

# БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН: ТЕХНОЛОГИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЛЕВОДОПА

Невена Ченова<sup>1</sup>, Мария Дангова<sup>2</sup>, Йоана Сотирова<sup>3</sup>, Ивайло Пехливанов<sup>3</sup>,  
Величка Андонова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Студент, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна

<sup>3</sup>Катедра по фармацевтични технологии, Факултет по фармация,  
Медицински университет – Варна

## PARKINSON'S DISEASE: TECHNOLOGICAL APPROACHES FOR OPTIMIZED THERAPEUTIC EFFICACY OF LEVODOPA

Nevena Chenova<sup>1</sup>, Mariya Dangova<sup>2</sup>, Yoana Sotirova<sup>3</sup>, Ivaylo Pehlivanov<sup>3</sup>,  
Velichka Andonova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Student, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

<sup>2</sup>TS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna

<sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Technologies, Faculty of Pharmacy,  
Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Болезтта на Паркинсон е нелечимо, прогресивно, невродегенеративно заболяване, засягащо над 10 милиона пациенти по света. Основният терапевтичен подход цели корекция на дисбаланса между допаминергичната и холинергичната система, предизвикана от дегенерацията на допаминергични неврони в нигростриалните пътища. Като „златен стандарт“ и до днес е прието приложението на леводопа, който успешно овладява симптоматиката, като компенсира понижената концентрация на ендогенния допамин и активира постсинаптичните D-рецептори в стриатума.

Интензивното ензимно разграждане на леводопа в гастроинтестиналния тракт е основната причина за ниската му концентрация в средния мозък (~1%) и увеличената честота на нежелани лекарствени реакции. Въпреки различните опити за подобряване на клиничната ефективност повишаването на бионаличността и редуцирането на периферните ефекти представляват предизвикателство. Това поставя необходимостта от използването на иновативни лекарстводоставящи системи, способни да преодолеят посочените проблеми.

Настоящият литературен обзор представя нови технологични подходи за подобро доста-

### ABSTRACT

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disease affecting more than 10 million patients worldwide. The leading cause of this pathological condition is an imbalance between dopaminergic and cholinergic systems due to dopaminergic neurons' degeneration in the nigrostriatal pathways. The primary goal of Parkinson's therapy is to correct the levels of the mentioned neurotransmitters, and the administration of Levodopa has been accepted as a „gold standard“ treatment. The amino acid precursor can successfully control the symptoms by compensating for the reduced concentration of endogenous dopamine and activating postsynaptic D-receptors in the striatum.

The intensive enzymatic degradation of levodopa in the gastrointestinal tract is the main reason for its low concentration in the midbrain (~1%) and the increased frequency of adverse drug reactions. Despite numerous attempts to improve clinical efficacy, increasing bioavailability and reducing side effects remain difficult. This makes it necessary to use innovative drug delivery systems capable of overcoming the problems mentioned above.

This literature review presents new technological approaches for improved delivery of levodopa to the central nervous system. Nanoparticles, liposomes, cyclodextrin complexes, carbon nanotubes, and others represent promising platforms for the delivery and

вяне на леводопа в централната нервна система (ЦНС). Наночастици, липозоми, циклодекстринови комплекси, въглеродни нанотръби и др. представляват обещаващи платформи за пренос и контролирано освобождаване на допаминовия прекурсор. С възможността за осигуряване на оптимална бионаличност, постоянна плазмена концентрация, минимално периферно разграждане и нежелани лекарствени реакции те могат успешно да преодолеят недостатъците на конвенционалните леводопа съдържащи лекарствени форми.

**Ключови думи:** лекарстводоставящи системи, наночастици, невродегенеративни заболявания, централна нервна система, липозоми, полимерни наночастици

## ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Паркинсон е мултифакторно заболяване с хроничен характер, засягащо между 1 и 1,5% от хората на възраст между 60 и 65 години (25,62). Различни проучвания сочат, че паркинсонизмът е второто най-често срещано невродегенеративно заболяване след болестта на Алцхаймер (9). Хетерогенната природа на заболяването обуславя множество рискови фактори за развитие и прогресия (9), основно разделени на генетични, етнически и фактори на околната среда (19). Ключово значение имат експозицията на пестициди (32,59), прекомерната консумация на мляко и млечни продукти (3,14) и придружаващи заболявания като затлъстяване (1,13,28), диабет (22,42,51,53), хиперхолестеролемия (53), хипертония (53), предшествващи черепно-мозъчни травми (34) и др.

Болестта на Паркинсон се дължи на масивна загуба на допаминергични неврони, нарушаваща баланса между допаминергичната и холинергична медиация в мозъка. Заболяването се състои в прогресираща двигателна дисфункция, съчетана с комплекс от немоторна симптоматика, предизвикана от регресията на недопаминергични неврони (холинергични, серотонинергични (35,36), глутаматергични (38) и GABA-ергични (49,66). Клиничната диагноза се поставя при наличие на отличителни моторни увреждания (18,21,27,30) като акинезия (46), мускулна ригидност (5,46), тремор (46) и нарушения в походката (27). Двигателните изяви ограничават автономността на болните, проявяват се на по-късен

*controlled release of the dopamine precursor. With the ability to ensure optimal bioavailability, constant plasma concentration, minimal peripheral degradation, and reduced adverse drug reactions, they successfully overcome the shortcomings of conventional levodopa-containing dosage forms.*

**Keywords:** drug delivery systems, nanoparticles, blood-brain barrier, neurodegenerative diseases, liposomes, polymeric nanoparticles

етап в хода на заболяването и са предшествани от продромална фаза, в която са налице немоторни ефекти - ключов елемент за ранното диагностициране на болестта (12). Наблюдава се засягане на различни системи в организма, а някои от основните ранни признаци са тревожност, психоза, депресивни състояния (12,50,68), загуба на телесно тегло (20,64), апатия, ретенция на урина (29,43,47,60), болка, нарушение в съня (12), зрението (7) и обонянието, храносмилателни смущения (30), когнитивни дефицити (16,20,31), засягащи паметта, концентрацията, вниманието и др.

Към настоящия момент класическата антипаркинсонова терапия се фокусира върху намаляване на симптомите и подобряване качеството на живот на болните. Допаминови прекурсори, агонисти на допаминовите рецептори, инхибитори на моноаминоксидаза тип В и индиректни агонисти на допаминовите рецептори (15,24) са основните групи лекарства, които намират фармакотерапевтично приложение при болестта на Паркинсон, но първи избор на лечение и до днес остава биогенният прекурсор леводопа (ЛД) (25).

### **Леводопа – златен стандарт**

ЛД, изомер на аминокиселината 3,4-дихидроксифенилаланин, е изолиран за пръв път от разсад на растението бакла в началото на ХХ век, но фармакологичният му ефект е установен години по-късно. Едва след като допаминът е определен като невромедиатор и дефицитът му в стриатума на пациенти с болест на Паркинсон (постмортално) е потвърден, различни учени доказват, че приемът на ЛД значително облекчава клинични-

те прояви, свързани с контрола на движенията (2,39).

Механизмът на действие на прекурсора се състои във възстановяване на допаминовия дефицит в екстрапирамидната система и стимулиране на постсинаптичните D-рецептори в стриатума (25), т.к. активната молекула се метаболизира до допамин под действие на DOPA-декарбоксилаза (67). Присъствието на ензима в невронални и невронални тъкани (10) е причина за интензивното разграждане на ЛД в периферията (около 99% от приетата доза). Това води до ниска бионаличност на лекарствената молекула след перорален прием и нежелани лекарствени реакции (НЛР) като гадене, повръщане, хипотония и др (41,57). Освен изброените НЛР, дължащи се на повишената концентрация на невромедиатора извън ЦНС, съществуват и т.нар. дълготрайни ефекти - непредсказуема внезапна загуба на ефективност с акинезия (on-off феномен (23), леводопа индуцирана дискинезия (23), психози (50) и др., проявяващи се при хронично приложение.

На този етап в практиката се прилагат предимно конвенционални перорални лекарствени форми (ЛФ), налагащи включване на високи дози ЛД за постигане на посочения терапевтичен ефект. Ефективността на прекурсора при овладяване на двигателните прояви на болестта на Паркинсон е неоспоримо доказана, но употребата на традиционни ЛФ засилва значително неговите НЛР, влошавайки качеството на живот на пациентите. Това обуславя и нарастващия брой изследвания, базирани на нанотехнологични подходи, целящи преодоляване на посочените недостатъци на ЛД (11,40,55).

Науката нанотехнология, занимаваща се с разработването на материали и системи с размери между 1 и 100 нанометра, търпи непрестанно развитие след въвеждането си в средата на ХХ век (48). От фармацевтична гледна точка създаването на лекарстводоставящи системи (ЛДС) с размери, десетки пъти по-малки от тези на човешките клетки, дава възможност за лесно проникване и взаимодействие на молекулярно ниво (54). Освен това наноносителите позволяват контролирано освобождаване на включените в тях лекарствени молекули и улеснено доставяне в таргетните компартменти. Те могат да предпазят организма от вредното влияние на ЛВ върху него, както и да осигуряват защитата му от физиологичните фактори (63). Съвременните ЛДС могат да подобрят биоразпределението на лекарствените молекули и да ограничат флукуациите в плазмените им концентрации (61). Способнос-

тта им да взаимодействат по специфичен начин с биологичните системи, създавайки условия за овладяване на вариабилната бионаличност, се обуславя от размерите им (41). В настоящия литературен обзор са представени ЛДС с включен ЛД, класифицирани според произхода на използваните материали, а именно като полимерни, липидни и неорганични наноносители.

### *Лекарстводоставящи системи*

#### **1. Полимерни наночастици**

Полимерните наночастици представляват наноразмерни структури, изградени от природни, полисинтетични или синтетични макромолекули, характеризиращи се с биосъвместимост и биоразградимост. Те успешно стабилизират включените в тях лекарствени вещества и подобряват тяхната бионаличност (17). Полимерните наночастици предоставят и възможност за доставяне на лекарствени молекули до централната нервна система (ЦНС) поради способността си да преминават през кръвно-мозъчната бариера. Описаните свойства обуславят използването на наноносителите при третирането на редица невродегенеративни заболявания, вкл. болестта на Паркинсон (45).

Сред интензивно проучваните пътища за доставяне на лекарствени молекули до ЦНС е интраназалният. Той дава възможност за избягване на хепаталния first-pass метаболизъм - свойство особено необходимо при приложението на ЛД. С цел подобряване на абсорбцията и контролирано освобождаване Ahmad и съавт. (2022) разработват хитозанови наночастици за интраназално приложение на ЛД. При *in vivo* тестове с плъхове от порода Wistar се установява два пъти по-висока бионаличност (изразена като площ под кривата) след интраназално приложение на полимерните наночастици спрямо разтвор на ЛД. Отчетено е по-дълго време за достигане на максимална плазмена концентрация ( $T_{max}$ ) при въвеждане на дисперсията, а авторите допускат, че резултатът се дължи на по-големия размер на носителите спрямо свободната лекарствена молекула. Смята се, че повишеното контактно време между хитозановите наночастици и назалната лигавица позволява контролирано освобождаване на допаминовия прекурсор, осигурявайки по-плавното понижаване на плазмените нива (4).

Подобни изводи са направени и от Sharma и съавт. (2013), потвърждавайки предимствата на хитозановите наночастици като носители за ЛД. След проведено *in vivo* изследване върху плъхове от порода Wistar е отчетена значително по-висока концентрация в мозъчната тъкан след при-

ложение на нанодисперсията в сравнение с разтвор на активното вещество. Предполага се, че нарастването на допаминовата концентрация се дължи на мукоадхезивните свойства на полимера, както и на способността му да модулира пропускливостта на епителните клетъчни мембрани. Авторите изследват и влиянието на носителя на хитозановите частици - след включването им в хидрогел е установена по-ниска мозъчна концентрация в сравнение с водната им дисперсия. Допуска се, че високият вискозитет е причина за ограничено движение на частиците, водещо до по-ниска абсорбция от назалната лигавица (52).

Ariso и съавт. (2020) също изследват потенциала за ЦНС доставяне на ЛД след интраназално приложение на полимерни наночастици. Приготвените от тях наноносители са изградени от поли-(L-лактид-гликолид) и конюгирани с аглутинин от пшеничен зародиш с цел подобряване на адсорбцията върху назалната лигавица. Проведени са *in vivo* изследвания върху мъжки C57BL/6 мишки с МРТР-индуциран паркинсонизъм. След 7-дневно приложение на леводопа натоварените полимерни наночастици е установена значително по-висока концентрация в мозъка в сравнение с перорално и интраназално приложен разтвор на допаминовия прекурсор. Установено е още, че животните, третирани със суспензията от наноносители, показват близки спонтанна и локомоторна активност до тази на здрави животни (8).

Mogharbel и съавт. (2022) разработват конюгирани с глутатион наночастици, изградени от полиетиленоксид-поли-( $\epsilon$ -капролактон) диблок съполимери с цел създаване на ефективна лекарственостова система за ЛД. Освен аминокиселината в наночастиците е включен и куркумин - натурален полифенол с доказано невропротективно действие. Използваният като лиганд глутатион цели подобряване на бионаличността в ЦНС поради наличието на активен ъптейк транспортер върху кръвно-мозъчната бариера. Проведените *in vitro* изследвания (еритроцитна хемолiza, МТТ анализ и LIVE/DEAD® флуоресцентен тест за клетъчна жизнеспособност) доказват биосъвместимостта и липсата на цитотоксичност на полимерните наночастици (37).

Непостоянните плазмени концентрации на ЛД са причина за прекъсваща допаминова стимулация при болните от Паркинсон. Ansari и съавт. (2019) прилагат техника за полимеризация на основата на електроовлажняване, позволяваща енкапсулиране на допаминовия прекурсор в зеинови нановлакна. Използваният биопо-

лимер представлява амфифилна аморфна молекула с характерна нетоксичност, биоразградимост и уникална структура. *In vitro* освобождаването на ЛД от зеиновите нановлакна следва кинетика, която се описва с модела на Хигучи и се осъществява посредством не-Фикова дифузия. Получените резултати показват, че предложения нов технологичен подход за включване на ЛД има потенциал за осигуряване на постоянна плазмена концентрация (6).

## 2. Макроциклични системи

Циклодекстриновите комплекси представляват циклични олигозахарди, интензивно използвани като ЛДС поради възможността си да енкапсулират различни по природа молекули. Те могат да подобрят стабилността и физикохимични свойства на включените в тях лекарствени вещества и да осигурят контролираното им освобождаване. Наличието на хидрофилен външен слой и хидрофобен вътрешен „джоб“ в структурата им дават основание на Sofian et al. (2014) за използването им като ЛДС за ЛД. Концентрацията зависимата цитотоксичност на ЛД е потвърдена от редица изследователи, но авторите доказват, че дори включването на високи дози от допаминовия прекурсор в хидроксипропил-бета-циклодекстринови комплекси води до значително увеличен толеранс на астроцитни клетъчни линии (56).

## 3. Повърхностно-модифицирани неорганични наносистеми

Сред множеството ЛДС въглеродните нанотръби се открояват със способността си за таргетно доставяне на лекарствени молекули в ЦНС и възможност за директен транспорт в цитоплазмата на клетките, подобно на наноигли. Основният им недостатък е хидрофобната им природа - тя е причина за склонността им към агрегация, водеща до промени в клетките с възможна апоптоза. Конюгацията с хидрофилни молекули е една от възможностите за преодоляване на това ограничение, но различни изследвания посочват, че повърхностното функционализиране с карбоксилни и хидроксилни групи засилва цитотоксичността на носителите. Технологичен подход за обвиване на въглеродни нанотръби с нетоксични хидрофилни полимери е предложен от Tan и съавт. (2018). Приготвени са четири ЛДС, натоварени с ЛД и конюгирани съответно с полисорбат 20, полисорбат 80, хитозан и полиетилен гликол. Чрез *in vitro* изследване върху миши ембрионални 3T3 фибробласти се доказва, че свързването с посочените хидрофилни функционали значително подобрява биосъвмес-

тимостта на въглеродните нанотръби. В допълнение забавено освобождаване на ЛД от обвитите наноносители при неутрална рН-стойност, показано при *in vitro* тест, дава възможност за ограничаване на флукуациите в плазмената концентрация и редуциране на НЛР (58).

#### 4. Липидни ЛДС

Липидните наноносители (липозоми, липидни наночастици, наноемулсии, нанокапсули, самоемулгиращи се системи и др.) привличат интереса на изследователите с характерните за тях биосъвместимост и липса на токсичност. Липозомите са сред първите синтезирани липид базирани ЛДС. Те представляват сферични везикули, чиято мембрана е изградена от един или повече фосфолипидни бислоя. Структурата им, сходна с тази на клетките, позволява включването както на хидрофилни, така и на липофилни лекарствени молекули (44).

Gurturka и съавт. (2017) включват ЛД в повърхностно модифицирани с малтодекстрин липозоми с цел подобрена стабилност и улеснено преминаване през кръвно-мозъчната бариера. В структурата на изследваната ЛДС е енкапсулиран и глутатион - ендегенен антиоксидант с доказан положителен ефект при невродегенеративните заболявания. Способността му да неутрализира реактивните кислородни форми позволява предотвратяване окислението на фосфолипидите и подобрена стабилността на липозомите. При *in vitro* изследвания се отчитат забавено освобождаване на активните молекули и подобро проникване през модел на хематоенцефалната бариера. Доказана е и биосъвместимостта на наноносителите - при използване на 3T3 и SH-SY5Y клетъчни линии се наблюдава значително редуцирана цитотоксичност на модифицираните липозоми (26).

С цел по-дълго циркулиране в кръвообращението са разработени т.нар. stealth липозоми. „Маскираните“ чрез пегилиране нановезикули могат да избегнат свързването с плазмени протеини и последващото разпознаване от ретикулоендотелната система (33). Xiang и съавт. (2012) изследват възможността за подобро ЦНС доставяне на ЛД чрез включване в хлоротоксин-модифицирани „stealth“ липозоми. Хлоротоксинът е пептид, изолиран от отрова на скорпиони (*Leiurus quinquestriatus*), с висок афинитет към различни мозъчни тумори. Способността му да се свързва с пролифериращ съдов ендотел насочва проучванията към изследване на потенциала му за таргетно доставяне до ендотелните клетки, участващи в изграждането на кръвно-мозъчната

бариера. За да оцени способността на модифицираните липозоми за интрацелуларно доставяне, са приложени флуориметричен анализ и конфокална микроскопия върху култури от мозъчни микроваскуларни ендотелни клетки. Чрез инкорпориране на естествено флуоресциращия химиотерапевтик доксорубин се доказва значителен клетъчен тъптейк на ЛДС. *In vivo* изследвания с мъжки C57BL/6 мишки с МРТР-индуцирана загуба на допаминергични неврони установяват значително подобрение в двигателната координация (Rota-rod тест), повишена концентрация на допамин в субстанция нигра и стриатум (HPLC анализ) и редукция на индуцираната загуба на допаминергични неврони (имунохистохимични изследвания). Резултатите от проведените анализи потвърждават възможността за хлоротоксин-медирано таргетно лекарствено доставяне в ЦНС и предоставят нова възможност за усъвършенстване на терапията при болни от Паркинсон (65).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезът на базирани на липиди, полимери и неорганични материали ЛДС е алтернативен подход, който има капацитета да постигне целта на персонализираната медицина във връзка с модулирането на патологичния процес при болестта на Паркинсон. В настоящия литературен обзор са представени успешно използваните технологични методи за преодоляване недостатъците на ЛВ и оптимизирано доставяне на молекулата в таргетните тъкани. Описаните подходи имат потенциал да осигуряват висока *in vivo* бионаличност, подобрена ефективност и намалена периферна експозиция в сравнение с прилаганите досега конвенционални лекарствени форми. Това би довело до редуциран риск от развитие на НЛР в организма и намалена честота на усложненията при продължителна употреба. Всички тези фактори са предпоставка за подобряване на ефективността и безопасността на фармакотерапията на болестта на Паркинсон и за повишаване качеството на живот на пациентите.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abbott RD, Ross GW, White LR, Nelson JS, Masaki KH, Tanner CM, et al. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59(7):1051-57.
2. Abbott A. Levodopa: the story so far. *Nature*. 2010;446(7310):S6-7.

3. Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, Nelson JS, et al. Midlife milk consumption and substantia nigra neuron density at death. *Neurology*. 2016;86(6):512-19.
4. Ahmad MZ, Sabri AHB, Anjani QK, Domínguez-Robles J, Abdul Latip N, Hamid KA. Design and Development of Levodopa Loaded Polymeric Nanoparticles for Intranasal Delivery. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):370.
5. Anouti A, Koller WC. Tremor disorders. Diagnosis and management. *West J Med* 1995;162(6):510-3.
6. Ansari AQ, Ansari SJ, Khan MQ, Khan MF, Qureshi UA, Khatri Z, et al. Electrospun Zein nanofibers as drug carriers for controlled delivery of Levodopa in Parkinson syndrome. *Mater Res*. 2019;6:075405.
7. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2011;26(13):2387-95.
8. Arisoy S, Sayiner O, Comoglu T, Onal D, Atalay O, Pehlivanoglu B. 2020. In vitro and in vivo evaluation of levodopa-loaded nanoparticles for nose to brain delivery. *Pharm Dev Technol*. 2020;25(6):735-47.
9. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257-72.
10. Bertoldi M. Mammalian Dopa decarboxylase: structure, catalytic activity and inhibition. *Arch Biochem Biophys*. 2014;546:1-7.
11. Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to bedside gap. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1106-17.
12. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):464-74.
13. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Obesity and the risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2004;159(6):547-55.
14. Chen H, O'Reilly E, McCullough ML, Rodriguez C, Schwarzschild MA, Calle EE, et al. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007;165(9):998-1006.
15. Connolly B, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review. *JAMA*. 2014;311(16):1670-83.
16. Cosgrove J, Alty JE, Jamieson S. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2015;91(1074):212-20.
17. De Castro KC, Costa JM, Campos MGN. Drug-loaded polymeric nanoparticles: a review. *Int J Polym Mater*. 2020;71(1):1-13.
18. De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, et al. Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev*. 2016;15(10):1005-11.
19. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management: Part I: Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Pharm Ther*. 2015;40(8):504-10,532.
20. Draoui A, El Hiba O, Abdelaati EK, Abbaoui A, El Fari R, Aithya M, et al. Differential impairment of short working and spatial memories in a rat model of progressive Parkinson's disease onset: a focus on the prodromal stage. *Brain Res Bull*. 2019;150:307-16.
21. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khiat A, Gamrani H. Parkinson's disease: from bench to bedside. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(7-8):543-55.
22. Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care*. 2008;31(10):2003-5.
23. Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox SH, et al. Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease: Current and Evolving Concepts. *Ann Neurol*. 2018;84(6):797-811.
24. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Ravina B, Seppi K, Coelho M et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:S2-41.
25. Garbayoa E, Ansorena E, Blanco-Prieto M.J. Drug development in Parkinson's disease: From emerging molecules to innovative drug delivery systems. *Maturitas*. 2013;76(3):272-78.
26. Gurturka Z, Tezcanera A, Dalgic AD, Korkmazd S, Keskin D. Maltodextrin modified liposome for drug delivery through blood brain barrier. *MedChemComm*. 2017;8(6):1337-45.
27. Henderson EJ, Lord SR, Close JCT, Lawrence AD, Whone A, Ben-Shlomo Y. The ReSPonD trial – rivastigmine to stabilise gait in Parkinson's disease a phase II, randomised, double blind, placebo controlled trial to evaluate the effect of rivastigmine on gait in patients with Parkinson's disease who have fallen. *BMC Neurol*. 2013;13(1):188.
28. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(11):1955-9.
29. Jost WH. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Nervenarzt*. 2017;88(8):874-87.
30. Kalia LV, Lang A.E. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912.

31. Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2000;16(5):365-79.
32. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219(4587):979-80.
33. Li SD, Huang L. Stealth nanoparticles: high density but sheddable PEG is a key for tumor targeting. *J Control Release*. 2010;145(3):178-81.
34. Marras C, Hincapié CA, Kristman VL, Cancelliere C, Soklaridis S, Li A, et al. Systematic review of the risk of Parkinson's disease after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:S238-44.
35. Mishra A, Goel RK. Chronic 5-HT3 receptor antagonism ameliorates seizures and associated memory deficit in pentylenetetrazole-kindled mice. *Neuroscience*. 2016;339:319-28.
36. Mishra A, Goel RK. Modulatory Effect of Serotonergic System in Pentylenetetrazole-Induced Seizures and Associated Memory Deficit: Role of 5-HT1A and 5-HT2A/2C. *J Epilepsy Res*. 2019;9(2):119-25.
37. Mogharbel BF, Cardoso MA, Irioda AC, Stricker PEF, Slompo RC, Appel JM, et al. Biodegradable Nanoparticles Loaded with Levodopa and Curcumin for Treatment of Parkinson's Disease. *Molecules*. 2022;27(9):2811.
38. More JC, Nistico R, Dolman NP, Clarke VR, Alt AJ, Ogden AM, Buelens FP. Characterisation of UBP296: a novel, potent and selective kainate receptor antagonist. *Neuropharmacology*. 2004;47(1):46-64.
39. Ovalath, S, Sulthana, B. Levodopa: History and Therapeutic Applications. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20(3):185-9.
40. Pandey S, Srivanitchapoom P. Levodopa-induced Dyskinesia: Clinical Features, Pathophysiology, and Medical Management. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20(3):190-8.
41. Paul A, Yadav KS. Parkinson's disease: Current drug therapy and unraveling the prospects of nanoparticles. *J Drug Del Sci Technol*. 2020;58:101790.
42. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(7):664-71.
43. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22:S119-22.
44. Plaza-Oliver M, Santander-Ortega MJ, Lozano MV. Current approaches in lipid-based nanocarriers for oral drug delivery. *Drug Deliv Transl Res*. 2021;11(2):471-97.
45. Ribovski L, Hamelmann NM, Paulusse MJM. Polymeric Nanoparticles Properties and Brain Delivery. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2045.
46. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1128-39.
47. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Uchiyama T, Yamamoto T. Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):565-71.
48. Samir A, Elgamel BM, Gabr H, Sabaawy HE. Nanotechnology applications in hematological malignancies (Review). *Oncol Rep*. 2015;34(3):1097-105.
49. Schapira AHV, Bezard E, Brotchie J, Calon F, Collingridge GL, Ferger B, et al. Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(10):845-54.
50. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):435-50.
51. Schernhammer E, Hansen J, Rugbjerg K, Wermuth L, Ritz B. Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1102-8.
52. Sharma S, Lohan S, Murthy RSR. Formulation and characterization of intranasal mucoadhesive nanoparticulates and thermo-reversible gel of levodopa for brain delivery. *Drug Dev Ind Pharm*. 2014;40(7):869-78.
53. Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 69(17):1688-95.
54. Singh S. Nanomedicine–Nanoscale Drugs and Delivery Systems. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010;10(12):7906-18.
55. Smith Y, Wichmann T, Factor SA, DeLong MR. Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):213-46.
56. Sofian ZM, Shafee SS, Abdullah JM, Osman H, Razak SA. Evaluation of the Cytotoxicity of Levodopa and its Complex with Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD) to an Astrocyte Cell Line. *Malays J Med Sci*. 2014;21(Spec Issue):6-11.
57. Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(8):1239-52.
58. Tan JM, Saifullah B, Kura AY, Fakurazi S, Hussein MZ. Incorporation of Levodopa into

- Biopolymer Coatings Based on Carboxylated Carbon Nanotubes for pH-Dependent Sustained Release Drug Delivery. *Nanomaterials*. 2018;8(6):389.
59. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):866-72.
  60. Tibar H, El Bayad K, Bouhouche A, Haddou EHA Ben, Benomar A, Yahyaoui M, et al. Non-motor symptoms of Parkinson's Disease and their impact on quality of life in a cohort of Moroccan patients. *Front Neurol*. 2018;9:170.
  61. Tiwari SB, Amiji MM. A review of nanocarrier-based CNS delivery systems. *Curr Drug Deliv*. 2006;3(2):219-32.
  62. Uwishema O, Onyeaka H, Badri R, Yücel AN, Korkusuz AK, Ajagbe AO, et al. The understanding of Parkinson's disease through genetics and new therapies. *Brain Behav*. 2022;12(5):e2577.
  63. Vega-Vásquez P, Mosier NS, Irudayaraj J. Nanoscale Drug Delivery Systems: From Medicine to Agriculture. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:79.
  64. Wills AM, Rousha L, Pe' rez A, Ren X, Boyd J. Predictors of weight loss in early treated Parkinson's disease from the NET-PD LS-1 cohort. *J Neurol*. 2017;264(8):1746-53.
  65. Xiang Y, Wu Q, Liang L, Wang X, Wang J, Zhang X, et al. Chlorotoxin-modified stealth liposomes encapsulating levodopa for the targeting delivery against Parkinson's disease in the MPTP-induced mice model. *J Drug Target*. 2012;20(1):67-75.
  66. Yang W, Hamilton JL, Kopil C, et al. Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. *NPJ Parkinsons Dis*. 2020;6:15.
  67. Yang X, Zheng R, Cai Y, Liao M, Yuan W, Liu Z. Controlled-release levodopa methyl ester/benserazide-loaded nanoparticles ameliorate levodopa-induced dyskinesia in rats. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:2077-86.
  68. Zhang X, Song D, Gu L, Ren Y, Verkhatsky A, Peng L. Decrease of gene expression of astrocytic 5-HT<sub>2B</sub> receptors parallels development of depressive phenotype in a mouse model of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:388.

**Адрес за кореспонденция:**

Мария Дангова  
Медицински колеж  
бул. „Цар Освободител 84“  
Варна, 9000  
e-mail: Mariya.Dangova@mu-varna.bg