

## Rola składników naturalnych w zapobieganiu chorobom neurodegeneracyjnym

### *The role of natural ingredients in protection from neurodegenerative diseases*

Przemysław Czajkowski<sup>1</sup>, Jolanta Nazaruk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup> Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

#### Streszczenie

Obecny stan wiedzy pozwala stwierdzić, że nieodpowiedni sposób odżywiania w ciągu życia ma znaczący wpływ na rozwój chorób neurodegeneracyjnych w wieku podeszłym. Postępujące wraz z upływem czasu patologiczne zmiany w obrębie układu nerwowego mają fatalny skutek w przyszłości i objawiają się występowaniem różnego rodzaju schorzeń. Celem pracy jest przegląd najlepiej przebadanych związków naturalnych występujących w przyprawach pozyskiwanych z roślin oraz możliwość ich zastosowania jako nutraceutyków w zapobieganiu schorzeniom neurodegeneracyjnym. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa przedstawiono właściwości kurkuminy, luteoliny, kwercetyny, kwasu rozmarynowego, antocyjanów, piperyny, kapsaicyny i kwasu ursolowego. *Geriatrics 2014; 8: 258-263.*

*Słowa kluczowe: choroby neurodegeneracyjne, związki pochodzenia naturalnego, kurkumina, neuroprotekcja*

#### Abstract

The current state of knowledge allows to claim that improper way of nutrition affect in progress of neurodegenerative diseases well on in years. These progressive changes have negative effect in the future and it's correlated with prevalence of neurodegenerative afflictions. The aim of this paper is to review the best know natural compounds and their possible use as nutraceuticals in prevalence of neurodegenerative diseases. On the grounds of available papers, the thesis shows properties of curcumin, luteolin, quercetin, rosmarinic acid, anthocyanins, piperine, capsaicin and ursolic acid. *Geriatrics 2014; 8: 258-263.*

*Keywords: neurodegenerative diseases, chemical compounds of natural origin, curcumin, neuroprotection*

#### Wstęp

Choroby neurodegeneracyjne stanowią grupę postępujących schorzeń układu nerwowego, w których charakterystycznym objawem jest utrata komórek nerwowych. Na całym świecie obserwuje się zwiększenie liczby osób, które cierpią na tego typu choroby. Wzrost częstości występowania tych dolegliwości jest związany z ogólnym starzeniem się ludzkiej populacji oraz, w dużej mierze, niewłaściwym stylem życia. Choroby Alzheimera i Parkinsona są obecnie jednymi z najpoważniejszych schorzeń, z jakimi zmagają się ludzie. Zaobserwowano przy tym mniejszy zasięg

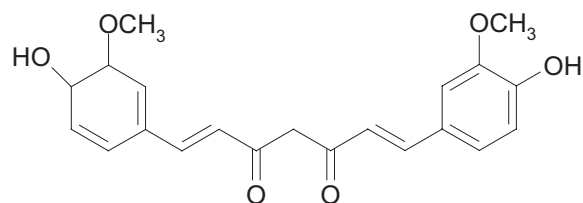
występowania neurodegeneracji na subkontynencie azjatyckim, co powiązано z wysokim, regularnym spożywaniem warzyw, owoców i przypraw [1,2].

Współczesne badania wykazały, że powszechnie stosowane przyprawy, zawierają szereg aktywnych farmakologicznie składników i można je wykorzystać w celach prewencyjnych w formie nutraceutyków. Nutraceutyki to preparaty farmaceutyczne o charakterze paraleku, które oprócz bioaktywnych składników pochodzenia naturalnego mogą zawierać skoncentrowane składniki odżywcze. Ich zadaniem jest ogólna ochrona organizmu przed skutkami nieprawidłowego

sposobu odżywiania, trybu życia oraz szkodliwego wpływu środowiska. Wykazano, że wiele składników naturalnych ma działanie prewencyjne w przypadku schorzeń neurodegeneracyjnych. Ich oddziaływanie odbywa się poprzez modulowanie wieloetapowych szlaków sygnałowych [3].

### Wielokierunkowe działanie kurkuminy

Sproszkowane kłącze ostryżu długiego *Curcuma longa* (Zingiberiaceae) stanowi główny składnik jednej z najbardziej znanych przypraw na świecie – curry. Surowiec zawiera mieszaninę żółtych barwników, tzw. kurkuminoidów, w tym główny związek kurkuminy, dimeryczną pochodną kwasu ferulowego – diferuloimetan (rycina 1a), desmetoksykurkuminy i bis-desmetoksykurkuminy. Zawartość kurkuminy w ostryżu długim wynosi 3-5%, w ostryżu jawańskim *Curcuma xanthorrhiza* (Zingiberiaceae) do 2%. Surowiec zawiera też olejek eteryczny, skrobię, cukry i sole mineralne oraz kwas ferulowy (produkt rozpadu kurkuminy) [4].



Rycina 1a. Kurkumina  
Figure 1a. Curcumin

Głównym producentem kłącza kurkumy są Indie (ponad 90% światowej produkcji) [5]. Początkowe zastosowanie kurkuminy ograniczało się do wykorzystania jej jako środka poprawiającego smak i barwę produktów spożywanych m.in. sera, masła, musztardy, sosów, napoi [6]. Postęp badań biologicznych przyczynił się do odkrycia nowych możliwości zastosowania tego związku jako substancji o aktywności farmakologicznej. Możliwa jest synteza kurkuminy, ale do celów spożywczych i leczniczych wykorzystuje się wyłącznie substancję pochodzenia naturalnego. Z kłącza ostryżu, które jest surowcem farmakopealnym, pozyskuje się również olejek eteryczny i oleożywicę [7].

Sproszkowane kłącze jest ważnym surowcem w medycynie alternatywnej. W indyjskim systemie terapeutycznym Ajurwedzie ten żółty proszek jest stosowany jako remedium w stanach zapalnych, schorzeniach wątroby i układu oddechowego (alergia, astma),

kaszlu i katarze. Natomiast w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej jako środek pobudzający, wiatropędny, ściągający, moczopędny i zwiększający przepływ krwi w okolicach miednicy i pęcherza moczowego [8].

Lecznicze właściwości kurkuminy zostały potwierdzone licznymi badaniami, na podstawie których wykazano działanie antyoksydacyjne (zmiatacz wolnych rodników i inhibitor syntazy tlenu azotu NOS) [9] oraz przeciwzapalne (regulator cyklooksygenazy, zwłaszcza formy indukowanej COX-2 i lipooksygenazy LOX) [10,11]. Wykazano również możliwe zastosowanie kurkuminy jako środka przeciwnowotworowego w przypadku różnego rodzaju nowotworów, między innymi narządów moczowo-płciowych, piersi, głowy, szyi, przewodu pokarmowego, jajników, płuc, czerniaka, mięsaka, chłoniaka i białaczki [12,13]. Ponadto związek ten działa hepatoprotekcyjne [14], przeciwzkrzepowo [15], hipoglikemicznie i antyhipolipemicznie poprzez zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz zwiększenie frakcji HDL i trójglicerydów [16,17], a także przeciwreumatycznie w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów [18].

Przeciwutleniające i przeciwzapalne właściwości kurkuminy stanowią istotny czynnik chroniący komórki przed uszkodzeniem, w tym przed działaniem genotoksycznym i neurotoksycznym. Omawiany związek chemiczny poprzez modulowanie aktywności niektórych czynników, enzymów lub genów może mieć wpływ na patomechanizmy chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera (ChA) lub choroba Parkinsona (ChP).

Jedną z częściej występujących chorób neurodegeneracyjnych jest postępująca choroba Alzheimera, która w przeważającym procencie dotyka osób starszych. Peptyd  $\beta$ -amyloidowy (Abeta) jest głównym budulcem płytek starczych znajdujących się w mózgu osób chorych na tę chorobę. Kurkumina hamuje pobudzenie jądrowego czynnika kappa-B (NF- $\kappa$ B), którego aktywacja następuje poprzez wcześniejsze połączenie się Abeta z receptorem p75NTR. Prowadzi to do indukowanej apoptozy Abeta i stanowi istotny punkt uchwytu nowych leków stosowanych przeciwko ChA [19]. W innym badaniu naukowcy wykazali, że kurkumina powoduje destabilizację włókna  $\beta$ -amyloidu (fAbeta). Jednak ten efekt, zależny od zastosowanej dawki, wykazano w badaniach *in vitro* i nie został jeszcze dokładnie przebadany w warunkach *in vivo* [20].

Choroba Parkinsona jest to przewlekłe i postępujące schorzenie charakteryzujące się zmniejszeniem

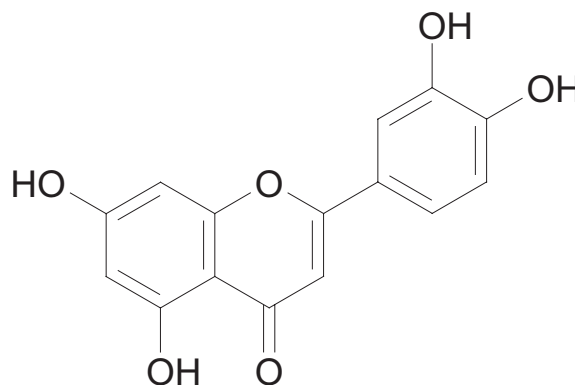
ilości dopaminy - neurotransmitera w istocie czarnej śródmózgowia. W mózgu osób z ChP stwierdza się obecność cytoplazmatycznych inkluzji tzw. ciał Lewy'ego, utworzonych głównie z  $\alpha$ -synukleiny, ubikwityny i białek neurofilamentów. W chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak ChP obserwuje się zaburzenia w metabolizmie i funkcji  $\alpha$ -synukleiny [21]. Kurkumina jest jedną z lepiej poznanych substancji pochodzenia naturalnego o potencjalnych właściwościach prewencyjnych w tym przypadku. Na przykład zwrócono uwagę, że po zastosowaniu kurkuminy toksyczność reaktywnych form tlenu (ROS) i  $\alpha$ -synukleiny w modelu komórkowym jest znacznie zmniejszona. Sugeruje to, że substancja pozyskiwana z kłącza ostryżu posiada właściwości neuroprotektoryjne [22].

Groźną i coraz częściej diagnozowaną chorobą, w której kurkumina może mieć właściwości terapeutyczne, jest stwardnienie rozsiane. Jest to choroba autoimmunologiczna dotykająca ośrodkowego układu nerwowego, polegająca na demielinizacji osłonek nerwowych neuronów [23]. Liczne badania przeprowadzane na zwierzęcym modelu doświadczalnym wykazały, że limfocyty T pomocnicze, które produkują IL-17, odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego. Najnowsze badania donoszą, że kurkumina znacząco zmniejsza stopień zaawansowania choroby, poprzez zmniejszenie przenikania do rdzenia kręgowego komórek wywołujących zapalenie. Ponadto zmniejsza ekspresję mRNA, cytokin: IL17, TGF- $\beta$ , IL-6, IL-21. Badania dowodzą, że kurkumina może być wykorzystana w leczeniu stwardnienia rozsianego i innych chorób zapalnych, w których biorą udział limfocyty Th17 [24].

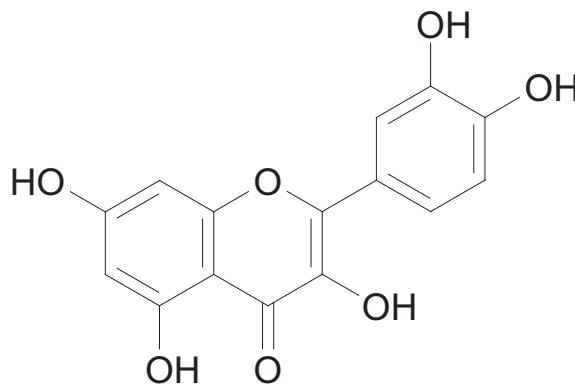
### Polifenole – związki o wysokim potencjale prozdrowotnym

Polifenole to grupa związków, której przedstawiciele występują w różnych częściach roślin. Należy podkreślić, że są to substancje szeroko znane ze względu na ich właściwości antyoksydacyjne [25]. Mogą mieć również zastosowanie w przypadku schorzeń neurodegeneracyjnych. Przeprowadzone badania dowiodły, że luteolina i kwercetyna (rycina 1b, c) są czynnikami silnie neuroprotektoryjnymi w zapobieganiu stwardnienia rozsianego (MS). Luteolina jest to flawonoid z grupy flawonów, występujący powszechnie w roślinach leczniczych i warzywach np. brokułach, czy zielonej papryce. Wykazano, że luteolina w połączeniu z IFN- $\beta$ , lub bez, może hamować czynność limfocytów T,

aktywowanych leukocytów krwi obwodowej i komórek tłuszczowych u pacjentów z MS. Szczególnie istotne jest to w przypadku tych ostatnich, ponieważ podejrzewa się, iż te komórki mogą być specyficznym punktem uchwytu w walce z tą chorobą [26]. Kwercetyna jest flawonoidem z grupy flawonoli, który występuje między innymi w kwiatostanach głogu, kasztanowca i w cebuli. Z przeprowadzonych badań wynika, że kwercetyna w odpowiedniej dawce moduluje odpowiedź immunologiczną w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej [27].



Rycina 1b. Luteolina  
Figure 1b. Luteolin)

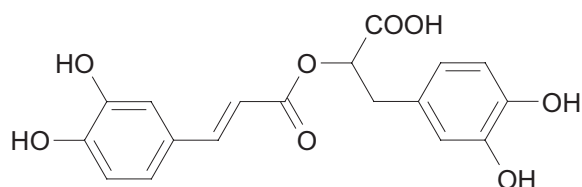


Rycina 1c. Kwercetyna  
Figure 1c. Quercetin

Grupa związków należąca do flawonoidów to antocyjany. Występują one w naturze jako barwniki kwiatów, owoców, liści i łodyg. Antocyjany zawarte w wilcu ziemniaczanym (*Ipomoea batatas*) z rodziny powojowatych (Convolvulaceae) posiadają działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające. Przeprowadzone

badania na myszach traktowanych D-galaktozą wykazały, że antocyjany zawarte w wilcu ziemniaczanym odmiany purpurowej mogą odwrócić upośledzenie procesu uczenia się i zapamiętywania [28].

Kolejnym przykładem substancji bioaktywnej o właściwościach neuroprotektoryjnych jest depsyd kwasu kawowego i kwasu  $\alpha$ -hydroksydihydrokawowego, czyli kwas rozmarynowy (rycina 1d). Występuje on w wielu gatunkach roślin z rodziny jasnotowatych (*Lamiaceae*) np. rozmarynie lekarskim (*Rosmarinus officinalis*), mięcie pieprzowej (*Mentha piperita*) czy szałwii lekarskiej (*Salvia officinalis*). Swój neuroprotektoryjny charakter w chorobie Alzheimera wykazuje poprzez ochronę komórek PC12 przed neurotoksycznym działaniem  $\beta$ -amyloidu (A $\beta$ ) [29].



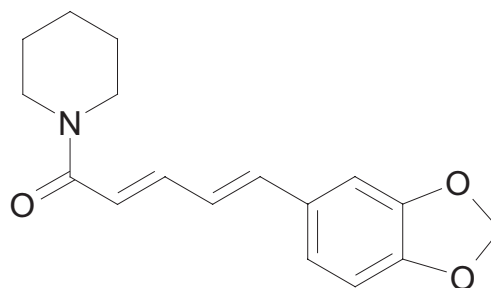
Rycina 1d. Kwas rozmarynowy  
Figure 1d. Rosmarinic acid

### Alkaloidy jako substancje neuroprotektoryjne

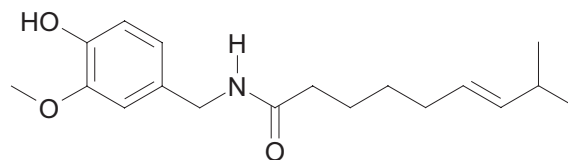
Obecnie poświęca się coraz więcej uwagi badaniom mającym na celu poszukiwanie substancji poprawiających funkcje poznawcze pacjentów z chorobą Alzheimera. Do tego celu próbuje się wykorzystać również rośliny lecznicze, które zawierają bogactwo składników biologicznie czynnych. Liczną grupą związków pochodzenia roślinnego, mającą silne właściwości fizjologiczne są alkaloidy. Piperyna (rycina 1e), czyli pochodna piperydyny zawarta m.in. w pieprzu czarnym (*Piper nigrum*) z rodziny pieprzowatych (*Piperaceae*) jest alkaloidem o ostrym smaku. Niezależnie od dawki, częste przyjmowanie piperyny znacząco poprawia stan zdrowia w przypadku upośledzenia zdolności zapamiętywania oraz spowalnia neurodegenerację [30]. Wykazano także, że piperyna łagodzi objawy depresji poprzez modulację układu serotoninergicznego [31].

Następnym alkaloidem, a dokładnie pochodną wanililoaminy o charakterze aminy jest kapsaicyna (rycina 1f), która występuje w papryce rocznej (*Capsicum annuum*) z rodziny psiankowatych (*Solanaceae*) oraz papryczkach chili. Kapsaicyna działa

cytotoksycznie, neurotoksycznie i indukuje apoptozę w nowotworach mózgu m.in. nerwiaku płodowym i glejaku wielopostaciowym [32]. W przypadku normalnych komórek zaobserwowano z kolei efekt neuroprotektoryjny. W badaniu na myszach, które poddano działaniu glutaminianu, czynnika wywołującego stres oksydacyjny, znacząco zmniejszającego żywotność komórek nerwowych, indukującego ich apoptozę, po podaniu kapsaicyny stwierdzono przywrócenie prawidłowych funkcji tych komórek. W doświadczeniu wykorzystano również rezweratrol, związek polifenolowy z grupy stylbenów. W połączeniu z kapsaicyną zaobserwowano spotęgowanie właściwości neuroprotektoryjnych tej ostatniej substancji [33]. Efekt ochronny wobec komórek nerwowych stwierdzono także w przypadku niedokrwienia mózgu wywołanego u gerbili, zwierząt doświadczalnych z grupy gryzoni. Zaobserwowano m.in. zahamowanie upośledzenia pamięci wywołanego niedokrwieniem [34].



Rycina 1e. Piperyna  
Figure 1e. Piperine

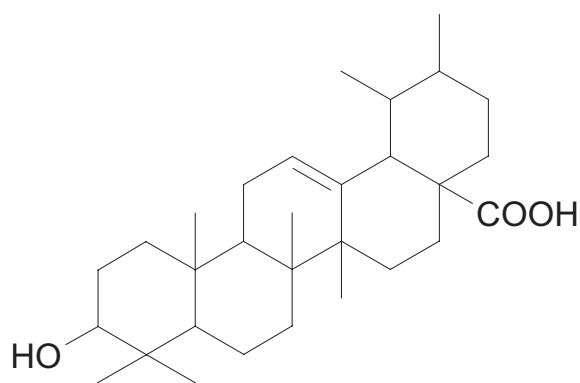


Rycina 1f. Kapsaicyna  
Figure 1f. Capsaicin

### Inne związki o potencjalnym ochronnym wpływie na komórki nerwowe

Ciekawe właściwości posiada kwas ursolowy (rycina 1g), związek z grupy triterpenów pentacyklicznych, powszechnie występujący w świecie roślin. Wyizolowany został m.in. z zieleń majeranku (*Origanum*

*majorana*), które jest typową przyprawą w polskiej kuchni. Badania *in vitro* i *in vivo* na modelach zwierzęcych wykazały, że substancja ta jest kompetywnym i niekompetywnym inhibitorem acetylocholinoestery. Zmniejsza również uszkodzenie komórek nerwowych, powstające pod wpływem stresu oksydacyjnego wywołanego przez Abeta. Oddziałuje poprzez zahamowanie tworzenia wolnych rodników i utleniania lipidów. Kwas ursolowy zmniejsza produkcję cytokin prozapalnych i neurotoksycznych reaktywnych form tlenu oraz zapobiega wiązaniu się Abeta z mikroglem [35].



Rycina 1g. Kwas ursolowy  
Figure 1g. Ursolic acid

Czosnek (*Allium sativum*), którego głównymi składnikami są pochodne siarkowe: allicyna i produkty jej przemiany - ajoeny, również potencjalnie może mieć znaczenie w prewencji schorzeń neurodegeneracyjnych. W badaniach na synaptosomach izolowanych z mózgu szczurów stwierdzono, że wyciąg z czosnku

znaczaco hamuje produkcję 8-izo-prostaglandyny  $F_{2\alpha}$  powstającej pod wpływem stresu oksydacyjnego [36]. Zaobserwowano również bezpośrednie hamowanie kaspazy-3, proteazy zapoczątkowującej apoptozę komórek nerwowych [37].

## Podsumowanie

Możliwość wykorzystania składników czynnych roślin przyprawowych w celu zapobiegania różnym chorobom neurodegeneracyjnym zaczyna być coraz bardziej doceniany. Niektóre z tych surowców potencjalnie mogą być wykorzystane jako leki przeciwko chorobie Alzheimera, Parkinsona lub innym schorzeniom neurodegeneracyjnym. Przedstawione substancje naturalne posiadają szerokie działanie prozdrowotne, m.in. dzięki właściwościom przeciwutleniającym, przeciwzapalnym oraz neuroprotektynym. Jednakże możliwości terapeutyczne wielu innych składników zawartych w roślinach są wciąż nie do końca poznane i czekają na eksplorację. Dlatego, aby w pełni zbadać ich potencjał istnieje potrzeba przeprowadzenia badań przedklinicznych i klinicznych.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Przemysław Czajkowski  
Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie  
Farmakognozji  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
☎ (+48 22) 627 39 86  
✉ redakcja@akademiamedycyny.pl

## Piśmiennictwo

1. Alzheimers Association. 2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's & Dementia, Volume 9, Issue 2. Pobrano 05.01.2015: ([http://www.alz.org/downloads/facts\\_figures\\_2013.pdf](http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2013.pdf)).
2. Thakur MK. Alzheimer's disease - a challenge in the new millennium. *Curr Sci* 2000;79:29-36.
3. Kannappan R, Gupta SC, Kim JH i wsp. Neuroprotection by spice-derived nutraceuticals: you are what you eat! *Mol Neurobiol* 2011;44:142-59.
4. Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J i wsp. Fitoterapia i leki roślinne. Warszawa: PZWL; 2012. s. 353.
5. Olojede AO, Nwokocha CC, Akinpelu AO, Dalyop T. Effect of variety, rhizome and seed bed types on yield of turmeric (*Curcuma longa* L) under a humid tropical agro-ecology. *Adv Bio Res* 2009;3:40-2.
6. Govindarajan VS. Turmeric—chemistry, technology, and quality. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1980;12:199-301.

7. Sigrist MS, Pinheiro JB, Azevedo Filho JA, Zucchi MI. Genetic diversity of tumeric germplasm (*Curcuma longa*; Zingiberiaceae) identified by microsatellite markers. *Genet Mol Res* 2011;10:419-28.
8. Shiyou L, Wei Y, Guangrui D i wsp. Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Crops* 2011;2:28-54.
9. Sreejayan, Rao MN. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:105-7.
10. Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:533-40.
11. Rao CV. Regulation of COX and LOX by curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:213-26.
12. Rao CV, Rivenson A, Simi B I wsp. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res* 1995;55:259-66.
13. Anand P, Sundaram C, Jhurani S i wsp. Curcumin and cancer: An "old-age" disease with an "age-old" solution. *Cancer Lett* 2008;267:133-64.
14. Kiso Y, Suzuki Y, Watanabe N i wsp. Antihepatotoxic principles of *Curcuma longa* rhizomes. *Planta Med* 1983;49:185-7.
15. Srivastava R, Dikshit M, Srimal RC i wsp. Antithrombotic effect of curcumin. *Thromb Res* 1985;40:413-7.
16. Srinivasan M. Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. *Indian J Med Sci* 1972;26:269-70.
17. Babu PS, Srinivasan K. Influence of dietary curcumin and cholesterol on the progression of experimentally induced diabetes in albino rat. *Mol Cell Biochem* 1995;152:13-21.
18. Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J Med Res* 1980;71:632-4.
19. Kuner P, Schubel R, Hertel C. Beta-amyloid binds to p75NRT and activates NFκB in human neuroblastoma cells. *J Neurosci Res* 1998;54:798-804.
20. Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J Neurosci Res* 2004;75:742-50.
21. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998;339:1044-53.
22. Liua Z, Yub Z, Lib X i wsp. Curcumin protects against A53T alpha-synuclein-induced toxicity in a PC12 inducible cell model for Parkinsonism. *Pharmacol Res* 2011;63:439-44.
23. Aktas O, Waiczies S, Zipp F. Neurodegeneration in autoimmune demyelination: recent mechanistic insights reveal novel therapeutic targets. *J Neuroimmunol* 2007;184:17-26.
24. Xie L, Li XK, Funeshima-Fuji N i wsp. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. *Int Immunopharmacol* 2009;9:575-81.
25. Theoharides TC. Luteolin as a therapeutic option for multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2009;6:29.
26. Perron NR, Brumaghim JL. A Review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochem Biophys* 2009;53:75-100.
27. Sternberg Z, Chadha K, Lieberman A i wsp. Quercetin and interferon-beta modulate immune response(s) in peripheral blood mononuclear cells isolated from multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2009;205:142-7.
28. Wu D-M, Lu J, Zheng Y-L i wsp. Purple sweet potato color repairs D-galactose-induced spatial learning and memory impairment by regulating the expression of synaptic proteins. *Neurobiol Learn Mem* 2008;90:19-27.
29. Iuvone T, De Filippis D, Esposito G i wsp. The spice sage and its active ingredient rosmarinic acid protect PC12 cells from amyloid-beta peptide induced neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:1143-9.
30. Chonpathompikunlert P, Wattanathorn J, Muchimapura S. Piperine, the main alkaloid of Thai black pepper, protects against neurodegeneration and cognitive impairment in animal model of cognitive deficit like condition of Alzheimer's disease. *Food Chem Toxicol* 2010;48:798-802.
31. Li S, Wang C, Wang, Wei M i wsp. Antidepressant like effects of piperine in chronic mild stress treated mice and its possible mechanisms. *Life Sci* 2007;80:1373-81.
32. Dib B, Falchi M. Convulsions and death induced in rats by Tween 80 are prevented by capsaicin. *Int J Tissue React* 1996;8:27-31.
33. Lee J-G, You J-M, Lin C i wsp. Combined treatment with capsaicin and resveratrol enhances neuroprotection against glutamate-induced toxicity in mouse cerebral cortical neurons. *Food Chem Toxicol* 2012;50:3877-85.
34. Pegorini S, Braidà D, Verzoni C i wsp. Capsaicin exhibits neuroprotective effects in a model of transient global cerebral ischemia in Mongolian gerbils. *Br J Pharmacol* 2005;144:727-35.
35. Yoo K-Y, Park S-Y. Terpenoids as potential anti-Alzheimer's disease therapeutics. *Molecules* 2012;17:3524-38.
36. Brunetti L, Menghini L, Orlando G. Antioxidant effects of garlic in young and aged rat brain in vitro. *J Med Food* 2009;12:1166-9.
37. Jackson R, McNeil B, Taylor C i wsp. Antioxidant effects of garlic in young and aged rat brain in vitro. *Nutr Neurosci* 2002;5:287-90.