

Received: 04.01.2019  
Accepted: 22.07.2019  
Published: 10.10.2019

## Rola wybranych antyoksydantów w rozwoju i leczeniu choroby Parkinsona

### The role of selected antioxidants in the development and treatment of Parkinson's disease

Dominika Markowska<sup>1</sup>, Daria Malicka<sup>1</sup>, Jarosław Nuskiewicz<sup>2</sup>, Karolina Szewczyk-Golec<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Biologii Medycznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu, Polska

<sup>2</sup> Katedra Biologii i Biochemii Medycznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu, Polska

#### Streszczenie

Wraz z powszechnym starzeniem się społeczeństw nasila się rozwój chorób neurodegeneracyjnych wieku podeszłego. Do schorzeń tych należy choroba Parkinsona. Niestety, współczesna medycyna nie może jeszcze jednoznacznie określić etiopatogenezy choroby, zatem nie można wprowadzić leczenia przyczynowego. Obecny stan wiedzy wskazuje, iż w przebiegu choroby Parkinsona dochodzi do zwyrodnienia części zbitej istoty czarnej śródmózgowia, prowadzącego do spadku ilości dopaminy w mózgu chorego, co powoduje zaburzenia przekąźnictwa i pojawienie się objawów niepożądanych. Zmiany neurodegeneracyjne prawdopodobnie są spowodowane różnymi czynnikami, włączając zaburzenia genetyczne, przewlekły stan zapalny, oddziaływanie czynników toksycznych, zaburzenia metabolizmu białek czy też stres oksydacyjny. To właśnie w zaburzeniach oksydacyjnych upatruje się możliwości terapeutycznych związanych z podawaniem antyoksydantów, które mogłyby ten stan zniwelować, przyczyniając się do poprawy jakości życia chorego. Biorąc pod uwagę liczne przeciwwtleniacze, takie jak: koenzym Q<sub>10</sub>, witaminy z grupy B, witaminy D i E oraz resweratrol, nie można jednoznacznie stwierdzić, iż jest to skuteczne rozwiązanie terapeutyczne, gdyż eksperymenty przeprowadzane zarówno na ludziach, jak i na zwierzętach dawały niekiedy sprzeczne rezultaty. Niepodważalnym jest natomiast stwierdzenie, iż należy wystrzegać się niedoborów antyoksydantów i dążyć do osiągnięcia fizjologicznych stężeń, ponieważ przekłada się to na znaczne korzyści zdrowotne.

#### Słowa kluczowe:

antyoksydanty • choroba Parkinsona • reaktywne formy tlenu • stres oksydacyjny • witaminy z grupy B

#### Summary

The widespread aging of societies results in the intensification of the development of neurodegenerative diseases associated with advanced age, including Parkinson's disease. Unfortunately, modern medicine is not able to unequivocally determine the etiopathogenesis of the disease, which is why no causative treatment can be given. According to the current state of knowledge, in the course of Parkinson's disease the substantia nigra pars compacta in the midbrain degenerates, leading to a decrease in dopamine levels in the patient's brain. This results in neurotransmission disturbances and the development of undesirable effects. Neurodegenerative changes are supposedly caused by the combination of various factors, including genetic factors, chronic inflammation, the interaction

of toxins, disturbances in protein metabolism, and oxidative stress. The therapeutic possibilities associated with the administration of antioxidants, which could alleviate increased oxidative stress and contribute to the better quality of life of the patient, are considered. Taking into account the studies on numerous antioxidants, such as coenzyme Q10, B vitamins, vitamin D, vitamin E and resveratrol, it cannot be unequivocally stated that this is an effective treatment, because experiments carried out on both humans and animals gave conflicting results. It is reasonable to say that antioxidant deficiencies should be avoided and the physiological levels should be sought, as this may be translated into significant health benefits.

**Keywords:** antioxidants • Parkinson's disease • reactive oxygen species • oxidative stress • B vitamins

**GICID** 01.3001.0013.5252  
**DOI:** 10.5604/01.3001.0013.5252  
**Word count:** 7591  
**Tables:** 3  
**Figures:** 1  
**References:** 117

**Adres autorki:** dr hab. n. med. Karolina Szewczyk-Golec, Katedra Biologii i Biochemii Medycznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu, ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz; e-mail: karosz@cm.umk.pl

**Wykaz skrótów:** **6-OHDA** – 6-hydroksydopamina, **ASN** –  $\alpha$ -synukleina, **CoQ<sub>10</sub>** – koenzym Q<sub>10</sub>, **CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>** – ubiquinol, **GABA** – kwas  $\gamma$ -aminomasłowy, **GSH** – zredukowany glutation, **kalcydiol** – 25-hydroksycholekalcyferol, **kalcytriol** – 1,25-dihydroksycholekalcyferol, **LOO<sup>•</sup>** – lipidowe rodniki nadtlenowe, **MPTP** – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna, **NAC** – nieamyloidowy rdzeń, **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, **ChP** – choroba Parkinsona, **PLP** – fosforan pirydoksalu, **RFT** – reaktywne formy tlenu, **RXR** – receptor retinoidowy X, **TMP** – monofosforan tiaminy, **TPP** – pirofosforan tiaminy, **TTP** – trifosforan tiaminy, **Ubi-sol-Q<sub>10</sub>** – nanomikro-krystaliczny preparat CoQ<sub>10</sub>, **UDPRS** – całkowita skala oceny choroby Parkinsona, **VDR** – receptor jądrowy aktywnej hormonalnie postaci witaminy D, **VDREs** – element odpowiedzi na witaminę D.

## WSTĘP

Choroba Parkinsona (ChP) jest drugą pod względem częstotliwości występowania chorobą neurodegeneracyjną, w której dużą rolę odgrywa wiek pacjenta. Ustępuje miejsca jedynie występującej najczęściej chorobie Alzheimera [73]. W krajach rozwiniętych obserwuje się ciągle wzrost długości życia, co wiąże się z coraz większym odsetkiem ludzi zapadających na choroby neurodegeneracyjne, w tym z ChP [68]. Szacuje się, że w 2030 r. aż 8,7–9,3 mln osób zamieszkujących Europę Zachodnią po ukończeniu 50. roku życia będzie cierpiało na ChP. Warto również podkreślić, iż mężczyźni chorują częściej, przyczynę tego upatruje się w protekcyjnej roli żeńskich hormonów, głównie estrogenu [19]. Nazwa choroby pochodzi od nazwiska angielskiego lekarza Jamesa Parkinsona, który jako pierwszy opisał jej objawy [91]. W 1817 r. opublikował pracę „Esej o drżączce porażnej”, w której zawarł opis sześciu przypadków pacjentów, wskazując na podstawowe objawy nowej choroby, czyli drżenie i zaburzenia chodu. Zainteresowanie chorobą wykazał później francuski neurolog Jean-Martin Charcot, który opisał jeden z jej głównych symptomów, a mianowicie sztywność mięśniową. W 1884 r., na wniosek Charcota, drżączkę porażną zaczęto określać mianem choroby Parkinsona [71].

Oznaki choroby ulegają nasileniu wraz z jej rozwojem i narastają stopniowo w ciągu kilkunastu lat, dlatego niezwykle trudne jest wczesne rozpoznanie [62]. Charakterystyczne objawy ruchowe, takie jak: sztywność mięśniowa, drżenie oraz spowolnienia ruchowe pojawiają się, gdy ubytek neuronów osiąga poziom 60%, natomiast stężenie dopaminy w prążkowie zmniejszy się o 60–80% [10]. Oprócz wyżej wymienionych symptomów ruchowych chorobie Parkinsona towarzyszą również zaparcia, hipotonia ortostatyczna, częste oddawanie moczu, zaburzenia snu, impotencja, depresja, apatia, lęk, a także zaburzenia poznawcze, które mogą u części chorych rozwinąć się w zespół otępienny [115]. ChP jest chorobą nieuleczalną, dlatego w celu poprawy jakości życia chorych stosuje się leczenie objawowe. Oprócz stosowania farmakoterapii i leczenia operacyjnego, dużą rolę odgrywa rehabilitacja, która umożliwia jak najdłuższe zachowanie niezależności funkcjonalnej oraz samodzielności pacjenta [115].

## CHOROBA PARKINSONA JAKO PRZYKŁAD SCHORZENIA NEURODEGENERACYJNEGO

Choroba Parkinsona to zwyrodnieniowa choroba części zbitęj istoty czarnej śródmózgowia, prowadząca do spadku ilości dopaminy w mózgu pacjenta. Choroba wiąże

się z objawami uszkodzenia układu pozapiramidowego. Dochodzi w niej do zmian zwyrodnieniowych i stopniowego obumierania barwnikonośnych neuronów części zbitiej istoty czarnej oraz jądra soczewkowatego śródmózgowia [81]. Dopamina jest neuroprzebieżnikiem odpowiedzialnym za transmisję sygnałów między istotą czarną a ciałem prążkowym w kresomózgowiu. Sygnały te są odpowiedzialne za zależną od woli pracę mięśni, która dzięki prawidłowemu przebieżnictwu jest płynna i przebiega bez zakłóceń [40]. Mimo przeprowadzenia wielu badań i rozpatrzenia licznych koncepcji, mających na celu wyjaśnienie przyczyny występowania choroby, jej etiopatogeneza wciąż pozostaje zagadką i wyzwaniem dla współczesnych badaczy [60]. W mózgu pacjentów z ChP, oprócz zaniku komórek dopaminergicznych istoty czarnej, można zaobserwować również – podobnie jak w innych chorobach neurodegeneracyjnych – obecność ciał Lewy’ego [93]. Są one zbudowane z białka  $\alpha$ -synukleiny (ASN), odgrywającej istotną rolę w utrzymaniu homeostazy dopaminy [100]. ASN jest to fibrylarne białko presynaptycznych neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Bierze udział m.in. w uwalnianiu, magazynowaniu i wychwycie zwrotnym dopaminy [72]. Alfa-synukleina składa się z trzech podstawowych domen: N-końcowej wiążącej lipidy  $\alpha$ -helikoidy, nieamyloidowego rdzenia (NAC) i nieustrukturuwanego C-końca [103]. W procesie nukleacji uzyskuje konformację  $\beta$ -harmonijki [64]. W stanie fizjologicznym jest termostabilna, dobrze rozpuszczalna i niepofałdowana. W warunkach patologicznych wykazuje skłonność do tworzenia agregatów, które są nierozpuszczalne i odporne na działanie enzymów proteolitycznych [108]. W genetycznej postaci choroby związanej z mutacją w genie  $\alpha$ -synukleiny, dochodzi do kumulacji nieprawidłowo zbudowanego białka i jego odkładania w postaci wtętów nerwowych, co wpływa niekorzystnie na neurony dopaminergiczne [36].

Obecny stan wiedzy wskazuje, iż neurodegeneracja może zostać zapoczątkowana zarówno przez czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Obumieranie komórek może przebiegać pod wpływem występowania przewlekłego stanu zapalnego, przyspieszonego starzenia, oddziaływania czynników toksycznych, zaburzenia metabolizmu białek czy stresu oksydacyjnego [18].

### STRES OKSYDACYJNY W PATOGENEZIE CHOROBY PARKINSONA

W myśl wolnorodnikowej teorii powstania choroby Parkinsona, jej przyczyny upatruje się w nadmiernym wytwarzaniu reaktywnych form tlenu (RFT), czemu sprzyjają zbyt duże ilości żelaza oraz dopaminy. Katabolizm dopaminy, zachodzący z uczestnictwem monooksygenaz, indukuje powstawanie  $H_2O_2$ , który w reakcji Fentona z udziałem żelaza zostaje przekształcony w niebezpieczny rodnik hydroksylowy [44]. Reakcja rodnika hydroksylowego z dopaminą prowadzi do powstania 6-hydroksodopaminy, która działa toksycznie i jest uznawana za jeden z czynników wywołujących ChP [44]. Ściśle związana ze zwiększonym tworzeniem RFT w ChP jest dysfunk-

cja mitochondrialna [9]. Bezpośredni dowód na zaburzony metabolizm mitochondriów pochodzi z wyników badań autopsji tkanek i hodowli komórkowych *in vitro* pochodzących od pacjentów z ChP. Wyniki wskazują na obniżoną aktywność kompleksu I i zmniejszenie ilości koenzymu Q [47]. W mitochondriach kory mózgowej okolicy czołowej stwierdza się spadek aktywności dysmutazy ponadtlenkowej i zmniejszenie wytwarzania ATP. Zaburzenia oksydacyjno-redukcyjne, występujące w korze czołowej i neuronach dopaminergicznych, wiążą się z zaburzeniami wytwarzania białek oraz zmniejszeniem ilości dopaminy, czego skutkiem jest spadek funkcji poznawczych [102]. Zastosowanie u zwierząt toksyn mitochondrialnych, będących inhibitorami kompleksu I łańcucha oddechowego, takich jak: retoneon, 6-hydroksydopamina (6-OHDA) czy 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (MPTP), powodowało powstanie indukowanego przez mitochondria stresu oksydacyjnego, wynikającego z zaburzeń równowagi między RFT, a działaniem systemów antyoksydacyjnych, a to indukowało śmierć neuronów dopaminergicznych istoty czarnej u szczurów [42].

### LEKI STOSOWANE W CHOROBY PARKINSONA A STRES OKSYDACYJNY

Najpowszechniejszym – i jak na razie najskuteczniejszym – lekiem stosowanym w ChP jest lewodopa (L-DOPA). Mimo iż jest on „złotym standardem”, to przy długotrwałym stosowaniu odpowiedź na lek ulega wyczerpaniu, co powoduje zwiększanie dawki i prowadzi do pojawiania się niepożądanych objawów. Jednym z nich jest występowanie dyskinez płasawicznych, których leczenie opiera się na redukcji dawki leku [13, 26]. Lewodopa jest prekursorem dopaminy, który po przejściu przez barierę krew-mózg ulega przekształceniu w dopaminę i uzupełnia jej niedobory w mózgu pacjenta. Z tego powodu, że lek ma krótki okres półtrwania, musi być przyjmowany kilka razy na dobę [37]. Niezwykle istotne byłoby opracowanie nowych terapii, które umożliwiłyby skuteczne leczenie niskimi dawkami lewodopy. Obiecującymi wydają się terapie skojarzone z innymi lekami, które złagodząby działania niepożądane wywołane L-DOPĄ [111]. Doniesienia literaturowe wykazują, iż leczenie lewodopą może się przyczyniać do zwiększania stresu oksydacyjnego w mózgu pacjenta, indukując powstawanie  $H_2O_2$  [28]. Badanie nad skutkami podawania lewodopy dowiodło, iż podczas terapii zanotowano wzrost uszkodzeń DNA występujących w postaci zwiększonego stężenia 8-oksyguaniny w komórkach krwi obwodowej pacjentów z ChP. W związku z tym u pacjentów leczonych lewodopą zaleca się monitorowanie markerów stresu oksydacyjnego [55]. Przyszłościowym wydaje się zastosowanie połączenia glutationu z L-DOPĄ, które prowadzi do powstania produktu GSH-LD, wykazującego się dużą zdolnością wiązania metali i dobrymi właściwościami przeciwtleniającymi. Jednak niezbędne są dalsze badania, które mogłyby potwierdzić uzyskane rezultaty [14].

Inną terapią stosowaną w leczeniu ChP jest przyjmowanie agonistów dopaminy, które działają stymulująco na postsynaptyczne receptory dopaminowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Znajdują zastosowanie w zaburzeniach ruchowych czy też zaburzeniach nastroju, jednak nie są pozbawione działań niepożądanych. Najpowszechniejszymi z nich są nudności, które ustępują w miarę przyjmowania leku, ale również hipotonia ortostyczna, napady senności, obrzęki wokół kostek czy zaburzenia psychiatryczne [99].

Amantadyna jest lekiem, który znalazł zastosowanie w zwalczaniu występujących po terapii lewodopą dyskinez płasawicznych, jednak przyjmowanie tego leku również powoduje występowanie skutków niepożądanych. Długotrwała terapia wydaje się wpływać na progresję zmian w śródbłonku rogówki [23]. Zaburzenia akomodacji oraz nieostre widzenie są czynnikami utrudniającymi funkcjonowanie pacjentów [90].

Obecnie nie ma skutecznego lekarstwa, które mogłoby zatrzymać postęp choroby. Dostępne leki skupiają się na działaniu objawowym, a nie przyczynowym i są związane z występowaniem wielu działań niepożądanych. Niewątpliwie stres oksydacyjny stanowiący jedną z przyczyn, a także skutek rozwoju choroby i działań farmaceutycznych jest aspektem, na który należy zwrócić szczególną uwagę [88].

## TERAPIA PRZECIWUTLENIACZAMI

Coraz większe nadzieje pokłada się w stosowaniu antyoksydantów, w których upatruje się źródła zapobiegania chorobie oraz wspomaganie leczenia ChP [27]. Pozytywne działanie przeciwutleniaczy jest związane ze zmniejszeniem stresu oksydacyjnego i poprawą funkcji mitochondriów. Dysfunkcje tych organelli i nadmierne wytwarzanie RFT należą do istotnych czynników rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Badania wykazują współistnienie mutacji w mitochondrialnym DNA u pacjentów z ChP z krótszym czasem życia neuronów dopaminergicznych. Jest to jeden z aspektów terapii antyoksydantami [54].

### Koenzym $Q_{10}$

Koenzym  $Q_{10}$  ( $CoQ_{10}$ ) po raz pierwszy został wyizolowany w 1957 r. z mitochondrium komórki mięśnia sercowego wołu [34]. Syntetyzowany jest *de novo* we wszystkich tkankach zwierzęcych [50].  $CoQ_{10}$ , czyli 2,3-dimetoksy-5-metylo-6-poliizo-prenylobenzo-1,4-benzochinon, nazywany również witaminą Q, ubichinonem bądź też ubidekarenonem, zaliczany jest do szeregu homologicznego ubichinonów [35]. Podstawowymi substratami biorącymi udział w syntezie cząsteczki  $Q_{10}$  są 4-hydroksybenzoesan i grupa poliprenylova [97]. Jako lipofilowy antyoksydant, przejawia bezpośrednie bądź pośrednie działanie antyoksydacyjne. Zredukowana postać, czyli ubichinol ( $CoQ_{10}H_2$ ), wykazuje działanie bezpośrednie, polegające na redukcji wolnych rodników tlenowych, zapobiegając peroksydacji lipidów i modyfikacjom białek

oraz DNA. Działanie pośrednie polega natomiast na regeneracji przez  $CoQ_{10}$  innych antyoksydantów [33]. Głównym zadaniem koenzymu  $Q_{10}$  jest udział w mitochondrialnym transporcie elektronów w łańcuchu oddechowym [34]. Badania wykazały, iż poziom koenzymu  $Q_{10}$  w mitochondriach u pacjentów z ChP jest znamienne niższy niż u osób zdrowych [104]. Zanotowano również obniżony stosunek utlenionej postaci  $CoQ_{10}$  w stosunku do zredukowanej oraz zmniejszenie aktywności kompleksów I i II łańcucha oddechowego [94]. Wprawdzie terapia koenzymem  $Q_{10}$  wydaje się właściwą terapią ChP, popartą przez wiele dowodów naukowych, to wyniki przeprowadzanych badań klinicznych są niejednoznaczne [95]. Przeprowadzono badanie na modelu mysim, w którym zastosowano nanomikrokryształiczny preparat  $CoQ_{10}$  (Ubisol- $Q_{10}$ ) podawany doustnie w celu ochrony przed indukowaną przez MPTP degradacją neuronów dopaminergicznych. Uzyskano pożądany skutek, gdyż Ubisol- $Q_{10}$  powodował zatrzymanie neurodegeneracji pod warunkiem, że jego suplementacja miała charakter ciągły [98].

Na podstawie eksperymentu przeprowadzonego w grupie pacjentów, w której średni wiek wynosił 62 lata, okazało się, iż leczenie koenzymem  $Q_{10}$  nie przyniosło spodziewanych skutków [5]. Grupę badaną tworzyło 600 osób, z czego 203 otrzymywało placebo, 201 –  $CoQ_{10}$  w dawce 1200 mg na dobę i 196 –  $CoQ_{10}$  w dawce 2400 mg na dobę. Badanie trwało 16 miesięcy, w ciągu których pacjenci co 4 miesiące byli oceniani pod kątem postępu choroby w całkowitej skali oceny choroby Parkinsona (UDPRS), polegającej zarówno na oszacowaniu zmian poznawczych, motorycznych, jak i czynności życia codziennego. Badanie wykazało dobrą tolerancję i bezpieczeństwo stosowania wysokich dawek  $CoQ_{10}$ , jednak w żadnej z suplementowanych koenzymem grup nie wykazano korzyści w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W świetle uzyskanych wyników nie można polecić  $CoQ_{10}$  we wczesnej postaci ChP [5].

### Witaminy z grupy B

Witaminy należące do grupy B cechuje dobra rozpuszczalność w wodzie oraz niskocząsteczkowa budowa. W związku z ich właściwościami, charakteryzuje je łatwość wchłaniania z jelita oraz wydalania przez nerki. Ich zaletą jest niewywoływanie efektu toksycznego ze względu na brak kumulacji w organizmie. Tymi związkami są m.in.: tiamina ( $B_1$ ), ryboflawina ( $B_2$ ), niacyna ( $B_3$ , PP), kwas pantotenowy ( $B_5$ ), pirydoksyna ( $B_6$ ), biotyna ( $B_7$ ), kwas foliowy ( $B_9$  lub  $B_{11}$ ) oraz kobalamina ( $B_{12}$ ) [1, 59].

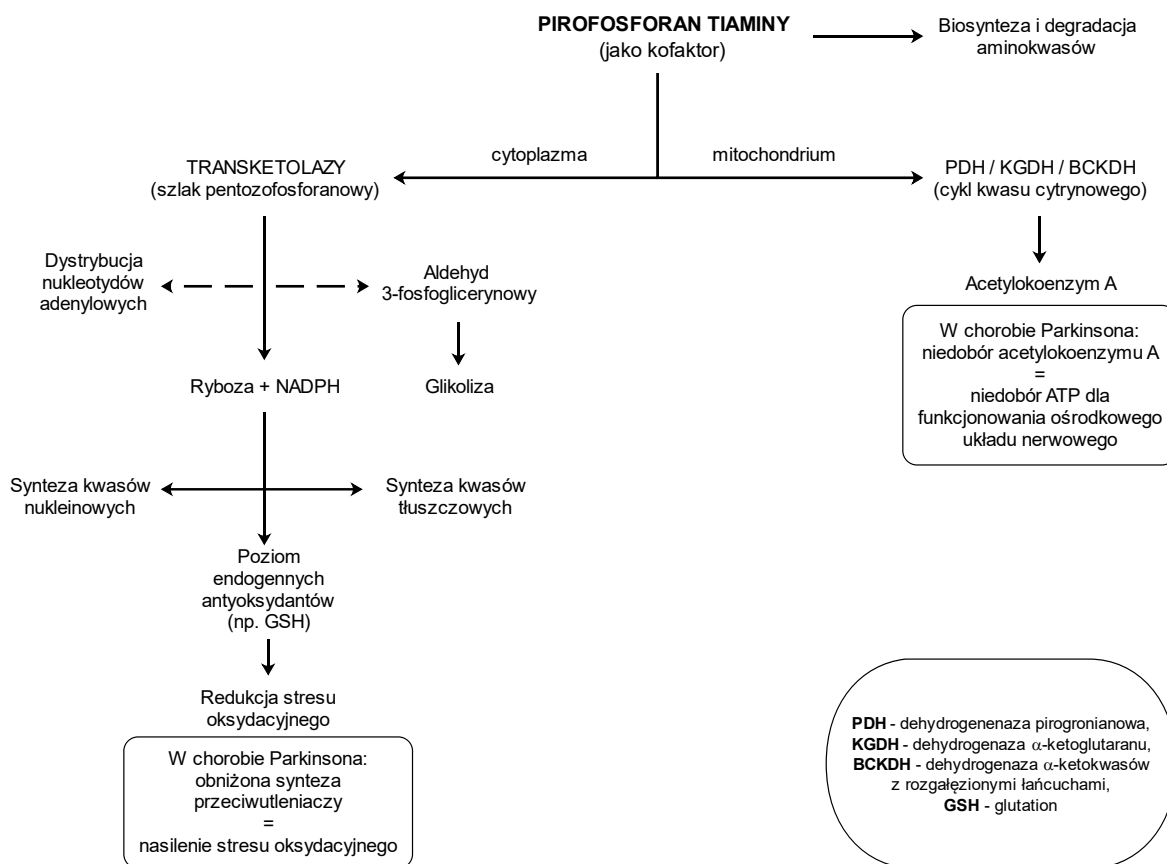
Do witamin z grupy B o potencjalnym znaczeniu w ChP, należy tiamina ( $B_1$ , dawniej aneuryna).  $B_1$  jest witaminą występującą pod postaciami monofosforanu (TMP), pirofosforanu (TPP) oraz trifosforanu (TTP) [12]. Do ich powstania niezbędny jest pierścień pirymidynowy oraz tiazolowy, które łączą mostek metylenowy [21]. Do funkcji tiaminy należy udział w syntezie neuroprzekazników w układzie adrenergicznym i serotonergicznym [41]. Pirofosforan tiaminy jest kofaktorem

enzymów odgrywających główną rolę w metabolizmie energetycznym komórki [67]. W chorobach neurodegeneracyjnych zaobserwowano spadek poziomu enzymów tiaminozależnych [12]. Zatem widoczna jest zależność między stężeniem tiaminy a rozwojem tego typu schorzeń [12]. Deficyt tiaminy zmniejsza poziom syntezy kwasów nukleinowych, tłuszczowych i steroidów, a to powoduje demielinizację włókien nerwowych. Niedobór tiaminy generuje również wzmożony stres oksydacyjny przez spadek stężenia endogennych antyoksydantów, m.in. zredukowanego glutationu (GSH). Ponadto w tych warunkach zapotrzebowanie tkanki mózgowej na energię przekracza ilość acetylo-CoA, wytwarzanego z udziałem kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej – enzymu zależnego od tiaminy [51]. Na rycinie 1. przedstawiono powiązanie pirofosforanu tiaminy z rozwojem ChP.

Witamina B<sub>6</sub> obejmuje grupę sześciu związków zawierających jako rdzeń pirydynę. Aktywną postacią witaminy jest koenzym – fosforan pirydoksalu (PLP). PLP to kofaktor wielu enzymów zaangażowanych w metabolizm aminokwasów, kwasów tłuszczowych, a także syntezę hemoprotein, np. hemoglobiny i cytochromów. Oprócz funkcji kofaktora, witamina B<sub>6</sub> spełnia rolę „zmiatacza” reaktywnych form tlenu, zwłaszcza tlenu

singletowego [75, 80]. W chorobach neurologicznych i krytycznego w nich organu – mózgu – niski poziom witaminy B<sub>6</sub> powoduje przedwczesne starzenie się neuronów. U podłoża tego procesu leży obniżona ilość neuroprzekaźnika – kwasu γ-aminomasłowego (GABA) oraz zmieniony skład aminokwasowy [63]. Wnioski z przeprowadzonych badań wskazały, iż większa zawartość witaminy B<sub>6</sub> w diecie koreluje ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia choroby [25]. Ta zależność odnosiła się do grupy osób palących. W później wykonanej analizie wyników z różnych badań zaobserwowano tę zależność dla całej populacji [96].

Do witamin z grupy B, działających synergistycznie, należą kwas foliowy i kobalamina. Kwas foliowy (zdefiniowany jako B<sub>9</sub> lub B<sub>11</sub>) występuje przede wszystkim w postaci koniugatu poliglutaminianowego. Pełni ważną rolę w przemianach aminokwasów i kwasów nukleinowych, zatem jest ważny w układzie krwiotwórczym oraz nerwowym [22]. Witamina B<sub>12</sub>, określana jako kobalamina jest zbudowana z czterech pierścieni pirolowych skupionych wokół położonego centralnie atomu kobaltu, grupy cyjanowej oraz rybozydu 5,6-dimetylobenzimidazolowego. Bierze udział w podstawowych do funkcjonowania organizmu procesach w komórkach krwi, tkance



Ryc. 1. Udział pirofosforanu tiaminy w przemianach metabolicznych w rozwoju choroby Parkinsona

nerwowej, układzie pokarmowym czy skórze [113]. Kwas foliowy i witamina B<sub>12</sub> biorą udział w konwersji homocysteiny do metioniny a witamina B<sub>6</sub> do cysteiny. Nieprawidłowy poziom witamin z grupy B zwiększa poziom syntezy homocysteiny [69]. Hiperhomocysteinemia może się wiązać z przyspieszaniem śmierci komórek dopaminergicznych przez działanie neurotoksyczne, prowadząc do atrofii mózgu [112]. Na podstawie wyników badań stwierdza się o 30% wyższy poziom homocysteiny u osób cierpiących na ChP w porównaniu do grupy kontrolnej [29]. Dane te opierają się na wynikach badań 50 chorych z ChP leczonych lewodopą, 19 pacjentów poddanych leczeniu inną metodą niż terapia lewodopą oraz 52 osób stanowiących grupę odniesienia. Suplementacja kwasem foliowym i witaminami z grupy B, przez zredukowanie stężenia homocysteiny, miała działanie protekcyjne w obrębie układu nerwowego [24]. Należy jednak zaznaczyć, iż założenia związane z protekcyjną rolą witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego w chorobie Parkinsona nie znalazły potwierdzenia w praktyce klinicznej [16, 96].

W eksperymencie trwającym 4 tygodnie oceniono wpływ wysokich dawek witamin z grupy B na przebieg parkinsonizmu, wykorzystując hodowlę komórkową neuroblastoma SK-N-MC [53]. W tym celu opracowano różne sposoby dawkowania substancji. Dawka podstawowa dla poszczególnych witamin wynosiła 1 mg/L dla B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub> i B<sub>9</sub> oraz 0,1 mg/L dla B<sub>2</sub> i B<sub>7</sub>. Pierwsza z 4 grup poddana była dawce z poziomu podstawowego; dodatkowo z grupy 1 wykluczono wit. B<sub>7</sub>. W kolejnych grupach dawkowanie zwiększano odpowiednio 2, 5 i 10 razy w stosunku do składu podstawowego. Po upływie wyznaczonego czasu indukowano rotenonem zaburzenia mitochondrialne, stres oksydacyjny oraz akumulację  $\alpha$ -synukleiny i poliubikwityny – puli białek charakterystycznych dla choroby. Wyniki dowiodły, że witaminy z grupy B powodują wzrost poziomu enzymów mitochondrialnych, zapobiegając niepożądanym skutkom. Stwierdzono również brak działania synergistycznego przy jednoczesnym aplikowaniu różnych witamin z tej grupy [53].

### Witamina D<sub>3</sub>

Witamina D określa grupę steroidowych organicznych związków chemicznych, które mają budowę czteropierścieniową wzbogaconą łańcuchem bocznym. Związki te są rozpuszczalne w tłuszczach [116]. Witamina D po raz pierwszy została odkryta w 1920 r. przez Mellanbye'a jako substancja niezbędna do prawidłowego rozwoju szkieletu dzięki regulacji homeostazy wapniowo-fosforanowej [52]. Może być dostarczana do organizmu w dwojaki sposób – przez syntezę skórną lub z produktami żywnościowymi [76]. Prekursorami witaminy D są zarówno związki pochodzenia zwierzęcego, czyli cholekalcyferol (witamina D<sub>3</sub>), jak i występujący w organizmach roślinnych i grzybach – ergokalcyferol (witamina D<sub>2</sub>) [92]. Obecny w komórkach naskórka 7-dehydrocholesterol na skutek promieniowania UVB o długości fali 290–315 nm ulega przekształceniu do cholekalcyferolu, który następnie podlega dwukrotnej hydroksylacji enzymatycznej. Pierwszy

etap przebiega w wątrobie z udziałem 25-hydroksylazy, gdzie następuje przekształcenie do 25-hydroksy-cholekalcyferolu (kalcydiol). Kalcydiol nie jest aktywny biologicznie, ale jego stężenie jest zależne od ilości witaminy D obecnej w organizmie. Drugi etap zachodzi głównie w kanalikach nerkowych i polega na przekształceniu kalcydiolu w 1,25-dihydroksy-cholekalcyferol (kalcytriol) z udziałem 1- $\alpha$ -hydrolazy. Proces jest regulowany przez stężenie samego metabolitu, jonów wapnia i fosforanów oraz z udziałem parathormonu [43, 106].

Wiele przeprowadzonych badań wskazuje na związek witaminy D z występowaniem choroby Parkinsona. Najnowsze eksperymenty udowadniają, iż poziom witaminy D u osób z ChP jest niższy niż u osób zdrowych [117]. Utrzymanie prawidłowej wartości tego parametru jest ważne u tych pacjentów ze względu na ryzyko złamań, brak aktywności fizycznej, niedożywienie, obniżoną siłę mięśniową i rozwijającą się osteopenię i osteoporozę [30, 109]. Potwierdza to badanie przeprowadzone w populacji fińskiej, charakteryzującej się stale obniżonym poziomem witaminy D<sub>3</sub> z powodu zamieszkiwania na terenie o niskiej ekspozycji słonecznej [57]. Wyniki wykazały, iż osoby o stężeniu witaminy D<sub>3</sub> w surowicy wynoszącym co najmniej 50 nmol/L miały o 65% niższe ryzyko zachorowania niż osoby, u których stwierdzono wartości poniżej 25 nmol/L. Jednak wnioskowanie zostało oparte na wystąpieniu zaledwie 50 przypadków ChP spośród 3178 osób, więc doniesienia te powinny zostać potwierdzone dalszymi badaniami. Hipotezę potwierdziły również badania populacji w północno-zachodnich stanach Pacyfiku, gdzie 40% osób z ChP wykazywało niedostateczne poziomy witaminy D [84].

Protekcyjny związek witaminy D w przebiegu ChP wykazano w badaniach na zwierzętach. Szczurom podawano kalcytriol lub sól fizjologiczną przez 7 dni przed podaniem 6-hydroksydopaminy, która wywołuje objawy podobne do ChP, a następnie w kolejnych dniach po dokomorowym wstrzyknięciu tego związku [101]. Po kilku tygodniach u szczurów leczonych witaminą D zaobserwowano, w przeciwieństwie do szczurów przyjmujących sól fizjologiczną, zwiększyło się stężenie dopaminy. Następne badanie wykazało protekcyjną rolę witaminy D przed późniejszymi uszkodzeniami mózgu [110]. W tym badaniu szczurom podawano sól fizjologiczną lub witaminę D na osiem dni przed indukowanym uszkodzeniem neuronów przez 6-OHDA. Zaobserwowano, iż wstępne leczenie witaminą D<sub>3</sub> ograniczyło uszkodzenie komórek, wykazując działanie protekcyjne. Jednak w badaniu wykorzystującym transgeniczny model myszy wyniki były sprzeczne [83]. Więcej komórek znakowanych hydroksylazą tyrozyny (przypuszczalnie komórek dopaminowych) stwierdzano wtedy, gdy działanie witaminy D było ograniczone.

W wydzielaniu i działaniu aktywnej biologicznie postaci witaminy D-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zaangażowany jest receptor jądrowy (VDR) oraz enzym 1 $\alpha$ -hydrolaza [11]. VDR jest wewnątrzkomórkowym receptorem, który wykazuje aktywność w ponad 30 różnych ludzkich tkankach.

Należy do II klasy receptorów jądrowych i pełni funkcje czynnika transkrypcyjnego [65]. Aktywacja VDR polega na utworzeniu heterodimeru z receptorem retinoidowym X (RXR). Utworzony kompleks VDR/RXR wiąże się z sekwencjami rozpoznawczymi w obrębie promotorów genów, które są znane jako element odpowiedzi na witaminę D (VDREs), wskutek czego dochodzi do modulacji transkrypcji licznych genów i wielokierunkowego wpływu na metabolizm komórek w wielu tkankach [2]. Przeprowadzając badania w grupie Koreańczyków, zwrócono uwagę na związek między polimorfizmem genu VDR a ryzykiem rozwoju ChP [56]. Tezę tę potwierdziły prace badawcze w populacji Irańczyków i Węgrów [70, 107]. Ponadto stwierdzono, że niski poziom  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  koreluje z pogorszonymi funkcjami poznawczymi u osób w wieku podeszłym [66]. Badanie potwierdzające związek między progresją ChP a  $25(\text{OH})\text{D}$  przeprowadzono wśród 137 pacjentów z ChP [105]. Stopień zaawansowania choroby oceniano na podstawie skali HY (Hoehn & Yahr) oraz za pomocą UPDRS. Wykazano znaczne różnice między progresją choroby w skali HY po przyjmowaniu  $25(\text{OH})\text{D}$ . Różnic tych nie zaobserwowano po zastosowaniu  $1,25(\text{OH})\text{D}$ . Udokumentowano również związek pomiędzy obecnością genotypu CC FokI receptora witaminy D a łagodniejszym przebiegiem choroby [7]. Wciąż nie wiadomo, czy niedobór witaminy D wiąże się z patogenezą choroby Parkinsona i jaka jest jej rola w zwalczaniu i zapobieganiu chorobie. Pewnym jest jednak, iż uzupełnienie poziomu witaminy D do poziomu fizjologicznego przynosi znaczne korzyści zdrowotne [6].

### Resweratrol i witamina E

Zainteresowanie badaczy nad ChP wzbudził resweratrol, polifenol o budowie stilbenu (3,5,4'-trihydroksystilben), zaliczany do grupy flawonoidów o pochodzeniu roślinnym [58]. Syntetyzowany jest przez rośliny pod wpływem działania silnego czynnika stresogennego czy też w wyniku infekcji grzybiczej [86]. Najlepszym naturalnym źródłem resweratrolu są ciemne odmiany winogron, a także wino i owoce, m.in. borówka, żurawina, morwa, czarna porzeczka, truskawka oraz niektóre zioła [114]. Do jego funkcji zalicza się neutralizację wolnych rodników, hamowanie aktywności obu postaci cyklooksygenazy i procesu peroksydacji lipidów [4].

Witamina E obejmuje grupę związków nazywanych tokoferolami oraz tokotrienolami. Najbardziej aktywnym, a jednocześnie występującym najczęściej związkiem dwupierścieniowym z rodziny witaminy E, jest  $\alpha$ -tokoferol. Dzięki lipofilowemu charakterowi spełnia funkcję ochronną wobec błon biologicznych. Ponadto, będąc antyoksydantem, eliminuje RFT, hamuje peroksydację lipidów i zmniejsza wytwarzanie tlenu singletowego oraz lipidowych rodników nadtlenowych ( $\text{LOO}^\bullet$ ) [3, 45].

Obiecujące są wyniki próby zastosowania nanoemulsji resweratrolowej z witaminą E w badaniach nad chorobami neurodegeneracyjnymi [46]. Witamina E w emulsji odgrywa podwójną rolę, jako faza olejowa oraz jako

antyoksydant działający synergistycznie z resweratrollem. Na podstawie badań histopatologicznych, wykonanych po podaniu substancji donosowo, stwierdzono mniejsze zmiany zwyrodnieniowe w tkance mózgowej szczurów [79]. Podwyższyły się stężenia antyoksydantów-GSH i dysmutazy ponadtlenkowej, jednocześnie odnotowano spadek poziomu dialdehydu malonowego, markera procesu peroksydacji lipidów. Zastosowanie podania donosowego jest korzystną procedurą ze względu na bezpośrednie dostarczenie środków terapeutycznych do układu nerwowego w krótkim okresie czasu przez ominięcie bariery krew-mózg. Jest to metoda nieinwazyjna oraz pomijająca występowanie działań niepożądanych po podaniu ogólnoustrojowym [46].

### N-acetylocysteina

Zredukowany glutation (GSH) jest ważnym składnikiem obrony antyoksydacyjnej organizmu człowieka. Wewnątrzkomórkowe stężenie GSH wzrasta poprzez syntezę *de novo* i wskutek regeneracji z postaci utlenionej (GSSG). Do biosyntezy GSH jest wymagana obecność cysteiny, która w tej postaci działa neurotoksycznie. Nietoksycznym prekursorem cysteiny, powodującym wzrost poziomu GSH jest N-acetylocysteina (NAC) [8]. Po doustnej 4-tygodniowej suplementacji NAC w dawce dziennej 6000 mg obserwowano zwiększone stężenie cysteiny i antyoksydantów: katalazy oraz stosunku GSH/GSSG we krwi chorych na ChP [20]. Poziomy markerów peroksydacji lipidów, tj. 4-hydroksynonenalu i dialdehydu malonowego, nie zmieniły się znacząco po terapii NAC. Jednak analiza stężenia GSH w mózgu wykazała brak wzrostu stężenia w tej tkance. Ponadto wysokie dawki NAC nasilały objawy ChP [20]. We wcześniejszym badaniu opierającym się na jednorazowym dożylnym podawaniu NAC w dawce 150 mg/kg m.c. dowiedziono, iż stosunek GSH/GSSG zwiększa się zarówno we krwi pacjentów, jak i w mózgu [48]. Na uzyskanie odmiennych wyników w badaniu tkanki mózgowej wpływa słabsza biodostępność po podaniu doustnym NAC, a suplementacja dożylna jest niepraktyczna w stosowaniu ciągłym [20, 48]. Inna grupa naukowców przeprowadziła badanie kliniczne pacjentów z ChP, stosując łączone podawanie doustne i dożylne [74]. Uzyskano wzrost stężenia GSH we krwi i mózgu, zwiększenie wiązania transportera dopaminy w odpowiednich strukturach śródmózgowia oraz lepsze wyniki w skali UPDRS. W ramach tego badania założono hodowlę komórkową ludzkich zarodkowych komórek macierzystych. Wyniki wskazują korzystny wpływ ekspozycji NAC na przeżycie neuronów dopaminergicznych śródmózgowia po indukowaniu zmian oksydacyjnych rotenonem [74].

### Inne związki o działaniu antyoksydacyjnym w chorobie Parkinsona

Oprócz omówionych wyżej związków, wiele innych substancji o działaniu antyoksydacyjnym było przedmiotem licznych eksperymentów, dotyczących ich możliwości działania w chorobie Parkinsona, prowadzonych

zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* na modelach zwierzęcych, a także u ludzi. Do związków tych należą wybrane flawonoidy, kofeina czy też apocynina.

Flawonoidy to grupa naturalnie występujących metabolitów roślinnych, cechujących się strukturą polifenolową. Przypisuje się im wiele działań prozdrowotnych [78]. Jednym ze związków, który jest zaliczany do grupy flawonoidów jest hesperydyna – 7-rutynozyd hesperydyny (hesperidin, Hsd). Jest to glikozyd obecny w skórce i błonie owoców cytrusowych wykazujący właściwości przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwgrzybiczne oraz przeciwbakteryjne, ponadto jak wszystkie flawonoidy cechuje się działaniem przeciwutleniającym [32]. W badaniu przeprowadzonym na *Drosophila melanogaster* oceniano wpływ hesperydyny na działanie neurotoksyczne wywołane działaniem żelaza [87]. Dorosłe samce much podzielono na 4 grupy, z czego pierwsza stanowiła grupę kontrolną, druga przyjmowała 10  $\mu\text{M}$  Hsd, kolejna narażona została na działanie 20 mM Fe, a ostatnią poddano połączeniu tych dwóch komponentów, czyli 10  $\mu\text{M}$  Hsd i 20 mM Fe. Osobniki były narażone na przyjmowanie Hsd i/lub Fe przez 48 godzin. Badania dowiodły, że stosowanie hesperydyny spowodowało spadek stężenia żelaza w mózgu, przywróciło poziom dopaminy i aktywność cholinergiczną, a także usprawniło funkcje motoryczne zaburzone przez aktywność żelaza. Ponadto hesperydyna łagodziła stres oksydacyjny i dysfunkcje mitochondriów, co sugeruje jej ochronne działanie w przypadku choroby Parkinsona wywołanej ekspozycją na Fe [87].

Kofeina jest antagonistą receptora adenylozynowego A<sub>2</sub> oraz związkiem zaliczanym do wtórnych metabolitów roślinnych, który wykazuje dobrą aktywność prze-

ciwutleniającą. W związku z tym jest szeroko badana pod względem korzyści zdrowotnych. Badacze zainteresowali się również jej wpływem na chorobę Parkinsona [88]. Badanie obrazowało wpływ spożycia kawy, herbaty z kofeiną, alkoholu, palenia tytoniu, a także aktywności fizycznej na progresję ChP. Wyniki dowiodły, iż czynniki, takie jak spożywanie kawy, herbaty z kofeiną i aktywność fizyczna, zmniejszają ryzyko zachorowania. Natomiast palenie tytoniu czy intensywne spożywanie alkoholu wpływały stymulująco na rozwój choroby [82]. Badacze podjęli się oceny wpływu przyjmowania kofeiny przez pacjentów z chorobą Parkinsona na zdolności motoryczne [89]. Przyjmowanie kofeiny przez 6 miesięcy w dawce 200 mg nie przyniosło zmian w objawach ruchowych, nie zanotowano także żadnej istotnej różnicy w poprawie jakości życia. W ciągu pierwszych 6 miesięcy zaobserwowano nieznaczłą poprawę senności, jednak z czasem uległa ona osłabieniu. Wyniki tego badania dowiodły, iż kofeina nie zapewniła istotnej poprawy motorycznych objawów choroby [89].

Ostatnio wiele badań skupiło się na neuroprotekcji roli innego związku pochodzenia roślinnego – apocyniny [38, 39, 49, 61, 85]. Jest to inhibitor oksydazy NADPH przyczyniającej się do degeneracji neuronów dopaminergicznych oraz deficytów motorycznych u chorych z ChP [49]. Najnowszą jej aktywną pochodną jest mito-apocynina. W badaniu nad tą substancją wykorzystano myszy MitoPark, u których objawy parkinsonopodobne wywołano selektywną inaktywacją mitochondrialnego czynnika transkrypcyjnego A (TFAM) w szlaku nigrostriatalnym [61]. U zwierząt doustne podanie mito-apocyniny charakteryzowało się dobrą biodostępnością w centralnym układzie nerwowym, poprawiając aktyw-

**Tabela 1.** Wpływ antyoksydantów na rozwój i przebieg choroby Parkinsona (ChP) – badania *in vitro*

MODEL	ANTYOKSYDANT	EFEKT	ŹRÓDŁO
Komórki neuroblastoma SK-N-MC	Witaminy z grupy B	Wzrost poziomu enzymów mitochondrialnych. Brak działania synergistycznego przy jednoczesnym aplikowaniu różnych witamin z grupy B.	[53]
Ludzkie zarodkowe komórki macierzyste	N-acetylocysteina	Zwiększone przeżycie neuronów dopaminergicznych śródmózgowia po późniejszym indukowaniu zmian oksydacyjnych rotenonem.	[74]
Mózg myszy C57BL/6J	Witamina D	Myszy, u których wywołano ChP za pomocą 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyny, przejawiały mniejszą liczbę receptorów witaminy D w hipokampie.	[15]
Unieśmiertelnione neurony hipokampa HN9.10e	Witamina D	Nadekspresja receptora witaminy D.	[15]
Ludzkie fibroblasty pochodzące od pacjentów z ChP	Resweratrol	Wzrost wskaźnika zużycia tlenu. Wyższy poziom ufosforylowanej postaci kinazy AMP.	[31]
Mysie komórki śródmózgowia	Bogaty w polifenole wodny ekstrakt z orzecha włoskiego	Właściwości protekcyjne wobec komórek poddanych działaniu 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyny.	[17]
Pierwotne komórki dopaminergiczne izolowane z embriónów szczura	Ekstrakt z szafranu zawierający safranal	Protekcynny efekt safranalu wobec komórek, tłumienie stresu oksydacyjnego i apoptozy w neuronach dopaminergicznych indukowanych przez rotenon.	[77]



**Tabela 2.** Wpływ antyoksydantów na rozwój i przebieg choroby Parkinsona (ChP) – badania na modelu zwierzęcym

MODEL	ANTYOKSYDANT	EFEKT	ŹRÓDŁO
Myszy	Suplementacja ubisol-Q10	Zatrzymanie neurodegradacji przy ciągłej suplementacji.	[98]
Szczury	Suplementacja witaminą D	Protekcynna rola witaminy D przy uszkodzeniach indukowanych przez 6-hydroksydopaminę.	[101]
Szczury	Suplementacja witaminą D	Znacznie mniejsze uszkodzenia neuronów w grupie suplementowanej witaminą D po podaniu 6-hydroksydopaminy.	[110]
Myszy	Suplementacja witaminą D	Brak jednoznacznych wyników.	[83]
Szczury	Nanoemulsja resweratrolowa z witaminą E podawane donosowo	Mniejsze zmiany zwyrodnieniowe w tkance mózgowej.	[79]
<i>Drosophila melanogaster</i>	Suplementacja hesperydyną z ekspozycją na Fe	Spadek stężenia żelaza w mózgu, powrót prawidłowego stężenia dopaminy, obniżenie stresu oksydacyjnego i dysfunkcji mitochondriów.	[87]
Myszy	Doustne podanie mitoapocyniny	Hamowanie degeneracji szlaku nigrostriatalnego, poprawa funkcji mitochondriów, zahamowanie aktywacji NOX2 i zmian oksydacyjnych, działanie przeciwzapalne.	[61]
Myszy	Doustne podawanie diapocyniny	Obniżenie stężenia markerów stresu oksydacyjnego i aktywacja komórek oraz genów odpowiedzialnych za zapalenie nerwów, podwyższenie stężenia dopaminy i jej metabolitów w strukturach mózgu.	[38]

ność i koordynację ruchową myszy. Zaobserwowano wyraźne hamowanie degeneracji szlaku nigrostriatalnego. Co więcej, mito-apocynina wpłynęła na poprawę funkcji mitochondriów i zahamowanie aktywacji NOX<sub>2</sub>, zmniejszyła zmiany oksydacyjne oraz wykazała działanie przeciwzapalne [61]. We wcześniejszym badaniu

naukowcy oceniali skuteczność doustnego podawania w fazie przedklinicznej ChP diapocyniny, metabolitu apocyniny występującego w przyrodzie [38]. Wyniki tego doświadczenia na mysim modelu MPTP wykazują, że związek ten odwraca zmiany wywołane przez toksynę. Obniżeniu uległy stężenia markerów stresu

**Tabela 3.** Wpływ antyoksydantów na rozwój i przebieg choroby Parkinsona (ChP) – badania na ludziach

MODEL	ANTYOKSYDANT	EFEKT	ŹRÓDŁO
Pacjenci z ChP	CoQ <sub>10</sub>	Znacznie niższe stężenie CoQ <sub>10</sub> u osób z ChP w porównaniu do zdrowej populacji.	[104]
Pacjenci z ChP	CoQ <sub>10</sub>	Obniżenie stosunku utlenionej postaci CoQ <sub>10</sub> w stosunku do formy zredukowanej.	[94]
Pacjenci z wczesną postacią ChP	Suplementacja CoQ <sub>10</sub>	Brak zmian.	[5]
Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi	Suplementacja kwasem foliowym i witaminami z grupy B	Zredukowanie stężenia homocysteiny, działanie protekcynne w obrębie układu nerwowego.	[22]
Osoby z ryzykiem wystąpienia ChP	Witaminy B <sub>6</sub> , B <sub>9</sub> i B <sub>12</sub>	Brak związku z ryzykiem wystąpienia ChP.	[16]
Pacjenci z ChP	Witamina D	Niższy poziom witaminy D u osób z ChP w porównaniu do zdrowej populacji.	[57, 84, 117]
Pacjenci z ChP	Witamina D	Polimorfizm genu VDR powiązany z rozwojem ChP.	[70, 107]
Pacjenci z ChP	Witamina D	Związek między progresją ChP, a stężeniem witaminy D we krwi.	[105]
Pacjenci z ChP	Suplementacja N-acetylocysteiną	Zwiększone stężenie cysteiny i antyoksydantów: katalazy oraz GSH/GSSG we krwi. Brak wzrostu stężenia GSH w mózgu.	[20]
Pacjenci z ChP	Jednorazowe dożylnie podanie N-acetylocysteiny	Stosunek GSH/GSSG zwiększył się zarówno we krwi pacjentów, jak i w mózgu.	[48]
Pacjenci z ChP	Łączone podawanie doustne i dożylnie N-acetylocysteiny	Wzrost stężenia GSH we krwi i mózgu, zwiększenie wiązania transportera dopaminy w odpowiednich strukturach śródmózgowia oraz lepsze wyniki w skali UPDRS.	[74]
Pacjenci z ChP	Suplementacja kofeiną	Kofeina nie zapewniła istotnej poprawy motorycznych objawów choroby.	[89]

oksydacyjnego, aktywacja komórek i genów odpowiedzialnych za zapalenie nerwów. Diapocynina działała ochronnie na neurony dopaminergiczne i ich zakończenia, wpływając na podwyższenie stężenia dopaminy i jej metabolitów [38].

Podsumowując, w tabelach 1, 2 i 3 przedstawiono wyniki wybranych badań dotyczących wpływu antyoksydantów na przebieg i rozwój ChP.

## PODSUMOWANIE

Wraz z nieustannym rozwojem medycyny zwiększa się populacja ludzi starszych, podatnych na występowanie ChP. Dotychczasowe badania nie przyniosły odpowiedzi na zasadnicze pytania wiążące się z chorobą Parkinsona. Wciąż nie określono jej jednoznacznej etiopatogenezy

oraz nie sformułowano skutecznej terapii. Zadaniem nauk medycznych jest poszukiwanie nowych możliwości prewencyjnych i terapeutycznych. Faktem jest, iż stres oksydacyjny odgrywa znaczącą rolę w przebiegu tej choroby, zatem jednym z potencjalnych rozwiązań może być suplementacja antyoksydantami. W licznych badaniach wykazano związek między poziomem przeciwutleniaczy a występowaniem objawów chorobowych. Jednak dalsze eksperymenty prowadzone zarówno wśród ludzi, jak i na zwierzętach, dawały niejednoznaczne wyniki. Duże znaczenie w ChP ma uzupełnianie niedoboru antyoksydantów do poziomów fizjologicznych, co przynosi liczne korzyści zdrowotne. Mimo to nie można jednoznacznie uznać, iż jest to skuteczna terapia pomagająca zniwelować objawy i wyleczyć chorego. Niezbędne są dalsze badania, przeprowadzane szczególnie u ludzi, nad zależnością między stosowaniem antyoksydantów, a rozwojem ChP.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Altun I., Kurutas E.B.: Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen. Res.*, 2016; 11: 842–845
- [2] Antczak M., Głabiński A.: Aktualne poglądy na temat roli witaminy D w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Aktualn. Neurol.*, 2013; 13: 24–30
- [3] Augustyniak A., Skrzydlewska E.: Zdolności antyoksydacyjne w starzejącym się organizmie. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 194–201
- [4] Baur J.A., Sinclair D.A.: Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006; 5: 493–506
- [5] Beal M.F., Oakes D., Shoulson I., Henchcliffe C., Galpern W.R., Haas R., Juncos J.L., Nutt J.G., Voss T.S., Ravina B., Shults C.M., Helles K., Snively V., Lew M.F., Griebner B, et al.: A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit. *JAMA Neurol.*, 2014; 71: 543–552
- [6] Bieniek J., Brończyk-Puzoń A., Nowak J., Dittfeld A., Koszowska A., Kulik K.: Witamina D – wskaźnik zdrowia u osób starszych w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych. *Geriatrics*, 2014; 8: 49–55
- [7] Biercewicz M., Pietrzykowski Ł., Kędziora-Kornatowska K.: Witamina D a wybrane schorzenia układu nerwowego. *Piel. Neurol. Neurochir.*, 2015; 4: 85–90
- [8] Bilka A., Kryczyk A., Włodek L.: Różne oblicza biologicznej roli glutationu. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 438–453
- [9] Blesa J., Trigo-Damas I., Quiroga-Varela A., Jackson-Lewis V.R.: Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front. Neuroanat.*, 2015; 9: 1–9
- [10] Blüher M., Mantzoros C.S.: From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*, 2015; 64: 131–145
- [11] Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M.: Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.*, 2008; 29: 726–776
- [12] Bubko I., Gruber B.M., Anuszczyk E.L.: Rola tiaminy w chorobach neurodegeneracyjnych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 1096–1106
- [13] Cabreira V., Soares-da-Silva P., Massano J.: Contemporary options for the management of motor complications in Parkinson's disease: Updated clinical review. *Drugs*, 2019; 79: 593–608
- [14] Cacciatore I., Marinelli L., Di Stefano A., Di Marco V., Orlando G., Gabriele M., Gatta D.M., Ferrone A., Franceschelli S., Speranza L., Patruno A.: Chelating and antioxidant properties of L-DOPA containing tetrapeptide for the treatment of neurodegenerative diseases. *Neuropeptides*, 2018; 71: 11–20
- [15] Cataldi S., Arcuri C., Hunot S., Mecca C., Codini M., Laurenti M.E., Ferri I., Loreti E., Garcia-Gil M., Traina G., Conte C., Ambesi-Impiombato F.S., Beccari T., Curcio F., Albi E.: Effect of vitamin D in HN9.10e embryonic hippocampal cells and in hippocampus from MPTP-induced Parkinson's disease mouse model. *Front. Cell. Neurosci.*, 2018; 12: 1–11
- [16] Chen H., Zhang S.M., Schwarzschild M.A., Hernán M.A., Logroscino G., Willett W.C., Ascherio A.: Folate intake and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 2004; 160: 368–375
- [17] Choi J.G., Park G., Kim H.G., Oh D.S., Kim H., Oh M.S.: In vitro and in vivo neuroprotective effects of walnut (juglandis semen) in models of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016; 17: 108
- [18] Cholewa J., Gorzkowska A., Nawrocka A., Cholewa J.: Jakość życia osób z chorobą Parkinsona w kontekście pracy zawodowej i rehabilitacji ruchowej. *Med. Pr.*, 2017; 68: 725–734
- [19] Cholewa J., Kunicki M., Cholewa J., Rafalska B.: Aktywność fizyczna kobiet cierpiących na chorobę Parkinsona. *Aktywność Ruchowa Ludzi w Różnym Wieku*, 2016; 32: 53–59
- [20] Coles L.D., Tuite P.J., Öz G., Mishra U.R., Kartha R.V., Sullivan K.M., Cloyd J.C., Terpstra M.: Repeated-dose oral N-acetylcysteine in Parkinson's disease: Pharmacokinetics and effect on brain glutathione and oxidative stress. *J. Clin. Pharmacol.*, 2018; 58: 158–167
- [21] Croft M.T., Moulin M., Webb M.E., Smith A.G.: Thiamine biosynthesis in algae is regulated by riboswitches. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 20770–20775
- [22] Czczot H.: Kwas foliowy w fizjologii i patologii. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 405–419
- [23] Daggumilli S., Vanathi M., Ganger A., Goyal V., Tandon R.: Corneal evaluation in patients with Parkinsonism on long-term amantadine therapy. *Cornea*, 2019; 38: 1131–1136
- [24] de Jager C.A., Oulhaj A., Jacoby R., Refsum H., Smith A.D.: Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2012; 27: 592–600
- [25] de Lau L.M., Koudstaal P.J., Witteman J.C., Hofman A., Breteler M.M.: Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2006; 67: 315–318
- [26] Del Bello F., Giannella M., Giorgioni G., Piergentili A., Quaglia W.: Receptor ligands as helping hands to L-DOPA in the treatment of Parkinson's disease. *Biomolecules*, 2019; 9: 1–48

- [27] Dochniak M., Ekiert K.: Żywność w prewencji i leczeniu choroby Alzheimera i choroby Parkinsona. *Piel. Zdr. Publ.*, 2015; 5: 199-208
- [28] Dorszewska J., Prendecki M., Lianeri M., Kozubski W.: Molecular effects of L-DOPA therapy in Parkinson's disease. *Curr. Genomics*, 2014; 15: 11-17
- [29] dos Santos E.F., Busanello E.N., Miglioranza A., Zanatta A., Barçhak A.G., Vargas C.R., Saute J., Rosa C., Carrion M.J., Camargo D., Dalbem A., da Costa J.C., de Sousa Miguel S.R., de Mello Rieder C.R., Wajner M.: Evidence that folic acid deficiency is a major determinant of hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Metab. Brain Dis.*, 2009; 24: 257-269
- [30] Evatt M.L., Delong M.R., Khazai N., Rosen A., Triche S., Tangpricha V.: Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 2008; 65: 1348-1352
- [31] Ferretta A., Gaballo A., Tanzarella P., Piccoli C., Capitanio N., Nico B., Annese T., Di Paola M., Dell'acqua C., De Mari M., Ferranini E., Bonifati V., Pacelli C., Cocco T.: Effect of resveratrol on mitochondrial function: implications in parkin-associated familial Parkinson's disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014; 1842: 902-915
- [32] Florkowska K., Duchnik W., Muzykiewicz A., Zielonka-Brzezicka J., Klimowicz A.: Flawonoidy w profilaktyce i leczeniu miażdżycy. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2017; 98: 217-225
- [33] Frączkowski K., Kopaczynska M., Sawicka E., Długosz A.: Wpływ koenzymu Q10 na stres oksydacyjny komórki indukowany ksenobiotykami. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inż Biomed.*, 2013; 19: 196-204
- [34] Galpern W.R., Cudkowicz M.E.: Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging. *Mitochondrion*, 2007; 7: S146-S153
- [35] Gałka U., Ogonowski J.: Koenzym Q – powstawanie, właściwości i zastosowanie w preparatach kosmetycznych. *LAB Laboratoria, Aparatura, Badania*, 2010; 15: 14-21
- [36] Gawel M., Potulska-Chromik A.: Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimera i Parkinsona. *Post. N. Med.*, 2015; 28: 468-476
- [37] Gershanik O.S.: Improving L-DOPA therapy: the development of enzyme inhibitors. *Mov. Disord.*, 2015; 30: 103-113
- [38] Ghosh A., Kanthasamy A., Joseph J., Anantharam V., Srivastava P., Dranka B.P., Kalyanaraman B., Kanthasamy A.G.: Anti-inflammatory and neuroprotective effects of an orally active apocynin derivative in pre-clinical models of Parkinson's disease. *J. Neuroinflammation*, 2012; 9: 241
- [39] Ghosh A., Langley M.R., Harischandra D.S., Neal M.L., Jin H., Anantharam V., Joseph J., Brenza T., Narasimhan B., Kanthasamy A., Kalyanaraman B., Kanthasamy A.G.: Mitoapocynin treatment protects against neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in a preclinical animal model of Parkinson's disease. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2016; 11: 259-278
- [40] Głód B.K., Piszcz P., Zieliński T., Zarzycki P.: Zastosowanie HPLC w badaniach choroby Parkinsona. *Camera Separatoria*, 2009; 1: 15-31
- [41] Goluch-Koniuszy Z., Fugiel J.: Rola składników diety w syntezie wybranych neurotransmiterów. *Kosmos*, 2016; 65: 523-534
- [42] Greda A., Jantas D.: Dysfunkcje mitochondriów w chorobach neurodegeneracyjnych: potencjalny punkt uchwytu dla leków neuroprotektyjnych. *Post. Biol. Komórki*, 2012; 39: 321-344
- [43] Grygiel-Górniak B., Puszczewicz M.: Witamina D - nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 359-368
- [44] Gutowicz M.: Wpływ reaktywnych form tlenu na ośrodkowy układ nerwowy. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 104-113
- [45] Guz J., Dziaman T., Szpila A.: Czy witaminy antyoksydacyjne mają wpływ na proces karcynogenezy? *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 185-198
- [46] Hanson L.R., Frey W.H., 2nd: Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci.*, 2008; 9, Suppl. 3: S5
- [47] Henchcliffe C., Beal M.F.: Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 2008; 4: 600-609
- [48] Holmay M.J., Terpstra M., Coles L.D., Mishra U., Ahlskog M., Öz G., Cloyd J.C., Tuite P.J.: N-acetylcysteine boosts brain and blood glutathione in gaucher and Parkinson's diseases. *Clin. Neuropharmacol.*, 2013; 36: 103-106
- [49] Hou L., Sun F., Huang R., Sun W., Zhang D., Wang Q.: Inhibition of NADPH oxidase by apocynin prevents learning and memory deficits in a mouse Parkinson's disease model. *Redox Biol.*, 2019; 22: 101-134
- [50] Janicki B., Buzafa M.: Rola koenzymu Q w organizmie ludzi i zwierząt. *Med. Weter.*, 2012; 68: 214-217
- [51] Jankowska-Kulawy A., Bielarczyk H., Ronowska A., Bizon-Zygmańska D., Szutowicz A.: Zaburzenia metabolizmu energetycznego mózgu w stanach niedoboru tiaminy. *Diagn. Lab.*, 2014; 50: 333-338
- [52] Jasik A., Tałałaj M.: Vitamins D and K and bone fractures. *Post. N. Med.*, 2017; 30: 31-36
- [53] Jia H., Liu Z., Li X., Feng Z., Hao J., Li X., Shen W., Zhang H., Liu J.: Synergistic anti-Parkinsonism activity of high doses of B vitamins in a chronic cellular model. *Neurobiol. Aging*, 2010; 31: 636-646
- [54] Jin H., Kanthasamy A., Ghosh A., Anantharam V., Kalyanaraman B., Kanthasamy A.G.: Mitochondria-targeted antioxidants for treatment of Parkinson's disease: preclinical and clinical outcomes. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014; 1842: 1282-1294
- [55] Jodko-Piorecka K., Litwinienko G.: Antioxidant activity of dopamine and L-DOPA in lipid micelles and their cooperation with an analogue of  $\alpha$ -tocopherol. *Free Radic. Biol. Med.*, 2015; 83: 1-11
- [56] Kim J.S., Kim Y.I., Song C., Yoon I., Park J.W., Choi Y.B., Kim H.T., Lee K.S.: Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J. Korean Med. Sci.*, 2005; 20: 495-498
- [57] Knekt P., Kilkkinen A., Rissanen H., Marniemi J., Saaksjarvi K., Heliovaara M.: Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2010; 67: 808-811
- [58] Kopec A., Piatkowska E., Leszczynska T., Biezanowska-Kopec R.: Prozdrowotne właściwości resweratrolu. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2011; 5: 5-15
- [59] Kothakota A., Pandey J.P., Ahmad A.H., Kumar A., Ahmad W.: Determination and optimization of Vitamin B complex in xylanase enzyme treated polished rice by response surface methodology. *J. Environ. Biol.*, 2016; 37: 543-550
- [60] Kozak-Putowska D., Ilzecka J., Piskorz J., Wójcik G., Nalepa D.: Kinezyterapia w chorobie Parkinsona. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 2015; 21: 19-23
- [61] Langley M., Ghosh A., Charli A., Sarkar S., Ay M., Luo J., Zielonka J., Brenza T., Bennett B., Jin H., Ghaisas S., Schlichtmann B., Kim D., Anantharam V., Kanthasamy A., et al.: Mito-apocynin prevents mitochondrial dysfunction, microglial activation, oxidative damage, and progressive neurodegeneration in MitoPark transgenic mice. *Antioxid. Redox Signal.*, 2017; 27: 1048-1066
- [62] Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Lee T.H., Mori W.: Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958; 80: 2587
- [63] Leszczynska T., Pisulewski P.M.: Wpływ wybranych składników żywności na aktywność psychofizyczną człowieka. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2004; 11: 12-24
- [64] Liberski P.: Amyloidy i prionyidy – czy jest już czas, żeby się obawiać? *Aktual. Neurol.*, 2013; 13: 230-239
- [65] Lizis-Kolus K., Hubalewska-Dydejczyk A., Trofimiuk-Mulder M., Sowa-Staszczak A., Kowalska A.: Ocena stężenia 25(OH) D3 w grupie chorych z rakiem brodawkowym tarczycy w porównaniu do chorych z chorobą Hashimoto. *Przegl. Lek.*, 2013; 70: 920-925

- [66] Llewellyn D.J., Lang I.A., Langa K.M., Muniz-Terrera G., Phillips C.L., Cherubini A., Ferrucci L., Melzer D.: Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch. Intern. Med.*, 2010; 170: 1135–1141
- [67] Lonsdale D.: A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2006; 3: 49–59
- [68] Low V., Ben-Shlomo Y., Coward E., Fletcher S., Walker R., Clarke C.E.: Measuring the burden and mortality of hospitalisation in Parkinson's disease: A cross-sectional analysis of the English Hospital Episodes Statistics database 2009–2013. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2015; 21: 449–454
- [69] Magierski R., Antczak-Domagała K., Sobów T.: Dieta jako czynnik protekcyjny otępienia. *Aktualn. Neurol.*, 2014; 14: 167–174
- [70] Meamar R., Javadirad S.M., Chitsaz N., Ghahfarokhi M.A., Kazemi M., Ostadsharif M.: Vitamin D receptor gene variants in Parkinson's disease patients. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.*, 2017; 18: 225–30
- [71] Mess E., Wołczko A., Jarzab S.: Rehabilitacja zaburzeń ruchu w chorobie Parkinsona. *Gerontol. Współcz.*, 2017; 5: 47–50
- [72] Mizera J., Furgała A., Gawlik M.: Wczesna diagnostyka chorób neurodegeneracyjnych uwarunkowanych przez czynniki środowiskowe o działaniu prooksydacyjnym. *Farmacja Pol.*, 2014; 70: 597–600
- [73] Moisan F., Kab S., Mohamed F., Canonico M., Le Guern M., Quintin C., Carcaillon L., Nicolau J., Dupont N., Singh-Manoux A., Bous-sac-Zarebska M., Elbaz A.: Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2016; 87: 952–957
- [74] Monti D.A., Zabrecky G., Kremens D., Liang T.W., Wintering N.A., Cai J., Wei X., Bazzan A.J., Zhong L., Bowen B., Intenzo C.M., Iacovitti L., Newberg A.B.: N-acetyl cysteine may support dopamine neurons in Parkinson's disease: preliminary clinical and cell line data. *PLoS One*, 2016; 11: 0157602
- [75] Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C., Hellmann H.: Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*, 2009; 14: 329–351
- [76] Napiórkowska L., Franek E.: Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Choroby Serca i Naczyń*, 2009; 6: 203–210
- [77] Pan P.K., Qiao L.Y., Wen X.N.: Safranal prevents rotenone-induced oxidative stress and apoptosis in an in vitro model of Parkinson's disease through regulating Keap1/Nrf2 signaling pathway. *Cell. Mol. Biol.*, 2016; 62: 11–17
- [78] Panche A., Diwan A., Chandra S.: Flavonoids: an overview. *J. Nutr. Sci.*, 2016; 5: 47
- [79] Pangeni R., Sharma S., Mustafa G., Ali J., Baboota S.: Vitamin E loaded resveratrol nanoemulsion for brain targeting for the treatment of Parkinson's disease by reducing oxidative stress. *Nanotechnology*, 2014; 25: 485102
- [80] Parra M., Stahl S., Hellmann H.: Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. *Cells*, 2018; 7: E84
- [81] Pasek J., Opara J., Pasek T., Kwiatek S., Sieroń A.: Aktualne spojrzenie na rehabilitację w chorobie Parkinsona – wybrane zagadnienia. *Aktualn. Neurol.*, 2010; 10: 94–99
- [82] Paul K.C., Chuang Y.H., Shih I.F., Keener A., Bordelon Y., Bronstein J.M., Ritz B.: The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Mov. Disord.*, 2019; 34: 58–66
- [83] Peterson A.L.: A review of vitamin D and Parkinson's disease. *Maturitas*, 2014; 78: 40–44
- [84] Peterson A.L., Mancini M., Horak F.B.: The relationship between balance control and vitamin D in Parkinson's disease – a pilot study. *Mov. Disord.*, 2013; 28: 1133–1137
- [85] Philippens I.H., Wubben J.A., Finsen B., Hart B.A.: Oral treatment with the NADPH oxidase antagonist apocynin mitigates clinical and pathological features of parkinsonism in the MPTP marmoset model. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2013; 8: 715–726
- [86] Pieszka M., Szczurek P., Ropka-Molik K., Oczkiewicz M., Pieszka M.: Rola resweratrolu w regulacji metabolizmu komórkowego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2016; 70: 117–123
- [87] Poetini M.R., Araujo S.M., de Paula M.T., Bortolotto V.C., Meichtry L.B., de Almeida F.P., Jesse C.R., Kunz S.N., Prigol M.: Hesperidin attenuates iron-induced oxidative damage and dopamine depletion in *Drosophila melanogaster* model of Parkinson's disease. *Chem. Biol. Interact.*, 2018; 279: 177–186
- [88] Pohl F., Kong Thoo Lin P.: The potential use of plant natural products and plant extracts with antioxidant properties for the prevention/treatment of neurodegenerative diseases: In vitro, in vivo and clinical trials. *Molecules*, 2018; 23: 3283
- [89] Postuma R.B., Anang J., Pelletier A., Joseph L., Moscovich M., Grimes D., Furtado S., Munhoz R.P., Appel-Cresswell S., Moro A., Borrys A., Hobson D., Lang A.E.: Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD): A randomized trial. *Neurology*, 2017; 89: 1795–1803
- [90] Przewłocka A., Sitek E.J., Tarnowski A., Sławek J.: Zdolność do prowadzenia pojazdów w chorobach neurozwyrodnieniowych przebiegających z otępieniem. *Pol. Przegl. Neurol.*, 2015; 11: 117–127
- [91] Pytka K., Zygmunt M., Filipek B.: Farmakoterapia choroby Parkinsona: postęp czy regres? *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 700–708
- [92] Sajkowska J.J., Paradowska K.: Wielokierunkowe działanie witaminy D. *Biul. Wydz. Farm. WUM*, 2014; 1: 1–6
- [93] Samborska-Ćwik J., Friedman A.: Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą Parkinsona. *Pol. Przegl. Neurol.*, 2017; 13: 47–51
- [94] Sarrafchi A., Bahmani M., Shirzad H., Rafieian-Kopaei M.: Oxidative stress and Parkinson's disease: new hopes in treatment with herbal antioxidants. *Curr. Pharm. Des.*, 2016; 22: 238–246
- [95] Seet R.C., Lim E.C., Tan J.J., Quek A.M., Chow A.W., Chong W.L., Ng M.P., Ong C.N., Halliwell B.: Does high-dose coenzyme Q10 improve oxidative damage and clinical outcomes in Parkinson's disease? *Antioxid. Redox Signal.*, 2014; 21: 211–217
- [96] Shen L.: Associations between B vitamins and Parkinson's disease. *Nutrients*, 2015; 7: 7197–7208
- [97] Siemieniuk E., Skrzydlewska E.: Koenzym Q10 – biosynteza i znaczenie biologiczne w organizmach zwierząt i człowieka. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 150–159
- [98] Sikorska M., Lanthier P., Miller H., Beyers M., Sodja C., Zurakowski B., Gangaraju S., Pandey S., Sandhu J.K.: Nanomicellar formulation of coenzyme Q10 (Ubisol-Q10) effectively blocks ongoing neurodegeneration in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model: potential use as an adjuvant treatment in Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, 2014; 35: 2329–2346
- [99] Sławek J., Bogucki A., Kozirowski D., Rudzińska M.: Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl. Neurol.*, 2016; 12: 1–14
- [100] Słońska A., Cymerys J.: Zastosowanie trójwymiarowych hodowli komórek nerwowych w badaniach mechanizmów przebiegu chorób neurodegeneracyjnych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2017; 71: 510–519
- [101] Smith M.P., Fletcher-Turner A., Yurek D.M., Cass W.A.: Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem. Res.*, 2006; 31: 533–539
- [102] Sokołowska D., Wendorff J.: Rola wolnych rodników w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych. *Stud. Med.*, 2009; 16: 49–53
- [103] Solecka J., Adamczyk A., Strosznajder J.B.: Alfa-synukleina w fizjologii i patologii mózgu. *Adv. Cell Biol.*, 2005; 32: 343–357

- [104] Sutachan J.J., Casas Z., Albarracin S.L., Stab B.R., 2nd, Samudio I., Gonzalez J., Morales L., Barreto G.E.: Cellular and molecular mechanisms of antioxidants in Parkinson's disease. *Nutr. Neurosci.*, 2012; 15: 120–126
- [105] Suzuki M., Yoshioka M., Hashimoto M., Murakami M., Kawasaki K., Noya M., Takahashi D., Urashima M.: 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2012; 27: 264–271
- [106] Szeja N.: Witamina D jako związek o działaniu plejotropowym – przegląd aktualnych badań. *Pomeranian J. Life Sci.*, 2017; 63: 128–134
- [107] Torok R., Torok N., Szalardy L., Plangar I., Szolnoki Z., Somogyvari F., Vecsei L., Klivenyi P.: Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and Parkinson's disease in Hungarians. *Neurosci. Lett.*, 2013; 551: 70–74
- [108] Tylicka M., Matuszczak E., Karpińska M., Dębek W.: Znaczenie podwyższenia i obniżenia aktywności proteasomów w patomechanizmie wybranych schorzeń. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2016; 70: 448–458
- [109] van den Bos F., Speelman A.D., van Nimwegen M., van der Schouw Y.T., Backx F.J., Bloem B.R., Munneke M., Verhaar H.J.: Bone mineral density and vitamin D status in Parkinson's disease patients. *J. Neurol.*, 2013; 260: 754–760
- [110] Wang J.Y., Wu J.N., Cherng T.L., Hoffer B.J., Chen H.H., Borlongan C.V., Wang Y.: Vitamin D3 attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res.*, 2001; 904: 67–75
- [111] Wang T., Duan S.J., Wang S.Y., Lu Y., Zhu Q., Wang L.J., Han B.: Coadministration of hydroxysafflor yellow A with levodopa attenuates the dyskinesia. *Physiol. Behav.*, 2015; 147: 193–197
- [112] Wichlińska-Lipka M., Nyka W.M.: Rola homocysteiny w patogenezie chorób układu nerwowego. *Forum Med. Rodz.*, 2008; 2: 292–297
- [113] Zabrocka J., Wojszel Z.B.: Niedobór witaminy B12 w wieku podeszłym - przyczyny, następstwa, podejście terapeutyczne. *Geriatrics*, 2013; 7: 24–32
- [114] Zagórska-Dziok M., Furman-Toczek D., Kruszewski M., Kapka-Skrzypczak L.: Resweratrol jako związek chemoprewencyjny w terapii nowotworów. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2016; 97: 308–317
- [115] Zaremba T., Oliński R.: Oksydacyjne uszkodzenia DNA - ich analiza oraz znaczenie kliniczne. *Post. Bioch.*, 2010; 56: 124–138
- [116] Zdrojewicz Z., Chruszczewska E., Miner M.: The influence of vitamin D on the man organism. *Med. Rodz.*, 2015; 2: 61–66
- [117] Zhao Y., Sun Y., Ji H.F., Shen L.: Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a meta-analysis. *Nutrition*, 2013; 29: 828–832

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.