparticles catalyze oxidation of huntingtin exon 1-derived peptides impeding aggregation: a quantitative NMR study of binding and kinetics. *J Am Chem Soc*. 2018;141(1):94-7. doi: 10.1021/jacs.8b11441.
12. Chang CW, Yang SY, Yang CC, Chang CW, Wu YR. Plasma and serum alpha-synuclein as a biomarker of diagnosis in patients with Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2020;10. doi: 10.3389/fneur.2019.01388.
13. Chen S, Owens GC, Makarenkova H, Edelman DB. HDAC6 regulates mitochondrial transport in hippocampal neurons. *PLoS ONE*. 2010;5(5):e10848. doi: 10.1371/journal.pone.0010848.
14. Cong W, Bai R, Li YF, Wang L, Chen C. Selenium nanoparticles as an efficient nanomedicine for the therapy of Huntington's disease. *ACS Appl Mater Amp Interfaces*. 2019;11(38):34725-35. doi: 10.1021/acsami.9b12319.
15. Cui Z, Lockman P, Atwood C, et al. Novel D-penicillamine carrying nanoparticles for metal chelation therapy in Alzheimer's and other CNS diseases. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005;59(2):263-72. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.07.009.
16. Cummings JL. Alzheimer Disease. *JAMA*. 2002;287(18):2335. doi: 10.1001/jama.287.18.2335.
17. D'Onofrio M, Munari F, Assfalg M. Alpha-synuclein — nanoparticle interactions: understanding, controlling and exploiting conformational plasticity. *Molecules*. 2020;25(23):5625. doi: 10.3390/molecules25235625.
18. da Silva Córneo E, de Bem Silveira G, Scussel R, et al. Effects of gold nanoparticles administration through behavioral and oxidative parameters in animal model of Parkinson's disease. *Colloids Surf B*. 2020;196:111302. doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111302.
19. Dabrowska M, Ciolak A, Kozłowska E, Fiszer A, Olejniczak M. Generation of new isogenic models of Huntington's disease using CRISPR-Cas9 technology. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1854. doi: 10.3390/ijms21051854.
20. De Simone A, La Pietra V, Betari N, et al. Discovery of the first-in-class GSK-3 β /HDAC dual inhibitor as disease-modifying agent to combat Alzheimer's disease. *ACS Med Chem Lett*. 2019;10(4):469-74. doi: 10.1021/acsmchemlett.8b00507.
21. Debnath K, Pradhan N, Singh BK, Jana NR, Jana NR. Poly(trehalose) nanoparticles prevent amyloid aggregation and suppress polyglutamine aggregation in a Huntington's disease model mouse. *ACS Appl Mater Amp Interfaces*. 2017;9(28):24126-39. doi: 10.1021/acsami.7b06510.
22. Deglon N, Vachey G, Rey M, Perrier A. I07 Allele specific gene editing for huntington's disease mediated by the KAMICAS9 self-inactivating CRISPR/CAS9 system. Y: EHDN 2018 Plenary Meeting, Vienna, Austria, Programme and Abstracts: BMJ Publishing Group Ltd; 2018. doi: 10.1136/jnnp-2018-ehdn.243.
23. Eftekhazadeh B, Daigle JG, Kapinos LE, et al. Tau protein disrupts nucleocytoplasmic transport in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2018;99(5):925-40. doi: 10.1016/j.neuron.2018.07.039.
24. Ekman FK, Ojala DS, Adil MM, Lopez PA, Schaffer DV, Gaj T. CRISPR-Cas9-mediated genome editing increases lifespan and improves motor deficits in a Huntington's disease mouse model. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019;17:829-39. doi: 10.1016/j.omtn.2019.07.009.
25. Fernandes C, Martins C, Fonseca A, et al. PEGylated PLGA Nanoparticles as a smart carrier to increase the cellular uptake of a coumarin-based monoamine oxidase B Inhibitor. *ACS Appl Mater Amp Interfaces*. 2018;10(46):39557-69. doi: 10.1021/acsami.8b17224.
26. Gao N, Sun H, Dong K, Ren J, Qu X. Gold-nanoparticle-based multifunctional amyloid- β inhibitor against Alzheimer's disease. *Chem Eur J*. 2014;21(2):829-35. doi: 10.1002/chem.201404562.
27. Ghalandari B, Asadollahi K, Shakerizadeh et al. Microtubule network as a potential candidate for targeting by gold nanoparticle-assisted photothermal therapy. *J Photochem Photobiol B*. 2019;192:131-40. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.01.012.
28. Gholami Derami H, Gupta P, Weng K, et al. Reversible photothermal modulation of electrical activity of excitable cells using polydopamine nanoparticles. *Adv Mater*. 2021;33(32):2008809. doi: 10.1002/adma.202008809.
29. Gobbi M, Re F, Canovi M, et al. Lipid-based nanoparticles with high binding affinity for amyloid- β 1-42 peptide. *Biomaterials*. 2010;31(25):6519-29. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.04.044.
30. Godinho BM, Ogier JR, Darcy R, O'Driscoll CM, Cryan JF. Self-assembling modified β -Cyclodextrin nanoparticles as neuronal siRNA delivery vectors: focus on Huntington's disease. *Mol Pharm*. 2013;10(2):640-9. doi: 10.1021/mp3003946.
31. Green KN, Steffan JS, Martinez-Coria H, et al. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-Phos-

- photon. *J Neurosci*. 2008;28(45):11500-10. doi: 10.1523/jneurosci.3203-08.2008.
32. György B, Löv C, Zaborowski MP, et al. CRISPR/Cas9 mediated disruption of the Swedish APP allele as a therapeutic approach for early-onset Alzheimer's disease. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018;11:429-40. doi: 10.1016/j.omtn.2018.03.007.
 33. Hanafy AS, Farid RM, Helmy MW, ElGamal SS. Pharmacological, toxicological and neuronal localization assessment of galantamine/chitosan complex nanoparticles in rats: future potential contribution in Alzheimer's disease management. *Drug Deliv*. 2016;23(8):3111-22. doi: 10.3109/10717544.2016.1153748.
 34. He G, Luo W, Li P, et al. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Nature*. 2010;467(7311):95-8. doi: 10.1038/nature09325.
 35. Hegazy MA, Maklad HM, Samy DM, Abdelmonsif DA, El Sabaa BM, Elnozahy FY. Cerium oxide nanoparticles could ameliorate behavioral and neurochemical impairments in 6-hydroxydopamine induced Parkinson's disease in rats. *Neurochem Int*. Bepec. 2017;108:361-71. doi: 10.1016/j.neuint.2017.05.011.
 36. Heidenreich M, Zhang F. Applications of CRISPR-Cas systems in neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2015;17(1):36-44. doi: 10.1038/nrn.2015.2.
 37. Heman-Ackah SM, Bassett AR, Wood MJ. Precision modulation of neurodegenerative disease-related gene expression in human iPSC-Derived neurons. *Sci Rep*. 2018;6(1):28420. doi: 10.1038/srep28420.
 38. Hoppe JB, Coradini K, Frozza RL, et al. Free and nanoencapsulated curcumin suppress β -amyloid-induced cognitive impairments in rats: Involvement of BDNF and Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Neurobiol Learn Mem*. 2013;106:134-44. doi: 10.1016/j.nlm.2013.08.001.
 39. Hsiao HY, Chen YC, Chen HM, Tu PH, Chern Y. A critical role of astrocyte-mediated nuclear factor- κ B-dependent inflammation in Huntington's disease. *Hum Mol Genet*. 2013;22(9):1826-42. doi: 10.1093/hmg/ddt036.
 40. Jakob-Roetne R, Jacobsen H. Alzheimer's disease: from pathology to therapeutic approaches. *Angew Chem Int Ed*. 2009;48(17):3030-59. doi: 10.1002/anie.200802808.
 41. Jaruszewski KM, Ramakrishnan S, Poduslo JF, Kandimalla KK. Chitosan enhances the stability and targeting of immuno-nanovehicles to cerebro-vascular deposits of Alzheimer's disease amyloid protein. *Nanomedicine*. 2012;8(2):250-60. doi: 10.1016/j.nano.2011.06.008.
 42. Jeon SG, Cha MY, Kim JJ, et al. Vitamin D-binding protein-loaded PLGA nanoparticles suppress Alzheimer's disease-related pathology in 5XFAD mice. *Nanomedicine*. 2019;17:297-307. doi: 10.1016/j.nano.2019.02.004.
 43. Jin H, Chen WQ, Tang XW, et al. Polyhydroxylated C60, fullerolens, as glutamate receptor antagonists and neuroprotective agents. *J Neurosci Res*. 2000;62(4):600-7. doi: 10.1002/1097-4547(20001115)62:4<600::AID-JNR15>3.0.CO;2-F.
 44. Kacher R, Lamazière A, Heck N, et al. CYP46A1 gene therapy deciphers the role of brain cholesterol metabolism in Huntington's disease. *Brain*. 2019;142(8):2432-50. doi: 10.1093/brain/awz174.
 45. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2018;386(9996):896-912. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61393-3.
 46. Kampmann M. A CRISPR approach to neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med*. 2018;23(6):483-5. doi: 10.1016/j.molmed.2017.04.003.
 47. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Exp Neurobiol*. 2015;24(4):325-40. doi: 10.5607/en.2015.24.4.325.
 48. Klaassens BL, van Gerven JM, Klaassen ES, van der Grond J, Rombouts SA. Cholinergic and serotonergic modulation of resting state functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2019;199:143-52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.044.
 49. Kurakhmaeva KB, Djindjikhshvili IA, Petrov VE, et al. Brain targeting of nerve growth factor using poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *J Drug Target*. 2009;17(8):564-74. doi: 10.1080/10611860903112842.
 50. Kwon HJ, Kim D, Seo K, et al. Ceria nanoparticle systems for selective scavenging of mitochondrial, intracellular, and extracellular reactive oxygen species in Parkinson's disease. *Angew Chem*. 2018;130(30):9552-6. doi: 10.1002/ange.201805052.
 51. Lafuente JV, Requejo C, Ugedo L. Nanoneuroprotection and Nanoneurotoxicology: In: Nanodelivery of therapeutic agents in Parkinson's disease. Elsevier; 2019:263-79. doi: 10.1016/bs.pbr.2019.03.004.
 52. Leoni V, Long JD, Mills JA, Di Donato S, Paulsen JS. Plasma 24S-hydroxycholesterol correlation with markers of Huntington disease progression. *Neurobiol Dis*. 2013;55:37-43. doi: 10.1016/j.nbd.2013.03.013.
 53. Li Y, Chen Z, Lu Z, et al. «Cell-addictive» dual-target traceable nanodrug for Parkinson's disease treatment via flotillin pathway. *Theranostics*. 2018;8(19):5469-81. doi: 10.7150/thno.28295.
 54. Liu Z, Gao X, Kang T, et al. B6 peptide-modified PEG-PLA nanoparticles for enhanced brain delivery of neuroprotective peptide. *Bioconjugate Chem*. 2013;24(6):997-1007. doi: 10.1021/bc400055h.
 55. Liu Z, Zhou T, Ziegler AC, Dimitrion P, Zuo L. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications. *oxidative Med Cell Longev*. 2017;2017:1-11. doi: 10.1155/2017/2525967.
 56. Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci*. 1998;158(1):47-52. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00092-6.
 57. Lu Z, Marks E, et al. Altered selenium status in Huntington's disease: Neuroprotection by selenite in the N171-82Q mouse model. *Neurobiol Dis*. 2014;71:34-42. doi: 10.1016/j.nbd.2014.06.022.
 58. Manafirad A, Farzadfar F, Habibi L, et al. Is amyloid- β an innocent bystander and marker in Alzheimer's disease? Is the liability of multivalent cation homeostasis and its influence on amyloid- β function the real mechanism? *J Alzheimers Dis*. 2018;42(1):69-85. doi: 10.3233/jad-140321.
 59. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):702-16. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70119-8. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2011 Jun;10(6):501. PMID: 20610346.
 60. Mani S, Jindal D, Singh M. Gene therapy, A potential therapeutic tool for neurological and neuropsychiatric disorders: applications, challenges and future prospective. *Curr Gene Ther*. 2023;23(1):20-40. doi: 10.2174/15665232222666220328142427.
 61. Manjunath K, Venkateswarlu V. Pharmacokinetics, tissue distribution and bioavailability of nitrendipine solid lipid nanoparticles after intravenous and intraduodenal administration. *J Drug Target*. 2006;14(9):632-45. doi: 10.1080/10611860600888850.
 62. Marullo M, Valenza M, Leoni V, et al. Pitfalls in the detection of cholesterol in Huntington's disease models. *PLoS Curr*. 2012. 4:e505886e9a1968. PMID: 23145355. PMCID: PMC3493072.
 63. Matsuzaki K. Physicochemical interactions of amyloid β -peptide with lipid bilayers. *Biochim Biophys Acta (BBA) Biomembr*. 2007;1768(8):1935-42. doi: 10.1016/j.bbmem.2007.02.009.
 64. Modi G, Pillay V, Choonara YE. Advances in the treatment of neurodegenerative disorders employing nanotechnology. *Ann New York Acad Sci*. 2009;1184(1):154-72. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05108.x.
 65. Mohanraj K, Sethuraman S, Krishnan UM. Development of poly(butylene succinate) microspheres for delivery of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Biomed Mater Res*. 2018;101B(5):840-7. doi: 10.1002/jbm.b.32888.
 66. Monge-Fuentes V, Biolchi Mayer A, Lima MR, et al. Dopamine-loaded nanoparticle systems circumvent the blood-brain barrier restoring motor function in mouse model for Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi: 10.1038/s41598-021-94175-8.
 67. Mourtas S, Canovi M, Zona C, et al. Curcumin-decorated nanoliposomes with very high affinity for amyloid- β 1-42 peptide. *Biomaterials*. 2011;32(6):1635-45. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.027.
 68. Naqvi S, Panghal A, Flora SJ. Nanotechnology: a promising approach for delivery of neuroprotective drugs. *Front Neurosci*. 2020;14:494. doi: 10.3389/fnins.2020.00494.
 69. Naskhi A, Jabbari S, Othman GQ, et al. Vitamin K1 as a potential molecule for reducing single-walled carbon nanotubes-stimulated α -synuclein structural changes and cytotoxicity. *Int J Nanomed*. 2019;14:8433-44. doi: 10.2147/ijn.s223182.
 70. Ngowi EE, Wang YZ, Qian L, et al. The application of nanotechnology for the diagnosis and treatment of brain diseases and disorders. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:629832. doi: 10.3389/fbioe.2021.629832.
 71. Nguyen TT, Dung Nguyen TT, et al. Nanotechnology-based drug delivery for central nervous system disorders. *Biomed Amp Pharmacother*. 2021;143:112117. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112117.
 72. Nguyen TT, Nguyen TT, Nguyen TK, Vo TK, Vo VG. Advances in developing therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Biomed Amp Pharmacother*. 2021;139:111623. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111623.

73. Nguyen TT, Ta QT, Nguyen TK, Nguyen TT, Van Giao V. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3165. doi: 10.3390/ijms21093165.
74. Nguyen TT, Ta QT, Nguyen TT, Le TT, Vo VG. Role of insulin resistance in the Alzheimer's disease progression. *Neurochem Res*. 2020;45(7):1481-91. doi: 10.1007/s11064-020-03031-0.
75. Niu S, Zhang LK, Zhang L, et al. Inhibition by multifunctional magnetic nanoparticles loaded with alpha-synuclein RNAi plasmid in a Parkinson's disease Model. *Theranostics*. 2018;7(2):344-56. doi: 10.7150/thno.16562.
76. Ortiz-Virumbrales M, Moreno CL, Kruglikov I, et al. CRISPR/Cas9-Correctable mutation-related molecular and physiological phenotypes in iPSC-derived Alzheimer's PSEN2 N141I neurons. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1). doi: 10.1186/s40478-017-0475-z.
77. Park H, Oh J, Shim G, et al. In vivo neuronal gene editing via CRISPR-Cas9 amphiphilic nanocomplexes alleviates deficits in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 201;22(4):524-8. doi: 10.1038/s41593-019-0352-0.
78. Passoni A, Favagrossa M, Colombo L, et al. Efficacy of cholesterol nose-to-brain delivery for brain targeting in Huntington's disease. *ACS Chem Neurosci*. 2019;11(3):367-72. doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00581.
79. Pillay S, Pillay V, Choonara YE, et al. Design, biometric simulation and optimization of a nano-enabled scaffold device for enhanced delivery of dopamine to the brain. *Int J Pharm*. 2009;382(1-2):277-90. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.08.021.
80. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13.
81. Qu ZS, Li L, Sun XJ, et al. Glycogen synthase kinase-3 regulates production of amyloid- β peptides and tau phosphorylation in diabetic rat brain. *Sci World J*. 2014;2014:1-8. doi: 10.1155/2014/878123.
82. Raj R, Wairkar S, Sridhar V, Gaud R. Pramipexole dihydrochloride loaded chitosan nanoparticles for nose to brain delivery: Development, characterization and in vivo anti-Parkinson activity. *Int J Biol Macromol*. 2017;109:27-35. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.056.
83. Ramachandran S, Thangarajan S. Thymoquinone loaded solid lipid nanoparticles counteracts 3-nitropropionic acid induced motor impairments and neuroinflammation in rat model of Huntington's disease. *Metab Brain Dis*. 2018;33(5):1459-70. doi: 10.1007/s11011-018-0252-0.
84. Rukmangathen R, Yallamalli IM, Yalavarthi PR. Biopharmaceutical potential of selegiline loaded chitosan nanoparticles in the management of Parkinson's disease. *Curr Drug Discov Technol*. 2019;16(4):417-25. doi: 10.2174/1570163815666180418144019.
85. Sánchez-López F, Tasset I, Agüera E, et al. Oxidative stress and inflammation biomarkers in the blood of patients with Huntington's disease. *Neurol Res*. 2012;34(7):721-4. doi: 10.1179/1743132812y.0000000073.
86. Saraiva J, Nobre RJ, Pereira de Almeida L. Gene therapy for the CNS using AAVs: The impact of systemic delivery by AAV9. *J Control Release*. 2016;241:94-109. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.09.011.
87. Sardoiwala MN, Srivastava AK, Kaundal B, Karmakar S, Choudhury SR. Recuperative effect of metformin loaded polydopamine nanoformulation promoting EZH2 mediated proteasomal degradation of phospho- α -synuclein in Parkinson's disease model. *Nanomedicine*. 2020;24:102088. doi: 10.1016/j.nano.2019.102088.
88. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.
89. Shayganfar M. A review on chitosan in drug delivery for the treatment of neurological and psychiatric disorders. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22. doi: 10.2174/1389201022666210622111028.
90. Shin JY, Fang ZH, Yu ZX, Wang CE, Li SH, Li XJ. Expression of mutant huntingtin in glial cells contributes to neuronal excitotoxicity. *J Cell Biol*. 2005;171(6):1001-12. doi: 10.1083/jcb.200508072.
91. Soares Romeiro LA, da Costa Nunes JL, de Oliveira Miranda C, et al. Novel sustainable-by-design HDAC inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *ACS Med Chem Lett*. 2019;10(4):671-6. doi: 10.1021/acsmchemlett.9b00071.
92. Soldner F, Stelzer Y, Shivavilla CS, et al. Parkinson-associated risk variant in distal enhancer of α -synuclein modulates target gene expression. *Nature*. 2016;533(7601):95-9. doi: 10.1038/nature17939.
93. Sonawane SK, Ahmad A, Chinnathambi S. Protein-capped metal nanoparticles inhibit tau aggregation in Alzheimer's disease. *ACS Omega*. 2019;4(7):12833-40. doi: 10.1021/acsomega.9b01411.
94. Soursou G, Alexiou A, Ashraf G, Siyal A, Mushtaq G, Kamal M. Applications of nanotechnology in diagnostics and therapeutics of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Curr Drug Metab*. 2018;16(8):705-12. doi: 10.2174/138920021608151107125049.
95. Squadrone S, Brizio P, Abete MC, Brusco A. Trace elements profile in the blood of Huntington' disease patients. *J Trace Elements Med Biol*. 2020;57:18-20. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.09.006.
96. Sridhar V, Gaud R, Bajaj A, Wairkar S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasally administered selegiline nanoparticles with improved brain delivery in Parkinson's disease. *Nanomedicine*. 2018;14(8):2609-18. doi: 10.1016/j.nano.2018.08.004.
97. Stacy M, Jankovic J. Current approaches in the treatment of Parkinson's disease. *Annu Rev Med*. 1993;44(1):431-40. doi: 10.1146/annurev.me.44.020193.002243.
98. Stoy N, Mackay GM, Forrest CM, et al. Tryptophan metabolism and oxidative stress in patients with Huntington's disease. *J Neurochem*. 2005;93(3):611-23. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03070.x.
99. Tang T, Valenzuela A, Petit F, et al. In vivo MRI of functionalized iron oxide nanoparticles for brain inflammation. *Contrast Media Amp Mol Imaging*. 2018;2018:1-10. doi: 10.1155/2018/3476476.
100. Tang TS, Tu H, Chan EY, et al. Huntingtin and Huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1,4,5) triphosphate receptor type 1. *Neuron*. 2003;39(2):227-39. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00366-0.
101. Trohn T, Kim N, Isho FN, Mack JM. The Potential of CRISPR/Cas9 gene editing as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *J Alzheimer S Dis Amp Park*. 2018;8(3):439. doi: 10.4172/2161-0460.1000439.
102. Valenza M, Chen JY, Di Paolo E, et al. Cholesterol-loaded nanoparticles ameliorate synaptic and cognitive function in Huntington's disease mice. *EMBO Mol Med*. 2015;7(12):1547-64. doi: 10.15252/emmm.201505413.
103. Veres A, Gosis BS, Ding Q, et al. Low incidence of off-target mutations in individual CRISPR-Cas9 and TALEN targeted human stem cell clones detected by whole-genome sequencing. *Cell Stem Cell*. 2014;15(1):27-30. doi: 10.1016/j.stem.2014.04.020.
104. Vinogradov SV, Batrakova EV, Kabanov AV. Nanogels for oligonucleotide delivery to the brain. *Bioconjugate Chem*. 2004;15(1):50-60. doi: 10.1021/bc034164r.
105. Vong LB, Sato Y, Chonpathompikunlert P, Tanasawet S, Hutmekalin P, Nagasaki Y. Self-assembled polydopamine nanoparticles improve treatment in Parkinson's disease model mice and suppress dopamine-induced dyskinesia. *SSRN Electron J*. 2020Jun;109:220-228. doi: 10.2139/ssrn.3539216.
106. Wang X, Cao C, Huang J, et al. One-step generation of triple gene-targeted pigs using CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep*. 2018;6(1):20620. doi: 10.1038/srep20620.
107. Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *Lancet Neurol*. 2018;16(10):837-47. doi: 10.1016/s1474-4422(17)30280-6.
108. Witt J, Marks WJ. An update on gene therapy in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(4):362-70. doi: 10.1007/s11910-011-0197-8.
109. Xiao RZ, Zeng ZW, Zhou GL, Wang JJ, Li FZ, Wang AM. Recent advances in PEG-PLA block copolymer nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2010;5:1057-65. doi: 10.2147/IJN.S14912. PMID: 21170353; PMCID: PMC3000205.
110. Yang Z, Zhang Y, Yang Y, et al. Pharmacological and toxicological target organelles and safe use of single-walled carbon nanotubes as drug carriers in treating Alzheimer disease. *Nanomedicine*. 2010;6(3):427-41. doi: 10.1016/j.nano.2009.11.007.
111. Yoon HH, Ye S, Lim S, et al. CRISPR-Cas9 gene editing protects from the A53T-SNCA overexpression-induced pathology of Parkinson's disease in vivo. *CRISPR J*. 2022;5(1):95-108. doi: 10.1089/crispr.2021.0025. PMID: 35191750.
112. Yoosefian M, Rahmanifar E, Etmnan N. Nanocarrier for levodopa Parkinson therapeutic drug; comprehensive benzerazide analysis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;46(Suppl 1):434-46. doi: 10.1080/21691401.2018.1430583.
113. Zhang H, Hao C, Qu A, et al. Light-induced chiral iron copper selenide nanoparticles prevent β -amyloidopathy in vivo. *Angew Chem*. 2020;132(18):7197-204. doi: 10.1002/ange.202002028.
114. Zhang L, Zhao P, Yue C, et al. Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease. *Biomaterials*. 2019;197:393-404. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.037.
115. Zhang Y, Calon F, Zhu C, Boado RJ, Pardridge WM. Intravenous nonviral gene therapy causes normalization of striatal tyrosine hydroxylase and reversal of motor impairment in

- experimental parkinsonism. *Hum Gene Ther.* 2003;14(1):1-12. doi: 10.1089/10430340360464660.
116. Zhang YW, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain.* 2011;4(1):3. doi: 10.1186/1756-6606-4-3.
117. Zhao N, Yang X, Calvelli HR, et al. Antioxidant nanoparticles for concerted inhibition of α -synuclein fibrillization, and attenuation of microglial intracellular aggregation and activation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:112. doi: 10.3389/fbioe.2020.00112.

Ye.V. RUDENKO, S.M. SHOLOMON

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Prospects of using gene therapy and nanotechnologies for the treatment of neurodegenerative diseases

In the literature review, an attempt is made to systematize scientific literature regarding the possible prospects of applying gene therapy and nanotechnologies for the treatment of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease. It provides a brief description of the likely etiology and pathogenesis of these diseases and offers examples of potential gene targets for therapeutic interventions. The review lists the shortcomings of traditional treatment strategies for neurodegenerative diseases, including typical obstacles related to drug delivery pathways, overcoming the blood-brain barrier, toxicity, and more. It describes the prospects of using nanotechnologies as technical tools for modifying various structures at the molecular level to achieve desired characteristics. In particular, nanotechnologies are described as means that have the potential to assist in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases, facilitate drug delivery to the central nervous system (CNS), and enhance their effectiveness. The possibility of using nanocomplexes, manufactured using various modern technologies, is also considered, including a focus on metallic, inorganic, polymeric, lipid nanoparticles, and more. The review also outlines the prospects of gene therapy, its potential for treating disorders of the nervous system through the delivery of genetic material to produce therapeutic molecules. In the context of gene therapy, special emphasis is placed on CRISPR/Cas9 technology, which has been introduced for gene editing in eukaryotic cells and is considered an economically efficient and promising method. Thus, this literature review is focused on the application of nanotechnologies and gene therapy for the treatment of neurodegenerative diseases.

Keywords: gene therapy, neurodegenerative disease, neurological disorders, nanotechnology, nanotechnology in neurology, gene therapy in neurology, Huntington's disease, Alzheimer's disease, nanotherapy, Parkinson's disease.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Руденко ЄВ, Шоломон С.М. Перспективи застосування генної терапії та нанотехнологій для лікування нейродегенеративних захворювань. *Український неврологічний журнал.* 2023;1-4:45-55. doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-45.
- Rudenko YeV, Sholomon SM. (Prospects of using gene therapy and nanotechnologies for the treatment of neurodegenerative diseases). *Ukrainian Neurological Journal.* 2023;1-4:45-55. <http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-45>. Ukrainian.