

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMACEUTICKÉ BOTANIKY A EKOLOGIE

---

DIPLOMOVÁ PRÁCE

NUTRACEUTIKA 5. LÁTKY VYUŽITELNÉ JAKO ADJUVANS PŘI LÉČBĚ  
ALZHEIMEROVY CHOROBY

Vedoucí diplomové práce: Prof. RNDr. Lubomír Opletal, CSc.

Vedoucí katedry: Prof. RNDr. Luděk Jahodář, CSc.

Hradec Králové, 2014

Josef Nejedlý

CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE  
FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRALOVE  
DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL BOTANY AND ECOLOGY

---

DIPLOMA THESIS

NUTRACEUTICALS 5. COMPOUNDS USABLE AS AN ADJUVANT  
IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Supervisor: Prof. RNDr. Lubomír Opletal, CSc.

Head of Department: Prof. RNDR Luděk Jahodář, CSc.

Hradec Králové, 2014

Josef Nejedlý

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové .....

jméno, příjmení

## OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ .....	5
PŘEHLED TABULEK .....	6
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	7
1. Úvod .....	10
2. Alzheimerova choroba .....	12
2.1 Definice Alzheimerovy choroby .....	12
2.2 Patogeneze Alzheimerovy choroby.....	12
2.2.1 $\beta$ -Amyloid .....	13
2.2.2 Hyperfosforylovaný $\tau$ -protein .....	14
2.2.3 Acetylcholinergní systém .....	14
2.2.4 Glutamátergní systém .....	15
2.2.5 Oxidační stres .....	17
2.2.6 Zánět.....	18
2.2.7 Genetické faktory .....	19
2.3 Klinický obraz.....	21
2.4 Rizikové faktory .....	22
2.5 Současná farmakoterapie.....	23
2.5.1 Inhibitory acetylcholinesterasy .....	23
2.5.2 Antagonisté NMDA receptorů.....	25
2.5.3 Adjuvantní terapie.....	26
3. Nutraceutika .....	27
3.1 Antioxidanty .....	27
3.1.1 Vitaminy .....	28
3.1.1.1 Askorbová kyselina.....	28
3.1.1.2 Tokoferoly .....	29
3.1.1.3 Tokotrienoly .....	30
3.1.1.4 Retinol a karotenoidy .....	30
3.1.1.5 Skupina vitamínu B – pyridoxin, kyselina listová, kyanokobalamin.....	31

3.1.2 Polyfenoly.....	32
3.1.2.1 Katechiny.....	34
3.1.2.2 Resveratrol .....	36
3.1.2.3 Kurkumin .....	37
3.1.2.4 Anthocyany.....	38
3.1.2.5 Pyknogenol.....	39
3.1.2.6 Kvercetin.....	40
3.1.3 Polynenasycené mastné kyseliny .....	41
3.1.3.1 Dokosahexaenová a ikosapentaenová kyselina .....	42
3.1.4 Enzymy a koenzymy .....	43
3.1.4.1 Superoxiddismutasa .....	43
3.1.4.2 Koenzym Q <sub>10</sub> .....	44
3.1.5 Melatonin .....	45
3.1.6 Peptidy.....	46
3.1.6.1 Glutathion .....	46
3.1.6.2 L-Karnosin.....	47
3.2 Kognitiva a nootropika .....	47
3.2.1 Glycerofosfolipidy .....	48
3.2.1.1 Fosfatidylcholin .....	48
3.2.1.2 Fosfatidylserin .....	49
3.2.2 Cholin a jeho metabolity .....	49
3.2.2.1 Deanol .....	50
3.2.2.2 Citikolin.....	50
3.2.3 Aminokyseliny a jejich deriváty.....	51
3.2.3.1 L-Theanin.....	51
3.2.3.2 N-acetyl-L-cystein (NAC) .....	52
3.2.3.3 <i>O</i> -Acetyl-L-karnitin (ALC) .....	53
3.3 Tradiční fytofarmaka využívaná u Alzheimerovy choroby .....	53
3.3.1 <i>Huperzia serrata</i> .....	53

3.3.2 <i>Ginkgo biloba</i> .....	54
3.3.3 <i>Bacopa monnieri</i> .....	55
3.3.4 <i>Panax ginseng</i> .....	56
3.3.5 <i>Rhodiola rosea</i> .....	57
3.3.6 <i>Uncaria rhynchophylla</i> .....	58
3.3.7 <i>Polygala tenuifolia</i> .....	58
3.3.8 <i>Celastrus paniculatus</i> .....	59
3.3.9 <i>Vinca minor</i> .....	59
3.3.10 <i>Centella asiatica</i> .....	60
3.3.11 <i>Evolvulus alsinoides</i> .....	61
3.3.12 <i>Magnolia officinalis</i> .....	61
3.3.13 <i>Coptis sinensis</i> .....	61
3.3.14 <i>Withania somnifera</i> .....	62
3.3.15 <i>Acorus calamus</i> .....	62
3.3.16 <i>Clitoria ternatea</i> .....	63
4. Nutraceutika v České republice.....	64
4.1 Acutil.....	66
4.2 Anthogenol .....	67
4.3 Bioaktivní koenzym Q10 GOLD.....	67
4.4 Brainactive.....	67
4.5 Brain star .....	67
4.6 Brainstart.....	68
4.7 Brainway Brahmi .....	68
4.8 Brainway Gotu kola .....	68
4.9 Brainway IQ lift.....	69
4.10 Bu-met.....	69
4.11 Carnosin star.....	69
4.12 Curcumed Plex.....	69
4.13 DaVinci Ginkgo max + Lecitin .....	69

4.14 DMAE bitartate complex .....	70
4.15 Esenciální fosfolipidy FORTE .....	70
4.16 GinkoStim .....	70
4.17 Gotu Kola Starlife .....	70
4.18 Lecitamin .....	70
4.19 Long-life .....	71
4.20 Mozkovit .....	71
4.21 Nefdesanté Lecitin .....	71
4.22 Nefdesanté Omega-3 .....	71
4.23 Nefdesanté Ženšen .....	72
4.24 Neuritogen .....	72
4.25 Omega 3 Epa .....	72
4.26 Superoxide dismutase .....	72
5. ZÁVĚR .....	73
LITERATURA .....	77
ABSTRAKT .....	101
ABSTRACT .....	102

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1	(+)-L-Askorbová kyselina.....	28
Obr. 2	$\alpha$ -Tokoferol.....	29
Obr. 3	$\alpha$ -Tokotrienol.....	30
Obr. 4	(-)-Epigallokatechin-3-gallát.....	35
Obr. 5	Resveratrol.....	37
Obr. 6	Kurkumin.....	38
Obr. 7	Kvercetin.....	41
Obr. 8	Dokosahexaenová a ikosapentaenová kyselina.....	42
Obr. 9	Koenzym Q <sub>10</sub> .....	45
Obr. 10	L-Karnosin.....	47
Obr. 11	Dimethylaminoethanol.....	50
Obr. 12	Citikolin.....	51
Obr. 13	Huperzin A.....	54
Obr. 14	Bilobalid.....	55
Obr. 15	Ginsenosidy.....	57
Obr. 16	Salidrosid.....	58
Obr. 17	Asiatiková kyselina.....	60



## **PŘEHLED TABULEK**

Tabulka č. 1	Rozdělení polyfenolů.....	34
Tabulka č. 2	Vitaminy a minerální látky, které lze použít pro výrobu doplňků stravy, povolené formy a doporučené denní dávky.....	65
Tabulka č. 3	Podmínky použití některých dalších látek v doplňcích stravy.....	66
Tabulka č. 4	Seznam dalších látek zakázaných při výrobě potravin.....	66

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AA	arašidonová kyselina (arachidonic acid)
A $\beta$	$\beta$ -amyloid
AD	Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease)
AGEs	konečné produkty pokročilé glykace (advanced glycosylation end-products)
ACh	acetylcholin
AChE	acetylcholinesterasa
ALA	$\alpha$ -linolenová kyselina
ALC	O-acetyl-L-karnitin
AMK	aminokyselina
AMPA	$\alpha$ -amino-2-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionát
ApoE	apolipoprotein E
APP	amyloidový prekurzorový peptid
$\alpha$ TPP	$\alpha$ -tokoferol transportní protein ( $\alpha$ -tocopherol transfer protein)
BACE1	$\beta$ -sekretasa ( $\beta$ -site APP cleaving enzyme)
BBB	hematoencefalitická bariéra (blood-brain barrier)
BuChE	butyrylcholinesterasa
CDK	cyklin-dependetní kinasa
CDP cholin	citikolin
CNS	centrální nervová soustava
CoQ	koenzym Q
ČR	Česká republika
DDD	doporučená denní dávka
DHA	dokosahexaenová kyselina (docosahexanoic acid)
DM	diabetes mellitus
DMAE	deanol [2-(Dimethylamino)ethanol]
EGCG	epigallokatechin-3-galát (epigallocatechin-3-gallate)
EOAD	raná forma Alzheimerovy choroby (early-onset Alzheimer's disease)
EPA	ikosapentaenová kyselina (eicosapentaenoic acid)
ER	endoplazmatické retikulum
FA	mastná kyselina (fatty acid)
FAD	familiární Alzheimerova choroba

GABA	γ-aminomáselná kyselina (gamma-aminobutyric acid)
GIT	gastrointestinální trakt
GLAST	glutamát-aspartátový přenašeč (glutamate aspartate transporter)
GLC	glukóza
Gln	glutamin
GLT	glutamátový přenašeč (glutamate transporter)
Glu	L-glutamová kyselina, glutamát
GPx	glutathionperoxidasa
GSH	glutathion redukována forma
GSK-3	glykogen synthasa kinasa 3 (Glycogen synthase kinase 3)
GSSG	glutathion oxidovaná forma
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A
ChAT	cholinacetyltransferasa
IDE	insulin degradující enzym (insulin-degrading enzyme)
IF	Castleův vnitřní faktor (intrinsic factor)
IL	interleukin
KAT	katalasa
LA	linolová kyselina (linoleic acid)
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoproteins)
LOAD	pozdni forma Alzheimerovy choroby (late-onset Alzheimer's disease)
MAO	monoaminoxidasa
MCI	mírná porucha kognitivních funkcí (mild cognitive impairment)
MMSE	krátký test kognitivních funkcí (Mini-Mental State Examination)
NAC	N-acetyl-L-cystein
NADPH	nikotinadenindinukleotid fosfát
NF-κB	transkripční faktor regulující zánětlivou reakci (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
NICD	notch intracelulární doména (notch intracellular domain)
NMDA	N-methyl-D-asparagová kyselina
MAPs	proteiny asociované s mikrotubuly (microtubule-associated proteins)
NO	oxid dusnatý
OS	oxidační stres

PLC	fosfolipasa C (phospholipase C)
PSEN	presenilin
PUFA	polynenasycená mastná kyselina (polyunsaturated fatty acid)
RNS	reaktivní formy dusíku (reactive nitrogen species)
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
SOD	superoxiddismutasa
TAG	triacylglycerol
TCM	tradiční čínské medicína (traditional Chinese medicine)
TNF	tumor nekrotizující faktor
VLDL	lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (very low density lipoproteins)

## 1. Úvod

Pacientů s Alzheimerovou chorobou (AD) v posledních letech stále přibývá. Díky postupnému prodlužování lidského věku očekáváme do budoucna ještě mnohem vyšší prevalence nemocných s AD. Nejčastějším projevem AD je demence. Odborná literatura charakterizuje demenci jako získanou poruchu intelektu, osobnosti a paměťových funkcí bez kvalitativních a kvantitativních poruch vědomí. Minimálně 60 % všech demencí je spjato s AD. Původem demence jsou atroficko-degenerativní změny mozkové tkáně nejasného původu, ireverzibilní strukturální a metabolické změny v nervových buňkách, což vede ke ztrátě základních funkcí neuronů. Primární příčinu AD stále neznáme. Zatím je objasněno několik patogenetických faktorů, které vedou ke vzniku choroby. Mezi ně patří tvorba patologického  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ), hyperfosforylovaný  $\tau$ -protein, nerovnováha v acetylcholinergním a glutamatergním systému, nadměrný oxidační stres (OS), zánětlivá reakce a genetické predispozice.

Vzhledem k nejasné esenciální etiopatogenezi je léčba AD velmi obtížná, a proto AD řadíme mezi nevyléčitelné choroby, u kterých pouze tlumíme symptomy nemoci a oddalujeme pozdější manifestaci onemocnění. V rámci terapie dochází k ovlivnění systémů, které se spolupodílejí na vzniku AD. Tudíž je zde velký prostor pro hledání účinných látek i z oblasti nutraceutik. V rámci terapie onemocnění jsou používané látky ze skupiny kognitiv, nootropik a antagonistů NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptorů. Kognitiva jsou látky, které především působí na cholinergní transmissi v mozku. Zlepšují pozornost a paměťové schopnosti. Řadíme mezi ně inhibitory acetylcholinesterasy (AChE) a inhibitory butyrylcholinesterasy (BuChE). Používanými léčivými látkami ze skupiny inhibitorů AChE jsou donepezil, rivastigmin a galanthamin. Nootropika patří mezi látky, jež zlepšují mozkový metabolismus. Zvyšují absorpci (uptake) glukózy v mozkové tkáni, mohou mít antioxidantní, cholinergní, antiagregační a vazodilatační účinky. Působí při poruchách vědomí, pozornosti a paměti. Používanými látkami ze skupiny nootropik jsou piracetam, pyritinol, vitamin C a vitamin E. Antagonisté NMDA receptorů jsou reprezentováni pouze jediným zástupcem memantinem.

Nutraceutika jsou ve většině případů látky přírodního původu, jak biologického, tak i rostlinného. Přírodního právě proto, že se vyskytují jako primární či sekundární metabolity jednotlivých zástupců rostlinné říše. Může se jednat jen o jednu jedinou účinnou látku nebo směs několika aktivních látek, mající specifické fyziologické účinky. Účinky nutraceutik nejsou léčebné, ale podpůrné a preventivní. A proto nacházejí svoje místo v podpůrné terapii pacientů s AD, u kterých mohou ovlivňovat kognitivní funkce, ale zároveň i oddalovat nástup

dalšího stadia nemoci. Dále můžeme uvažovat o podávání nutraceutik v prevenci AD. V rámci hledání nových, potenciálně účinných nutraceutik, dochází na mnoha pracovištích ke screeningu rostlinných metabolitů. Mezi takové se řadí i pracovní skupina ADINACO Research Group 2, jenž sídlí na katedře farmaceutické botaniky a ekologie Karlovy univerzity v Hradci Králové. Svojí prací bych chtěl navázat na výzkum, který provádí uvedená pracovní skupina a přispět tak k rozšíření seznamu potenciálně účinných látek pomocí analýzy odborné zahraniční literatury.

## **2. Alzheimerova choroba**

### **2.1 Definice Alzheimerovy choroby**

AD představuje progresivní neurodegenerativní onemocnění mozkové tkáně. V jeho důsledku dochází nejprve ke ztrátě funkce neuronů, později k zániku jednotlivých nervových buněk<sup>1</sup>. Klinicky se AD manifestuje syndromem demence<sup>2</sup>. Demence způsobená AD patří mezi nejběžnější. Zhruba 60 až 80 % všech demencí je spjato s AD<sup>3</sup>. Nejčastěji se projevuje postupnou ztrátou paměti, racionálního myšlení a posléze vyřazením pacienta z běžného sociálního života. V současné době neznáme primární příčinu AD. Léčba je zacílena na ovlivnění příznaků demence, kauzální léčba neexistuje<sup>4</sup>. Incidence AD se zvyšuje s prodloužením průměrné délky života populace. V celosvětovém měřítku řadíme AD mezi nejčastější primární příčinu smrti, a to především ve vyspělých státech. V blízké budoucnosti předpokládáme až trojnásobný nárůst pacientů s AD v porovnání s rokem 2000<sup>5</sup>. Délka onemocnění zatím není přesně stanovena, nejčastěji se pohybuje mezi 7-15 lety a končí smrtí pacienta. Obecně platí, že dřívější nástup AD předznamenává horší průběh onemocnění a celkovou diagnózu pacienta<sup>4</sup>.

### **2.2 Patogeneze Alzheimerovy choroby**

I přes značný pokrok moderní medicíny, zůstává stále proces spjatý s rozvojem AD z části nejasný. Na mechanismu vzniku onemocnění se podílí celá řada patogenních faktorů. V posledních letech se do popředí dostaly následující teorie. První teorii představuje tvorba extracelulárního nerozpustného A $\beta$ <sup>6</sup>, který se ukládá ve formě amyloidních plaků<sup>7</sup>. Druhým možným procesem vedoucím k AD je hyperfosforylace  $\tau$ -proteinu s typickou tvorbou intracelulárních neuronálních klubek. Třetí významná teorie se opírá o působení oxidačního stresu, který způsobuje značné škody v biologických tkáních. Z neurotransmiterů nacházíme sníženou funkci acetylcholinergního systému a zvýšenou aktivitu glutamatergního systému. Mezi další příčiny patří poškození nervové tkáně sterilním zánětem. S postupným vývojem genetické diagnostiky bylo zjištěno, že genetické faktory mají významný vliv na rozvoj AD. S největší pravděpodobností tedy vede k rozvoji AD kaskáda patologických procesů<sup>8</sup>.

### 2.2.1 $\beta$ -Amyloid

Hlavní histopatologický nález u AD představuje přítomnost senilních plaků, ve kterých dominantní složku tvoří  $A\beta$ <sup>9</sup>. Proto je za primární příčinu onemocnění pokládán vliv  $A\beta$ . Jedná se o protein, jehož fyziologická funkce zatím není úplně objasněna. Zřejmě se podílí na plasticitě nervových buněk a zprostředkovává ochranu neuronů před poškozením<sup>2</sup>. Rozpustná i nerozpustná forma  $A\beta$  vzniká při metabolismu (cleaving) transmembránově uloženého amyloidového prekursorového proteinu (APP). APP představuje protein, jenž je součástí téměř všech buněk a má extracelulárně uložen N-konec a intracelulárně krátký C-konec<sup>10</sup>.

Za fyziologických podmínek probíhá cleaving APP především pomocí  $\alpha$ -sekretasy. Působením  $\alpha$ -sekretasy na APP vznikají krátké rozpustné fragmenty o velikosti 1 – 39 aminokyselin (AMK)<sup>11</sup>.  $\alpha$ -Sekretasa se váže na extracelulární doménu amyloidového prekursorového proteinu a zprostředkovává jeho další cleaving pomocí  $\gamma$ -sekretasy. Ta představuje proteinový komplex, skládající z několika podjednotek. V rámci metabolismu APP jsou nejdůležitější tyto podjednotky: Presenilin (PSEN), nikastrin, APH-1 a PEN-2<sup>12</sup>. Za normálních okolností  $\gamma$ -sekretasa extracelulárně produkuje malé P3 peptidy ( $A\beta$ ) a intracelulárně uvolní část APP, která dále slouží jako sekundární posel. Cleaving APP pomocí  $\gamma$ -sekretasy je tedy regulován pomocí  $\alpha$ -sekretasy<sup>13</sup>.

V patogenezi AD se uplatňuje cleaving APP pomocí  $\beta$ -sekretasy (BACE1).  $\beta$ -Sekretasa rozštěpí amyloidový prekursorový peptid na větší rozpustný fragment (sAPP $\beta$ ) a menší fragment, který dále podléhá metabolismu pomocí  $\gamma$ -sekretasy. V důsledku působení  $\gamma$ -sekretasy vzniká z části nerozpustný  $A\beta$  obsahující 40 až 42 aminokyselin<sup>14</sup>. Část zahrnující 42 aminokyselin je vysoce reaktivní a tvoří základ senilních plaků. Po štěpení  $\gamma$ -sekretasou dochází k rychlé oligomeraci proteinu. Takto vzniklé oligomery jsou pro mozkovou tkáň mnohem toxičtější než samotný  $A\beta$ . Po určitém čase oligomery koagulují a jejich polymerací vzniká v extracelulárních prostorách  $A\beta$ . Ten se stává základem pro tvorbu senilních plaků<sup>15</sup>.

$A\beta$  zprostředkovává svojí toxicitu několika mechanismy. V mozkové tkáni vyvolává zánětlivou reakci a tím zvyšuje propustnost membrán. Potlačuje funkci mitochondrií, tudíž dochází k nahromadění volných radikálů<sup>16</sup>. Přímo aktivuje NMDA receptory a v důsledku aktivace dochází k influxu  $Ca^{2+}$  a neurotoxickému působení glutamátu<sup>17</sup>. Výsledkem uvedených procesů je ztráta funkce nervových buněk a v nejhorším případě i apoptóza. Klinický obraz demence je přímo úměrný počtu a velikosti senilních plaků.



### 2.2.2 Hyperfosforylovaný $\tau$ -protein

$\tau$ -Protein reprezentuje protein, který spadá do skupiny MAPs – proteiny asociované s mikrotubuly<sup>18</sup>. Jeho fyziologická funkce spočívá ve stabilizaci skeletu nervových buněk. Váže se na mikrotubuly a zprostředkovává transportní mechanismy v axonu. Dále se podílí na růstu neuronů. Jeho syntéza probíhá pouze v centrální nervové soustavě (CNS). Výsledkem je protein složený z 352 až 451 AMK. Celkem známe 6 izoform, jenž mohou interagovat s mikrotubuly<sup>19</sup>. Část proteinu zodpovědná za vazbu na mikrotubuly se skládá ze 4 domén. Ty obsahují serinové zbytky a na nich dochází k fosforylaci. Regulace  $\tau$ -proteinu probíhá pomocí enzymů zodpovídajících za jeho fosforylaci nebo naopak defosforylaci.

Hyperfosforylace  $\tau$ -proteinu vede k destabilizaci cytoskeletu a způsobuje pomalý zánik neuronů. Charakteristickým nálezem u AD jsou intracelulárně uložená neurofibrilární klubka. Hlavní složky neurofibrilárních klubek představují hyperfosforylovaný  $\tau$ -protein a hyperfosforylovaná neurofilamenta<sup>20</sup>. Za hyperfosforylaci je zodpovědná nerovnováha mezi regulujícími enzymy. Hlavní kontrolní roli ve fosforylaci  $\tau$ -proteinu mají GSK-3 (glykogen syntasa kinasa 3) a CDK5 (cyklin-dependetní proteinkinasa 5). GSK-3 zodpovídá za fosforylaci serinových, tyrosinových a valinových částí. Vyskytuje se ve dvou izoformách  $\alpha$  a  $\beta$ . Tento enzym hraje důležitou roli v buněčné signalizaci. V pokusech na myších bylo dokázáno, že zvýšená exprese GSK-3 $\beta$  indukuje nadměrnou hyperfosforylaci  $\tau$ -proteinu s následnou apoptózou. Ještě lepším substrátem pro GSK-3 $\beta$  se  $\tau$ -protein stane, když je prvně fosforylován pomocí CDK5. CDK5 dále může fosforylovat i neurofilamenta, APP a presenilin 1. Ovšem ke své aktivaci potřebuje ko-aktivátory, bez kterých není schopný fosforylace  $\tau$ -proteinu<sup>21</sup>. Typicky u pacientů s AD nacházíme sníženou aktivitu fosfatasy a naopak zvýšenou aktivitu kinas<sup>22</sup>.

Hyperfosforylovaný  $\tau$ -protein je specifickým ukazatelem AD. Jeho koncentraci zjišťujeme vyšetřením mozkomíšního moku. Za fyziologické situace by koncentrace hyperfosforylovaného  $\tau$ -proteinu neměla překročit 60 ng/ml<sup>23</sup>.

### 2.2.3 Acetylcholinergní systém

Acetylcholin (ACh) představuje neurotransmitter, který je nezbytný pro správnou funkci nervové soustavy. Působí v CNS, v periferní nervové soustavě a na neuromuskulární svalové ploténce. V CNS ovlivňuje procesy spjaté se spánkem, pozorností, učením a pamětí. V periferní nervové soustavě slouží presynapticky jako mediátor sympatiku i parasympatiku a

postsynapticky jako mediátor parasymptiku. Samotný účinek ACh vyvolá vazbou na cholinergní nikotinové ionotropní a muskarinové metabotropní receptory<sup>24</sup>.

Tři procesy ovlivňují hladinu acetylcholinu v CNS. První proces je spjat se syntézou ACh. Ta probíhá pomocí enzymu cholinacetyltransferasy (ChAT). ChAT se nachází na presynapticky uložené cytoplazmatické membráně a umožňuje tvorbu ACh z cholinu a acetyl-CoA<sup>25</sup>. Druhý proces, který je spjatý s koncentrací acetylcholinu v CNS zprostředkovává AChE. Ta po uvolnění ACh do synapsí hydrolyzuje acetylcholin na cholin a kyselinu octovou. V některých oblastech mozku může docházet k hydrolýze ACh pomocí pseudocholinesterázy – butyrylcholinesterázy (BuChE). Třetí proces reprezentuje zpětný příjem uvolněného cholinu z extracelulárního prostoru synapse do intracelulárního prostoru neuronů. V intracelulárním prostoru je cholin využit na syntézu nové molekuly acetylcholinu. Cholin se do mozkové tkáně může dostat i krevní plazmou ve formě fosfatidylcholinu. Samotný fosfatidylcholin zastává funkci depa cholinu<sup>24</sup>.

Klinické a *post mortem* studie AD ukazují na významně sníženou aktivitu cholinergního systému<sup>26</sup>. Díky těmto výsledkům patří deficit ACh mezi hlavní znaky provázející AD. Při onemocnění AD dochází v mozku pacientů k poruše cholinergního systému na několika úrovních. U jedinců s AD pak nacházíme prokazatelně menší počet cholinergních neuronů<sup>27</sup>, jenž většinou podléhají apoptóze vlivem A $\beta$ <sup>26</sup>. Z enzymatických systémů identifikujeme nízkou koncentraci až úplný deficit ChAT<sup>27</sup> a zvýšenou hladinu AChE a BuChE. Vyšší hladina BuChE může ovlivňovat procesy spjaté s tvorbou A $\beta$  plaků, jelikož je schopna vytvářet s  $\beta$ -amyloidem komplexy a zvyšovat tak jeho toxicitu<sup>28</sup>. U některých pacientů zjišťujeme sníženou koncentraci acetylcholinu v neuronech, i když v extracelulárních prostorech může být hladina ACh ve fyziologických koncentracích<sup>29</sup>. Redukovaný počet nikotinových receptorů zastupuje poslední významný faktor<sup>27</sup>. Všechny výše uvedené procesy vedou ke snížení hladiny ACh v cerebrospinální tekutině a k rozvoji demence spjaté s AD<sup>25</sup>.

#### **2.2.4 Glutamátergní systém**

L-Glutamát (Glu) spolu s aspartátem patří k hlavním a nejdůležitějším neurotransmitterům se silným excitačním působením. Chemicky patří do skupiny neesenciálních AMK<sup>30</sup>. Glu zodpovídá za procesy spjaté s vývojem mozku, paměti a učením. Syntéza Glu probíhá v intracelulárních prostorech za přispění enzymu glutaminasy. Vlivem glutaminasy je

netoxický L-glutamin (Gln) konvertován na Glu a uložen do vezikulů. Z vezikulů dochází k uvolnění glutamátu do synaptické štěrbině a jeho vlastní působení spočívá ve vazbě na postsynaptické glutamátové receptory. Po vyplavení a zprostředkování účinku musí být glutamát rychle a efektivně odstraněn ze synaptické štěrbině. Pro tento účel slouží vysoce selektivní transportéry, které se nacházejí na perisynaptických astrocytech<sup>31</sup>. Perisynaptické astrocyty se podílejí uvolňováním či vychytáváním neurotransmiterů na synaptické aktivitě. Nejdůležitější roli v recyklaci glutamátu mají transportéry GLT-1 (glutamate transporter-1) a GLAST (glutamate aspartate transporter). V astrocytech poté dochází pomocí enzymu glutamatsynthetasy ke konverzi Glu na netoxický Gln. Glutamin přestupuje do intracelulárního prostoru neuronů a poslouží jako výchozí látka pro syntézu Glu<sup>30</sup>.

Glutamátové receptory rozdělujeme na dvě velké skupiny – ionotropní a metabotropní. Ionotropní receptory přímo zodpovídají za influx kationtů ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  a  $\text{Na}^+$ ) do postsynaptických buněk. Metabotropní receptory zprostředkovávají svůj efekt nepřímo, přes sekundární posly a představují receptory spjaté G-proteinem<sup>32</sup>. Zástupci ionotropních receptorů:

- 1) NMDA (N-methyl-D-aspartát) - receptor podléhá aktivaci působením glutamátu a glycinu. NMDA má tetramerní strukturu. Ze všech glutamátových receptorů je NMDA nejvíce zastoupený v CNS. Jedná se o vysoce selektivní receptor pro influx  $\text{Ca}^{2+}$ . Uplatnění nachází v procesech spojenými s učením<sup>33</sup>.
- 2) AMPA ( $\alpha$ -amino-2-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat) – představuje tetramerní komplex, skládající se ze 4 podjednotek ( $\text{GLUR}_{1-4}$ ). AMPA umožňuje influx  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$ . Nejvýznamnější podjednotku zastupuje  $\text{GLUR}_2$ , která je schopná regulovat influx  $\text{Ca}^{2+}$ .
- 3) Kainátový receptor - zapojen do excitační i inhibiční transmise v hippocampu. Dvě podrodiny receptorů patří ke KR –  $\text{GLUR}_{5-7}$  a  $\text{KA}_{1-2}$ <sup>32</sup>.

Metabotropních receptorů je prozatím objeveno celkem 8. Dále se rozdělují na 3 třídy -  $\text{mGLUR}_{1,5}$ ,  $\text{mGLUR}_{2,3}$  a  $\text{mGLUR}_{4,6-8}$ . V mozkové tkáni zodpovídají za mnoho funkcí. Zpomalují influx kationtů aktivací fosfolipasy C (PLC), takže působí proti glutamátu. Receptor  $\text{mGLUR}_2$  má dominantní postavení v hippocampu a reguluje uvolňování Glu.  $\text{mGLUR}_3$  vykazuje inhibiční efekt na glutamátergní transmise přes adenylátcyklasu<sup>32</sup>.

U AD pacientů nacházíme v temporálních oblastech mozku zvýšenou koncentraci glutamátu. Glutamát ve vysokých hladinách není následně rychle a účinně degradován na

netoxické produkty a způsobuje zvýšenou aktivaci ionotropních receptorů<sup>30</sup>. Dále nacházíme defekt v aktivitě glutamát-synthetasy v mozkové kůře, jelikož tento enzym je vysoce citlivý na oxidaci, ke které v mozku pacientů dochází působením oxidačního stresu. Nefunkční glutamát-synthasa není schopna katalyzovat přeměnu Glu na Gln a v důsledku toho děje dochází ke zpětnému transportu glutamátu do synaptické štěrbině<sup>32</sup>. Poslední zasažený systém zastupují selektivní transportéry pro zpětné vychytávání Glu ze synaptické štěrbině. Transportéry se vlivem A $\beta$  stávají nefunkčními<sup>33</sup>.

### 2.2.5 Oxidační stres

OS definuje odborná literatura jako nerovnováhu mezi prooxidanty a antioxidanty. OS vzniká v malých hladinách během fyziologických procesů, jako je například buněčné dýchání. Za oxidační stres zodpovídají reaktivní formy kyslíku (ROS) a reaktivní formy dusíku (RNS)<sup>34</sup>. Do obou těchto skupin řadíme jak volné radikály, tak i sloučeniny, které se podílejí na iniciaci, popřípadě propagaci radikálové reakce. Zástupci ROS jsou volné radikály – superoxid, hydroxylový radikál, peroxylový radikál, alkoxylový radikál a sloučeniny – peroxid vodíku, kyselina chlorná, ozón a elementární kyslík. Generace RNS je zastoupena volnými radikály – nitrosový radikál a molekulami typu – nitroxid, peroxyinitrit a alkylperoxyinitrit<sup>35</sup>. Volné radikály disponují nepárovým elektronem. Představují vysoce nestabilní a reaktivní sloučeniny. Na tkáň působí toxicky a musí být účinně a rychle neutralizovány, eventuálně odstraňovány z organismu. ROS a RNS vykazují i imunologické působení, jelikož jsou schopny usmrcovat bakterie. Za normálních okolností jsou volné radikály a ROS neutralizovány antioxidantními ochrannými systémy<sup>36</sup>.

Obranné mechanismy organismu dělíme na enzymatické, neenzymatické. Enzymatické zahrnují superoxid-dismutasu (SOD), katalasu (KAT) a glutathionperoxidasu (GPx). SOD zodpovídá za neutralizaci vysoce reaktivního superoxidu, kdy poskytnutím elektronu vzniká peroxid vodíku. Peroxid vodíku musí být dále neutralizován pomocí KAT nebo GPx, protože jinak dává vznik hydroxylovému radikálu. Uvedené tři enzymy plní funkci intracelulárních antioxidantů. Neenzymatické antioxidanty působí jako „vychytávači“ či „zhášeči“ volných radikálů nebo jako podpůrné látky enzymatických obranných mechanismů. Zástupce představují vitaminy A, E, C, dále koenzym Q, melatonin a polyfenoly. Tyto látky poskytují elektron volným radikálům v počátečních fázích radikálové reakce a snižují jejich toxické působení<sup>37</sup>.

Pokud vzniká ROS v nadměrném množství a ochranné systémy nestačí plnit svoji funkci, dochází k vlivu oxidačního stresu na tkáň. Volné radikály poté reagují s lipidy, proteiny a nukleovými kyselinami. Působení volných radikálů vede ke zvýšené propustnosti buněčné membrány, změnám v iontových transportních systémech na membránách buněk. Dlouhodobé nadměrné působení oxidačního stresu vede až k buněčné smrti<sup>36</sup>. Oxidační stres hraje nezastupitelnou roli v procesu neurodegenerace. Důležitým faktorem podílejícím se na neurodegeneraci je peroxidace lipidů. Mozky pacientů s AD obsahují vyšší koncentrace produktů lipidové peroxidace jako malondialdehyd, 4-hydroxynonenal a 2-propenal. Dále vyšší hladiny produktů oxidačního poškození DNA a RNA jako 8-hydroxydeoxyguanosin a 8-hydroxyguanosin<sup>38</sup>. Procesů vedoucích k patologicky zvýšeným hladinám volných radikálů během AD je několik. Za nejvýznamnější považujeme:

- a) Sníženou funkci enzymů dýchacího řetězce v mitochondriích
- b) Tvorbu malondialdehydu a 4-hydroxynonenalu při peroxidaci lipidů
- c) Zvýšenou aktivitu neuronální NOSynthasy I
- d) Sníženou aktivitu SOD, KAT, GPx
- e) Tvorbu A $\beta$ <sup>39</sup>

### 2.2.6 Zánět

Zánětlivá reakce vzniká v důsledku imunitní odpovědi na poškození tkáň. Primárně patří mezi obranné mechanismy organismu. Cílová tkáň prochází mnoha procesy, které vedou za fyziologických podmínek až k úplnému odstranění a reparaci poškozeného místa<sup>40</sup>. Zánět mohou vyvolat i infekční patogeny nebo fyzikální a chemické vlivy. Při nedostačující ochraně zdravé tkáň nabývá zánět chronický charakter. K poškození organismu vlivem chronického zánětu dochází pomalu a než se naplno projeví, může uplynout i několik let<sup>41</sup>. Neurologický zánět přítomný během AD nevykazuje charakteristické klinické znaky jako zánět periferních tkání. Není přítomna horečka, pocení, bolest<sup>42</sup>.

Hematoencefalická bariéra (BBB) chrání CNS před infiltrací cizími patogeny<sup>42</sup>. Díky těsným vazbám (tight junctions) brání BBB prostupu makromolekul do mozku<sup>43</sup>. Hlavní stavební jednotku BBB představují astrocyty, pericyty<sup>40</sup>. Astrocyty dále tvoří více jak 50 % mozkové tkáň. Hrají důležitou roli v informačních procesech a modulaci neuronální aktivity. Dysfunkce astrocytů vede ke změnám nálady, chování i kognitivních funkcí pacienta<sup>44</sup>. Zodpovídají za sekreci mnoha prozánětlivých molekul (cytokiny, chemokiny, makrofágy).

Astrocyty se významně zapojují do fagocytózy  $A\beta^{42}$ , takže hrají důležitou roli v degradaci  $A\beta$ . Tvoří ochrannou bariéru mezi amyloidními plakami a zdravými neurony. Zhruba dalších 10 % všech buněk CNS zahrnují mikroglie<sup>41</sup>. Ty podporují a chrání neurony před působením cizích patogenů. Zprostředkovávají endogenní imunitní odpověď v CNS. Zastávají stejnou funkci jako makrofágy v periferních zánětlivých procesech. Během patologických procesů dochází k jejich aktivaci<sup>42</sup>, poté mikroglie migrují k místu poškozené tkáně a odstraňují buněčné pozůstatky z místa poranění<sup>41</sup>. Aktivované mikroglie mohou vykazovat neuroprotektivní, ale i neurotoxické působení. Uvolňují hlavní histokompatibilní komplex typu II, prozánětlivé cytokiny, chemokiny a ROS<sup>42</sup>. Za fyziologických podmínek i mikroglie fagocytují  $A\beta$  a brání jeho agregaci<sup>45</sup>.

Záněť má velký vliv na procesy spjaté s rozvojem AD. Znaky zánětu jsou u pacientů s AD ve vyšších koncentracích v porovnání s jedinci bez nemoci<sup>46</sup>. Vyšetření *post mortem* mozků AD pacientů vykazuje vysoké hladiny zánětlivých mediátorů jako prozánětlivě působících chemokinů, cytokinů (IL1- $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) a ROS. Histopatologicky nacházíme několikanásobně vyšší počet aktivovaných astrocytů a mikroglíí než u lidí bez AD<sup>45</sup>. Aktivované astrocyty a mikroglie se vyskytují v blízkosti senilních plaků. Takto chronicky aktivované neuroglie působí toxicky na okolní neurony. Zánětlivé mediátory uvolňované neuroglíí nadále ovlivňují cleaving APP za vzniku toxického  $A\beta_{42}$ . Jeho přítomnost opět aktivuje mikroglie a astrocyty<sup>41</sup>. Záněť nadále zvyšuje propustnost BBB a znaky zánětu mohou být detekovány i na periférii<sup>45</sup>.

### 2.2.7 Genetické faktory

V důsledku familiárního výskytu AD (FAD) a formy AD s časným nástupem (EOAD), se začalo uvažovat o vlivu genetické komponenty na vznik onemocnění. U EOAD dochází k nástupu onemocnění již před 65. rokem života. Další forma AD je spjatá s pozdějším nástupem nemoci (LOAD), během které se nemoc manifestuje až po 65. roce života. Díky rozvoji genetického inženýrství v posledních letech došlo k objevení několika významných mutací u pacientů s AD<sup>47</sup>. Nejčastěji odborná literatura uvádí mutaci tří genů u EOAD, jmenovitě gen pro APP, presenilin 1 (PSEN1) a pro presenilin 2 (PSEN2). Naopak u LOAD nejvýznamnější genetický faktor zastupuje apolipoprotein E (ApoE)<sup>48</sup>. Dle výsledků z provedených studií vyplývá, že zhruba 60 až 80 % všech případů AD ovlivňují genetické faktory<sup>49</sup>.

APP náleží do skupiny membránových glykoproteinů. Existuje v různých izoformách, přičemž dominantní izoformy vyskytující se v CNS jsou APP 751, 770 a 695. Gen pro APP lokalizujeme na 21. chromozomu. Jedná se o první mutaci, která byla identifikována u pacientů s AD. Jak bylo uvedeno výše, APP podléhá štěpení působením sekretas<sup>48</sup>. U formy s časným nástupem AD identifikujeme substituční mutaci v kódujících exonech 16 a 17. Uvedené procesy vedou ke zvýšené tvorbě amyloidogenního A $\beta$ <sub>42</sub>, dále ke zvýšenému shlukování a ukládání A $\beta$ <sup>50</sup>. Tyto mutace se zhruba z 5 % podílejí i na FAD<sup>47</sup>.

PSEN 1, 2 náleží do rodiny membránových proteinů. Patří mezi dominantní součást endoplazmatického retikula a Golgiho aparátu<sup>48</sup>. Obsahují celkem 6 až 8 transmembránových domén se širokou intracelulární hydrofilní smyčkou mezi 6. a 7. doménou. Preseniliny podléhají endoproteolytickému štěpení za vzniku funkčních heterodimérů. Heterodiméry utvářejí komplexy s nikastrinem a dalšími proteiny jako například GSK-3 $\beta$ . Vznikající komplexy s nikastrinem umožňují funkci  $\gamma$ -sekretasy a podílí se na štěpení APP. Sekretásova aktivita presenilinů závisí na aspartátových zbytcích transmembránových domén 6 a 7<sup>51</sup>. Dále se preseniliny účastní syntézy proteinů (NICD), které zodpovídají za apoptózu nervových buněk a diferenciaci buněk během embryonálního vývoje<sup>52</sup>. Geny pro PSEN 1, 2 nacházíme na 14. a 1. chromozomu. Literatura uvádí více jak 175 různých mutací genů pro preseniliny<sup>48</sup>. Kódující region pro PSEN 1 tvoří 10 exonů (3-12). Mutaci nalézáme prozatím u 6 těchto exonů. Nejvýznamnější změny nacházíme v 5., 6., 7., a 8. exonu. U PSEN 2 je zatím prokázáno 6 mutací. U obou presenilinů vzniká mutace v rámci substituční záměny jedné AMK<sup>47</sup>. Takto zmutované PSEN působí na cleaving APP za tvorby amyloidogenního A $\beta$ <sub>42</sub>, který se může dále rychleji ukládat v mozkové tkáni a tvořit senilní plaky. Po vazbě na GSK-3 $\beta$  způsobí zmutovaný presenilin hyperfosforylaci  $\tau$ -proteinu. V endoplazmatickém retikulu (ER) během fyziologických podmínek reguluje homeostázu Ca<sup>2+</sup>, díky mutaci ovšem dochází ke zvýšenému uvolňování Ca<sup>2+</sup> a tudíž k jeho toxickému působení na buňky<sup>51</sup>.

ApoE patří do skupiny lipoproteinů, skládá se z 299 aminokyselin<sup>53</sup>. Existuje ve třech izoformách ApoE 2, 3, 4<sup>54</sup>. Jednotlivé izoformy se od sebe odlišují substitucí argininu a cysteinu v poloze 112 a 158<sup>55</sup>. Tento lipoprotein hraje významnou roli v transportu cholesterolu<sup>56</sup>. Přenos cholesterolu je důležitý pro růst a reparační mechanismy neuronů. Primárně dochází k syntéze ApoE v játrech. V CNS za syntézu zodpovídají hlavně astrocyty<sup>53</sup>. V rámci AD představuje nejvýznamnější geneticky podmíněný faktor. Gen pro ApoE

lokalizujeme na dlouhém raménku 19. chromozomu<sup>57</sup>. Celkem 3 alely ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  a  $\epsilon 4$ ) produkují jednotlivé ApoE izoformy. ApoE4 je frekventovanější u pacientů s AD. Tato izoforma vykazuje vyšší schopnost vázat A $\beta$ . Reakce ApoE4 s A $\beta$  *in vitro* potvrzuje, že ApoE4 hraje důležitou roli ve formování  $\beta$ -amyloidu i tvorbě senilních plaků<sup>58</sup>. Frekvence alely  $\epsilon 4$  v populaci činí 15 %<sup>59</sup>, ale u pacientů s AD je detekována u 40 % všech případů. Výsledky studií uvádějí 3-4 krát vyšší pravděpodobnost vzniku AD u heterozygotů  $\epsilon 4$ . U homozygotů nesoucích  $\epsilon 4$  je možnost rozvoje AD 12x větší v porovnání s nosiči alel  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ <sup>53</sup>. ApoE4 může dále deregulovat fosforylaci  $\tau$ -proteinu, způsobovat mitochondriální poškození a souvisí i s aterosklerózou malých cév. Nosiči alely  $\epsilon 4$  vykazují funkční a strukturální změny na mozku již během života, k rozvoji samotné AD dochází typicky kolem 65. roku života<sup>57</sup>. Naopak ostatní dvě izoformy ApoE vykazují protektivní účinek v rámci rozvoje AD. Především pak ApoE2, která v pokusech na myších bránila toxickým projevům A $\beta$ .<sup>55</sup>

Další klíčový lipoprotein zastupuje ApoJ neboli klusterin. Vyskytuje se v plazmě a mozkomíšní tekutině. Jeho hlavní funkce spočívá v udržování lipidové homeostázy v CNS, především během procesů degenerace a remodelace synapsí<sup>58</sup>. Klusterin přenáší A $\beta$  přes BBB, takže za fyziologických podmínek potlačuje ukládání A $\beta$  v mozkové tkáni.<sup>53</sup> Během AD dochází v rámci genetických změn ke zvýšené expresi ApoJ v některých oblastech mozku. Klusterin pak reaguje s A $\beta$ , zpomaluje jeho agregaci, takže dochází ke tvorbě velkých komplexů, které již nejsou schopny proniknout přes BBB a ukládají se v mozku<sup>58</sup>.

### 2.3 Klinický obraz

Preklinické stadium AD trvá několik let, během kterých pacient nemusí pozorovat žádné změny. Prvotním projevem onemocnění bývá porucha paměti v rámci zapomínání denních činností. Před samostatným propuknutím AD dochází u pacienta k lehké poruše kognitivních funkcí (MCI – Mild Cognitive Impairment). Pacient sám tyto problémy vnímá, stěžuje si na zapomínání nebo jej na ně upozorní jeho nejbližší okolí. Počáteční stádium se dále vyvíjí, výsledkem je zhoršení kognitivních funkcí. Snižuje se schopnost myšlení, chápání, paměti a poznávání<sup>4</sup>.

S progredující AD dochází k ovlivnění i nekognitivních funkcí. Především se jedná o poruchy v oblasti chování. U pacientů vzrůstá agresivita, deprese, vyskytují se poruchy spánku – hypersomnie, hyposomnie. Dokonce se u pacientů nachází porucha řeči.



V konečném stadiu je nemocný odkázán na pomoc druhých, jelikož problémem se stává totální ztráta soběstačnosti a schopnost zařadit se do společnosti<sup>2</sup>.

Rozlišujeme tři stádia AD:

Lehké stadium: 1 – 4 let od začátku AD, zhoršená schopnost učení se nových informací. Objevuje se prostorová a časová dezorientace. Poruchy jsou překážkou v běžných denních činnostech, ale není omezená soběstačnost.

Střední stadium: 2 – 10 let od začátku AD, těžká porucha paměti. Krátkodobá paměť téměř nefunkční. Pacient není schopen určit, kde je, co dělal před několika hodinami. Objevují se poruchy řeči. Významně je ovlivněna soběstačnost nemocného.

Těžké stadium: 7 – 14 let od začátku AD, ztráta paměti. Nové informace si nejsou pacienti schopni zapamatovat. Blízké osoby jsou neznámé. Ztrácí se veškerá soběstačnost i u běžných denních aktivit, objevuje se velmi nepříjemná inkontinence. Těžké stadium AD končí smrtí pacienta<sup>2,4</sup>.

## 2.4 Rizikové faktory

Procesy vedoucí k rozvoji AD uvádím výše, ale vlivem rizikových faktorů dochází k jejich urychlení, popřípadě k jejich aktivaci. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory patří genetická komponenta, kdy alela APOE ε4 má hlavní podíl na rozvoji AD. Z dalších genetických rizikových faktorů jsou uváděny mutace genů pro APP a PSEN 1, 2. V rodinách s pozitivní anamnézou FAD je možnost díky autozomálně dominantní dědičnosti přenosu na potomky<sup>59</sup>. Prodlužování průměrné délky života také řadíme mezi rizikový faktor AD, důkazem jsou výsledky studií, které potvrzují až 40% výskyt AD populace starší 75 let<sup>60</sup>. Další rizikové faktory představují vaskulární faktory. Především pak v poslední době hodně diskutovaný diabetes mellitus typu 2 (DM2). Při onemocnění DM2 dochází k hyperinsulinémii na periférii. Výsledkem hyperinsulinémie na periférii je down-regulace příjmu insulinu v BBB. To vede ke snížení koncentrace insulinu v mozku a down-regulace insulin-degradujícího enzymu (IDE). IDE zodpovídá za degradaci inzulinu, ale i za degradaci Aβ. Ve výsledku se zvýší ukládání Aβ v mozkové tkáni<sup>61</sup>. K rizikovým faktorům řadíme i rozvoj hypertenze během středního věku. Hypercholesterolémie vede ke zvýšenému ukládání cholesterolu a přispívá tak k rozvoji aterosklerózy. Ateroskleróza se podílí na cerebrovaskulárních změnách. Tyto změny vedou k přímému poškození mozkové tkáně<sup>62</sup>. Mohou zvyšovat ukládání Aβ, popřípadě navodí hypoperfúzi mozku, která zvyšuje expresi CDK5. CDK5 zprostředkovává

neuronální apoptózu a buněčnou smrt. Dalším procesem vedoucím k porušení cévního endotelu je kouření cigaret<sup>61</sup>.

Z nevasculárních rizikových faktorů nejčastěji odborná literatura uvádí ženské pohlaví, nízkou úroveň vzdělání<sup>63</sup>, alkoholismus, sníženou fyzickou aktivitu během celého života<sup>61</sup>, časté úrazy hlavy<sup>64</sup> jako otřesy mozku u boxerů a dietní pochybení<sup>59</sup>.

## 2.5 Současná farmakoterapie

AD patří mezi nevléčitelná onemocnění, během léčby dochází pouze k ovlivňování příznaků AD a snaze oddálit zhoršování nemoci. Kauzální terapie AD spočívá v podávání léčiv ze skupiny inhibitorů AChE a antagonistů NMDA receptorů<sup>65</sup>. Ostatní preparáty, které podáváme nemocným, řadíme do skupiny tzv. pomocných léčiv (nootropika)<sup>66</sup>. Současně jsou u pacientů s AD předepisována léčiva sloužící k potlačení nekognitivních projevů onemocnění. Jedná se hlavně o skupinu antidepresiv, anxiolytik a hypnotik<sup>67</sup>. Důležité je i dodržování léčebných programů u polymorbidních pacientů s polyfarmakoterapií, především pak u onemocnění kardiovaskulárního systému a diabetes mellitus<sup>68</sup>.

### 2.5.1 Inhibitory acetylcholinesterasy

AChE a BuChE patří mezi enzymy s hydrolytickou aktivitou<sup>69</sup>. Zhruba z 65 % mají společnou sekvenční homologii aminokyselin. Geny kódující AChE se nacházejí na 7. chromozomu, kdežto geny kódující BuChE jsou na 3. chromozomu. Oba enzymy mají velmi podobné katalytické vlastnosti. AChE zastupuje enzym s vysokou selektivitou pro hydrolýzu acetylcholinu. Vyskytuje se celkem ve 3 globulárních formách, z nichž každá obsahuje 1, 2 nebo 4 katalytické podjednotky – G1, G2, G4<sup>70</sup>. Největší zastoupení v lidském mozku má rozpustná cytosolová G1 forma a membránově vázaná G4 podjednotka, ty zodpovídají za 80 % veškeré acetylcholinesterasové aktivity<sup>71</sup>. Během AD registrujeme snížené hladiny G4 a stejnou nebo zvýšenou úroveň G1<sup>72</sup>. U AD pacientů zaznamenáváme vysoké hladiny G1, G4 v senilních placích, svojí aktivitou zprostředkovávají shlukování A $\beta$ <sup>69</sup>.

BuChE neboli pseudocholinesterasa dosahuje nejvyšších koncentrací v plazmě. Podílí se nejen na hydrolýze ACh, ale i dalších molekul (arylestery, alkylestery, organofosfáty)<sup>73</sup>. Další odlišnost od AChE nacházíme v oblasti kinetiky, protože BuChE není inhibována nadbytkem ACh<sup>69</sup>. Syntéza v CNS probíhá za pomoci neuroglie. S přibývajícím věkem roste

hladina BuChE v mozkové tkáni<sup>29</sup>. U některých pacientů s AD detekujeme zvýšené hladiny G1 izoformy tohoto enzymu<sup>70</sup>.

### *Rivastigmin*

Rivastigmin patří do skupiny reverzibilních inhibitorů AChE i BuChE<sup>74</sup>. Vykazuje vyšší afinitu k G1 formě AChE, která je více zastoupena u pacientů s AD<sup>75</sup>. Díky terciární aminoskupině ve svém skeletu dobře proniká přes BBB<sup>76</sup>, takže během AD může působit ve všech oblastech CNS<sup>75</sup>. Kvůli zvýšení rozpustnosti se do léčivých přípravků používá ve formě tartrátové soli<sup>76</sup>. Rivastigmin je dostupný celkem ve třech lékových formách – tvrdá tobolka, roztok a transdermální náplasti<sup>77</sup>. Mezi nevýhody řadíme jeho krátký biologický poločas<sup>78</sup>, který pacienty nutí minimálně ke dvěma denním dávkám u perorální formy, což může u pacientů s AD vést k nedodržování léčebného programu<sup>77</sup>. Dle provedených studií vede aplikace transdermální formy ke zlepšení compliance nemocných. Aplikuje se pouze jednou denně a léčivo se uvolňuje během celého dne. Podáváním transdermální náplasti dochází ke snížení nežádoucích účinků<sup>79</sup>. U perorálních forem podáváme přípravky s obsahem 1-6 mg rivastigminu 2x denně<sup>77</sup>. Nejčastější používaná dávka léčiva v náplastech představuje 9,5 mg/24 hodin<sup>79</sup>. Rivastigmin nachází místo v terapii lehké a střední formy AD<sup>74</sup>.

### *Donepezil*

Donepezil řadíme mezi reverzibilní a nekompetitivní inhibitory AChE<sup>75</sup>. Je nejúčinnějším centrálním inhibitorem AChE ze všech dostupných léčivých látek<sup>76</sup>. Inhibuje formy G4 a G1 AChE. Vykazuje ovšem velice slabý účinek na inhibici BuChE<sup>80</sup>. Donepezil dobře proniká přes BBB a působí hlavně v CNS<sup>75</sup>. V poslední době provedené studie potvrzují významný neuroprotektivní a protizánětlivý účinek donepezilu u pacientů s AD<sup>81</sup>. Chrání neurony před apoptózou, a následnou degenerací<sup>82</sup>. V České republice (ČR) je k dostání ve formě potahovaných tablet nebo jako tableta dispergovatelná v ústech. Díky dlouhému biologickému poločasu podáváme pouze jednu tabletu denně, nejlépe večer. U AD pacientů indikujeme 5-10 mg/den. Dávku donepezilu se snažíme udržet co nejdéle na 5 mg/den. Využití nachází v terapii lehké a střední formy AD, někdy je kombinován s memantinem<sup>80</sup>.

### *Galanthamin*

Galanthamin patří mezi terciární alkaloid poprvé izolovaný z *Galanthus woronowi* z čeledi amarylkovitých<sup>83</sup>. Vykazuje kompetitivní reverzibilní inhibici AChE i BuChE<sup>84</sup>. Navíc působí jako alosterický modulátor nikotinových receptorů<sup>83</sup>. Z toho vyplývá, že potencuje cholinergní transmissi na dvou úrovních<sup>75</sup>. Tudíž je velmi prospěšný v terapii AD. Navíc chrání neurony před toxickým působením Aβ. Výhodou představuje jeho rychlé vstřebávání<sup>84</sup>. Nevýhodou naopak tvorba depa v tukové tkáni<sup>76</sup>. V ČR je galanthamin k dostání ve formě tablet a perorálního roztoku. Galanthamin podáváme ve dvou denních dávkách s jídlem, kdy jednotlivá dávka obsahuje 8-12 mg účinné látky. Jako předchozí inhibitory AChE i galanthamin indikujeme v terapii lehké a střední formy AD<sup>84</sup>.

Za nežádoucí účinky inhibitorů AChE zodpovídá aktivita vůči periferní AChE. Běžně se v začátcích terapie setkáváme s dyskomfortem v oblasti gastrointestinálního traktu (GIT). Častý je výskyt nauzey, zvracení, průjmu a nechutenství. Mezi kontraindikace terapie inhibitory AChE řadíme gastroduodenální chorobu, závažnější poruchy srdečního rytmu<sup>85</sup>. Z lékových interakcí se jeví jako nejdůležitější metabolizace donepezilu a galanthaminu jaterními enzymy, kdy inhibitory jaterních enzymů mohou zvyšovat jejich hladiny. Donepezil se váže na plasmatické proteiny a může u polymorbidních s polyfarmakoterapií pacientů soutěžit o toto vazebné místo<sup>86</sup>.

## **2.5.2 Antagonisté NMDA receptorů**

### *Memantin*

Memantin prozatím reprezentuje jediného zástupce antagonistů NMDA receptorů, který nachází uplatnění v terapii AD. Chemicky jde o derivát amantadinu. Memantin je antagonistou nekompetitivním<sup>87</sup> s nízkou afinitou<sup>88</sup>. Po aktivaci NMDA receptoru glutamátem se memantin váže uvnitř receptoru a chrání neurony před neurotoxickým působením Glu<sup>89</sup>. Zároveň však umožňuje fyziologickou aktivaci NMDA receptorů. Memantin vykazuje téměř 100% biologickou dostupnost a rychlý průnik BBB. V terapii AD nachází své místo u středně těžké a těžké formy onemocnění. Denní dávku memantinu 20 mg rozdělujeme do dvou dávek po 10 mg. K 20 mg se dostáváme postupnou titrací léčiva, kdy první týden podáváme 5 mg denně, druhý týden 5 mg 2x denně a nakonec končíme dávkou 10 mg 2x denně<sup>88</sup>.

Nežádoucí účinky jsou u terapeutických dávek memantinu zanedbatelné. U pacientů se nejčastěji vyskytuje bolest hlavy, závratě, únava, halucinace a zmatenost<sup>87</sup>. Z lékových interakcí spatřujeme riziko v jeho společném podávání s ketaminem, amantadinem. V rámci vylučování tubulární sekrecí ledvinami dochází k interakcím s hydrochlorothiazidem, ranitidem a cimetidinem, které jsou eliminovány stejným mechanismem. Navíc dochází k snižování vylučování memantinu alkalizací moči<sup>88</sup>.

### **2.5.3 Adjuvantní terapie**

Procesy vedoucí k rozvoji AD mohou být teoreticky ovlivňovány již v brzkých stadiích. Skupinu látek ovlivňující poruchy vědomí, pozornosti a paměti nazýváme nootropika. Jejich účinnost ovšem není prozatím podložena dostatečnými výsledky klinických studií. Nootropika dobře prostupují přes BBB. V mozku zlepšují metabolismus. Zde uvádím pouze několik příkladů adjuvantní léčby. Nejpoužívanější nootropikum v rámci terapie zastupuje derivát GABA piracetam. Z nesteroidních antiflogistik je snaha o podávání nízkých dávek ibuprofenu. Dále mohou být indikovány vazodilatancia mozkových cév jako například pentoxifyllin. Pravděpodobný, i když klinicky neprokázaný účinek nacházíme u skupiny statinů, které snižují hladiny cholesterolu<sup>75</sup>.

### 3. Nutraceutika

Za nutraceutika označujeme doplňky stravy, potravní doplňky, popřípadě funkční potraviny<sup>90</sup>, u kterých za vlastní účinek zodpovídá samotná potravina (ovoce, zelenina, léčivé rostliny), látka v ní obsažená nebo směs látek obsažených v dané potravine<sup>91</sup>. Nevykazují léčebný efekt jako léčivé přípravky<sup>92</sup>, ale hlavní smysl jejich užívání tkví v podpoře správné funkce organismu, prevence před různými chorobami a snižování rizikových faktorů spjatých s chronickými onemocněními<sup>91</sup>.

Každá země se staví k pojmu nutraceutika a jeho výkladu po svém. Co platí v jedné zemi, nemusí být pravidlem v ostatních státech<sup>91</sup>. V rámci Evropské unie je snaha o sjednocení názorů v rámci jednotlivých členských států společenství. V ČR zatím není termín nutraceutika pevně zakotven v legislativě. Prozatím spíše převládá skepse v používání doplňků stravy<sup>92</sup>. Hlavní důvodem může být nedůvěra společnosti a odborných pracovníků v tyto preparáty. Přece jen u některých přípravků nejsou k dispozici uspokojivé důkazy o jejich účinnosti<sup>93</sup>. Celosvětově zažívá odvětví nutraceutik obrovský „boom“. Obzvláště státy jako USA, Japonsko a Čína vynakládají nemalé prostředky na výzkum, vyhledávání a přípravu nutraceutik. Například jen za rok 2011 představovaly náklady spjaté s doplňky stravy přes 49 bilionů dolarů. Předpokládáme, že stárnutím populace budou tyto náklady stále narůstat<sup>91</sup>.

#### 3.1 Antioxidanty

Jak ze samotného názvu vyplývá, antioxidanty reprezentují skupinu látek, jejichž hlavní funkce spočívá v ovlivnění oxidačního stresu a patologických procesů s ním spjatých. Například redukuje toxicitu ROS a NOS tím, že fungují jako „zhášače“ volných radikálů. Účinek antioxidantů spočívá v poskytnutí elektronu nebo atomu vodíku ze svojí molekuly. Jejich poskytnutím potlačují antioxidanty toxicitu jednotlivých produktů oxidačního stresu<sup>94</sup>. Eventuálně mají vlastnosti chelátorů kovů mědi a železa, které jsou zodpovědné za urychlení iniciace a propagace radikálové reakce. Chelátory vytvářejí komplexy s volnými ionty kovů a chrání tkáň před oxidačním stresem<sup>95</sup>. Dále antioxidanty *in vitro* vykazují neuroprotektivní vliv proti působení cytotoxického A $\beta$ <sup>37</sup>. Současně jsou antioxidanty definována jako produkty, které inhibují oxidaci *in vitro* a zároveň snižují oxidační stres *in vivo*<sup>94</sup>.

V přírodě nacházíme mnoho látek se silnými antioxidačními vlastnostmi. Jedná se o velmi slibnou skupinu nutraceutik, která má oprávněně své místo v podpůrné terapii AD<sup>36</sup>. Nejvíce zastoupenou skupinu přírodních antioxidantů prezentují flavonoidy/polyfenoly

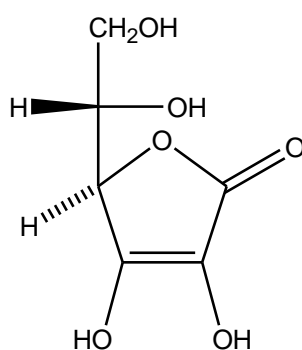
(kolem 6 000), karotenoidy (kolem 600), vitaminy, aminokyseliny, stopové prvky<sup>94</sup>. Jako výhodnější se jeví užívání směsi různých antioxidačně působících látek, než jednotlivých zástupců.

### 3.1.1 Vitaminy

#### 3.1.1.1 Askorbová kyselina

L-Askorbová a dehydroaskorbová kyselina představuje všeobecně známý a nejčastěji užívaný vitamin C<sup>95</sup>. Vitamin C reprezentuje ve vodě rozpustný vitamin. Lidská populace musí přijímat kyselinu askorbovou potravou, jelikož si ji neumíme sami syntetizovat<sup>96</sup>. Askorbová kyselina je vysoce reaktivní, snadno podléhá oxidaci v přítomnosti  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Fe}^{3+}$ , světla a v přítomnosti vzdušného kyslíku<sup>95</sup>.

Největší antioxidační vlastnosti vykazuje L-isomer kyseliny askorbové. Vitamin C disponuje širokým spektrem působení v lidském organismu<sup>92</sup>. Například hraje důležitou roli ve vstřebávání železa, tvorbě kolagenu a biosyntéze katecholaminů<sup>97</sup>. V rámci AD jsou významné jeho redukční vlastnosti. Během redukce volných radikálů nejprve dochází k oxidaci kyseliny L-askorbové na semidehydroaskorbový radikál. Následně přijutím druhého elektronu vzniká kyselina dehydroaskorbová<sup>98</sup>. Vitamin C chrání tkáň před vlivem ROS, redukuje nitráty a nitrosaminy. Všeobecně tedy snižuje peroxidaci lipidů<sup>92</sup>. Výhodné je podávání vitaminu C s vitaminem E<sup>99</sup>, protože významně regeneruje  $\alpha$ -tokoferol.  $\alpha$ -Tokoferol vzniká regenerací z tokoferoxylového radikálu. Důležitá vlastnost vitaminu C spočívá i v podpoře imunitního systému, jelikož zánět představuje jeden z RF vedoucích ke vzniku AD<sup>98</sup>.

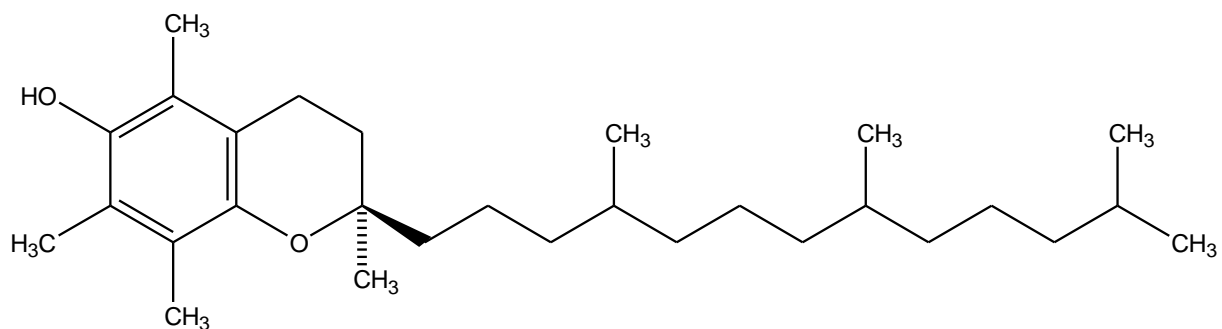


Obr. 1 (+)-L-Askorbová kyselina

### 3.1.1.2 Tokoferoly

Skupinu tokoferolů představují 4 ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ) isomery, které souhrnně označujeme jako vitamin E. Tokoferoly řadíme mezi lipofilní látky s vysokou antioxidační aktivitou<sup>92</sup>. Každý z isomerů má svoje typické biologické vlastnosti. Níže jsou popsány ty účinky vitaminu E, jež mohou ovlivňovat procesy spjaté s AD.

Nejvyšší biologickou dostupnost a tedy i nejvyšší účinky vykazuje  $\alpha$ -tokoferol. Zvláště se uplatňuje v prevenci vzniku ROS, kdy přijmutím elektronu dochází k oxidaci  $\alpha$ -tokoferolu na  $\alpha$ -tokoferylchinon.  $\alpha$ -Tokoferol brání redukčním působením před peroxidací lipidů a peroxidací proteinů. Pro jeho transport je důležitý protein  $\alpha$ TPP, jehož funkce spočívá v přenosu vitaminu E do VLDL a jeho následné sekreci do krevní plazmy<sup>92,100</sup>. Oproti tomu  $\gamma$ -tokoferol chrání tkáň před působením RNS, kdy oxidací  $\gamma$ -tokoferolu vzniká 5-nitro- $\gamma$ -tokoferol<sup>101</sup>. Metabolity  $\alpha$ -tokoferylchinon a 5-nitro- $\gamma$ -tokoferol nalzáme u některých pacientů s AD v mozkové tkáni. Detekce těchto metabolitů svědčí o zvýšeném působení oxidačního stresu v daných oblastech mozku.  $\gamma$ -Tokoferol navíc disponuje protizánětlivými účinky, jelikož dokáže inhibovat cyklooxygenasu 2 (COX-2)<sup>102</sup>. Výsledky výzkumu dále uvádí, že silnějších antioxidačních a protizánětlivých účinků dosáhneme podáváním směsi  $\alpha, \beta, \gamma$ -tokoferolů než jednotlivých izomerů<sup>103</sup>. Nadějně se jeví výsledky některých studií potvrzující snížený výskyt AD/demencí u lidí se zvýšenou hladinou vitaminu E v krevní plazmě. Pomalejší progres onemocnění zaznamenáváme u některých pacientů s AD/demencí, kteří přijímají vyšší množství tokoferolů v potravě<sup>102</sup>.



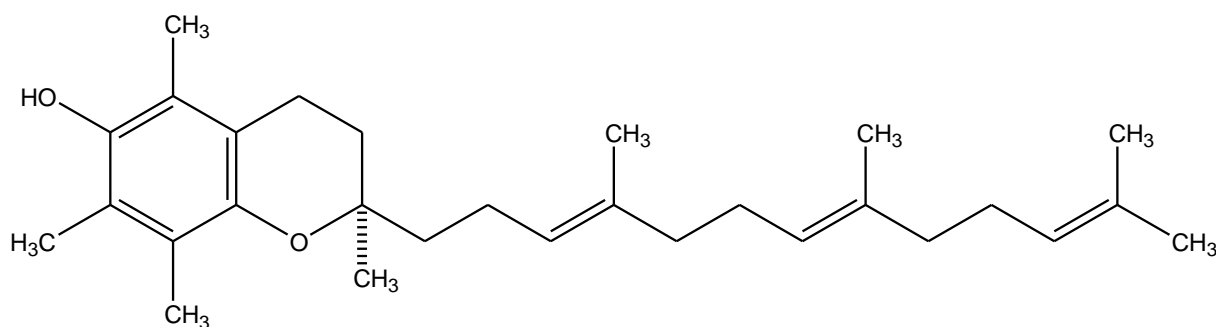
Obr. 2  $\alpha$ -Tokoferol



### 3.1.1.3 Tokotrienoly

Tokotrienoly jsou představovány třemi izomery ( $\alpha, \beta, \gamma$ )<sup>101</sup>. Po chemické stránce se jedná o látky příbuzné s tokoferoly. Tokotrienoly se od tokoferolů liší zastoupením dvojných vazeb v bočním řetězci<sup>92</sup>. Právě tři dvojně (trans) vazby v bočním řetězci tokotrienolů zodpovídají za jejich dobrý průnik biologickými membránami<sup>104</sup>. Díky dobrému průniku mohou být skladovány v orgánech až po dobu dvou let. Pokud dojde k přerušení jejich příjmu, může lidské tělo žít z těchto zásob minimálně dva měsíce<sup>105</sup>.

Všeobecně tokotrienoly vykazují silnější antioxidační působení v porovnání s tokoferoly. Zejména se tokotrienoly podílejí na vylučování peroxylových radikálů<sup>92</sup>. Již v mikromolárním množství inhibují 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A (HMG-CoA) reduktasu. Inhibicí HMG-CoA reduktasy tokotrienoly snižují hladinu cholesterolu. Vysoké hladiny LDL a VLDL (very low density lipoproteins) jsou rizikovými faktory AD. Při pokusech na myších a krysách bylo prokázáno, že podávání nanomolárních množství  $\alpha$ -tokotrienolu brání neurodegeneraci pomocí regulace specifických mediátorů buněčné smrti. Z dalších pokusů vyplývá, že skupina tokotrienolů inhibuje glutamátem zprostředkovanou neurotoxicitu ovlivněním fosfolipasy  $A_2$ <sup>106</sup>. Z výše uvedených vlastností tokotrienolů, můžeme uvažovat o jejich aplikaci při AD.



Obr. 3  $\alpha$ -Tokotrienol

### 3.1.1.4 Retinol a karotenoidy

Jedná se o skupinu látek reprezentující vitamin A (retinol, retinal). Retinol i karotenoidy jsou chemická individua rozpustná v tucích. Nejúčinnější isomer představuje *all-trans*-retinol. Ze živočišné potravy je přijímáme ve formě esterů<sup>107</sup>, ve střevě dochází k hydrolyze a výsledný alkohol retinol tvoří zásobní formu vitamínu<sup>92</sup>. Naopak z rostlinné stravy je

přijímáme ve formě provitaminů – karotenoidů. Tudiž k vitamínu A řadíme i karotenoidy ( $\alpha, \beta, \gamma$ )<sup>107</sup>.

V těle ovlivňují řadu fyziologických procesů<sup>92</sup>, jelikož vazbou na retinoidový receptor regulují genovou transkripci mnoha buněk a tkání<sup>107</sup>. Skupina vitamínu A hraje důležitou roli v prevenci patologického působení oxidačního stresu. Nadměrná tvorba OS může vést ke vzniku neurodegenerativního onemocnění jako AD. Ve fyziologických koncentracích se vitamin A chová jako antioxidant, naproti tomu ve vyšších koncentracích představuje riziko ve formě prooxidantu<sup>108</sup>. Pro použití vitamínu A během AD svědčí i fakt, že u některých AD pacientů *post mortem* zjišťujeme nízkou koncentraci vitamínu A plazmě<sup>109</sup>. V porovnání s mrtvými pacienty bez AD můžeme u pacientů s AD detekovat nízké hladiny enzymu zodpovídajícího za syntézu kyseliny retinové – retinaldehyd dehydrogenasy 2<sup>110</sup>. Dále retinoidy *in vitro* působí na amyloidní plaky tak, že brání ukládání A $\beta$ . Retinoidy mají vliv i na cleaving APP, kdy podporují tvorbu rozpustného A $\beta$ <sup>107,109,110</sup>.

### 3.1.1.5 Skupina vitamínu B – pyridoxin, kyselina listová, kyanokobalamin

Pyridoxin neboli vitamin B6 se vyskytuje ve třech formách – pyridoxamin, pyridoxin a pyridoxal<sup>111</sup>. V lidském organismu jsou konvertovány na fosfáty pomocí pyridoxalkinasy. Fosfáty poté představují vlastní aktivní látky<sup>112</sup>. Pyridoxin zastupuje vitamin důležitý v mnoha biochemických reakcích. Účastní se procesů jako transaminace aminokyselin, syntézy GABA v CNS a metabolismu katecholaminů. Důležitá je i jeho schopnost „lapače“ volných radikálů<sup>92</sup>. Pyridoxin hraje roli i v alternativní cestě přeměny homocysteinu na cystein<sup>113</sup>.

Kyselina listová reprezentuje ve vodě rozpustný vitamin. Pro organismus jsou důležité její metabolity – foláty (5-methyltetrahydrofolát), které vznikají enzymovým štěpením molekuly kyseliny listové<sup>114</sup>. Kyselina listová nachází uplatnění během syntézy nukleových kyselin<sup>115</sup>. Chrání před replikačními chybami při biosyntéze DNA<sup>92</sup>. Nezastupitelně se kyselina listová podílí na metabolismu homocysteinu za vzniku aminokyseliny methioninu. Má velice důležitou roli pro vývoj a růst lidského plodu. 5-Methyltetrahydrofolát vykazuje určitý efekt na NO-synthasu a dokáže tak snižovat dysfunkci epitelu<sup>114</sup>. Deficit kyseliny listové v CNS souvisí s výskytem depresí, poruch paměti a pozornosti<sup>116</sup>. Naopak nízké plazmatické hladiny vyvolávají megaloblastickou anémii<sup>92</sup>.

Kyanokobalamin představuje vitamin B12. Za zmínku stojí jeho zvláštní vstřebávání, kdy nejprve dochází k jeho uvolnění z potravy působením žaludeční kyseliny a

proteolytických enzymů. Poté v žaludku utvoří komplex s proteinem haptokorrinem. Komplex putuje do tenkého střeva, kde dochází díky alkalickému pH k jeho rozštěpení. Volný vitamin B12 je dále absorbován v ileu pomocí glykoproteinu IF (intrinsic factor). Kyanokobalamin vystupuje jako kofaktor mnoha enzymatických reakcí<sup>117</sup>. Vitamin má nezbytnou funkci v tvorbě nukleoproteinů, v tvorbě erytrocytů a v syntéze methioninu<sup>92</sup>. Důležitou roli hraje v udržení správné funkce nervového systému, protože se podílí na syntéze myelinu. Studie potvrzují, že vitamin B12 je schopný ovlivnit růst neuronů, případně může chránit neurony před působením cytotoxického glutamátu<sup>118</sup>. Nedostatek kyanokobalaminu vede k megaloblastové anémii a neuropsychiatrickým poruchám<sup>117</sup>.

Pyridoxin, kyselina listová a kyanokobalamin patří k důležitým faktorům účastnícím se syntézy methioninu z homocysteinu<sup>119</sup>. Během AD detekujeme zvýšené hladiny homocysteinu a s tím spjaté nižší koncentrace uvedených vitaminů<sup>120</sup>. Homocystein podporuje ukládání A $\beta$ , v CNS vyvolává oxidační stres působením na NMDA receptory<sup>121</sup>. Hyperhomocysteinémie nadále vede k poruše cévního endotelu s možným vznikem ischemických komplikací<sup>92</sup>. Podávání pyridoxinu, kyseliny listové a kyanokobalaminu přináší snížení hladiny homocysteinu v CNS i v plazmě<sup>122</sup>. Uvedené vitaminy v pokusech na myších redukuje hladiny A $\beta$ <sup>123</sup>. I když některé studie přinášejí spíše kontroverzní výsledky v oblasti zlepšení kognitivních funkcí<sup>124</sup>, je podávání vitaminů ze skupiny B racionální při AD.

### 3.1.2 Polyfenoly

Přírodní polyfenoly reprezentují nejrozšířenější chemické látky v rostlinné říši. Pro polyfenoly je charakteristická přítomnost minimálně jedné fenolické skupiny v jejich sloučenině. Rozdělujeme je na flavonoidy, lignany, stilbeny a deriváty fenolových kyselin. Rozdělení jednotlivých skupin udává tabulka č. 1. Polyfenolické sloučeniny se vyskytují v každé zelenině či ovoci, jenž jsou součástí běžné stravy<sup>125</sup>.

Jejich primární funkce spočívá v ochraně rostlin před působením ROS během fotosyntézy<sup>126</sup>. Středem zájmu se stávají především kvůli svým silným antioxidačním vlastnostem. Pokusy *in vitro* a *in vivo* dokládají, že polyfenoly vykazují velmi důležité neuroprotektivní účinky. Neuroprotektivní účinky mohou být zprostředkovány několika procesy – antioxidační aktivitou, modulací buněčné signalizace, ovlivněním AChE a neuromediátorů, inhibicí NMDA neurotoxicity a antiamyloidogenním efektem<sup>127</sup>.

- 1) Antioxidační aktivita – polyfenoly ovlivňují oxidační stres několika různými mechanismy. Regulují aktivitu ROS, jelikož vystupují jako „vychytávače“ superoxidu a „zhášeče“ hydroxylových radikálů. Dále modulují aktivitu enzymů, které se účastní antioxidační ochrany organismu. A to zejména SOD a KAT, u kterých zvyšují jejich aktivitu. Dokonce jsou schopny zastávat funkci chelátorů iontů. Obzvláště slouží jako chelátory  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Fe}^{3+}$ , čímž chrání tkáň před jejich toxicitou. Někteří zástupci vykazují mnohem silnější antioxidační aktivitu než vitamin E a C<sup>126</sup>.
- 2) Modulace buněčné signalizace – polyfenoly interagují s buněčnými signálními dráhami, které jsou ve většině případů zodpovědné za přežití nebo smrt neuronů. Například působí na fosfatidylinositol-3-kinasu, Akt/proteinkinasu-B, tyrosinkinasu. Jejich modulací chrání neurony před smrtí, takže zabraňují progresi neurodegenerace v daných oblastech mozku<sup>128</sup>.
- 3) Ovlivnění AChE – mezi polyfenoly nacházíme sloučeniny, které jsou schopné vystupovat jako inhibitory AChE. Jiné *in vitro* vykazují i inhibiční aktivitu vzhledem k BuChE. Po jejich podávání některým pacientům s AD dochází ke zlepšení kognitivních funkcí, jako je paměť a učení. Přesný mechanismus interakce polyfenolů s cholinergním systémem stále není objasněn<sup>127</sup>.
- 4) Potlačení NMDA neurotoxicity – přesný mechanismus účinku není znám, ale předpokládá se ovlivnění signálních cest vedoucích ke snížení aktivity NMDA. Jednu z možností představuje antioxidační aktivita proti RNS a NO, které jsou zvýšenou aktivací NMDA produkovány. Druhou teorií je, že polyfenoly vykazují přímý inhibiční účinek na NMDA<sup>127</sup>.
- 5) Antiamyloidogenní efekt – opět se nabízí několik možností ovlivnění procesů spjatých s A $\beta$ . Z pokusů *in vitro* a *in vivo* jasně vyplývá, že některé polyfenoly snižují ukládání A $\beta$  do deposit a snižují koncentraci A $\beta$  v mozku a v plazmě<sup>129</sup>. V podstatě destabilizují již vytvořený A $\beta$ , takže zabrání další polymerizaci<sup>130</sup>. Polyfenoly podporují cleaving APP pomocí  $\alpha$ -sekretasy, popřípadě modifikují její vlastnosti a naopak inhibují  $\beta$ - a  $\gamma$ -sekretasu<sup>131</sup>.

Výše uvedené vlastnosti polyfenolů ukazují, že mají nezastupitelnou roli na poli nutraceutik využívaných u pacientů s AD. Jejich význam je ovšem mnohem širší, jelikož pozitivně působí i na kardiovaskulární systém a ovlivňují patologické procesy, k nimž dochází v důsledku působení oxidačního stresu<sup>127</sup>. Uvedeni budou právě ti zástupci rostlinné říše,

kteří mají vysoký obsah polyfenolů a po právu nacházejí uplatnění v prevenci, popřípadě v terapii AD.

**Tabulka č. 1 – Rozdělení polyfenolů**

POLYFENOLY			
Flavonoidy		Fenolové kyseliny	
Flavonoly	Kvercetin, kampherol, myricetin	Deriváty kyseliny benzoové (volné nebo estery)	Kyselina gallová
Flavony	Apigenin, luteolin		Kyselina ellagová
Isoflavony	Genistein, daidzein, glycitein		
Flavanony	Hesperidin, naringenin		
Anthokyanidiny	Cyanidin, pelargonidin, peonidin	Deriváty kyseliny skořicové (volné nebo estery)	Kyselina p-kumarová
Flavanoly	Katechiny: Epigallokatechin-3-gallát, epigallokatechin, epikatechin-3-gallát, epikatechin		Kyselina kávová
<b>Stilbeny</b>	<b>Kondenzované taniny</b>		Kyselina chlorogenová
Resveratrol	Proanthocyanidiny		

### 3.1.2.1 Katechiny

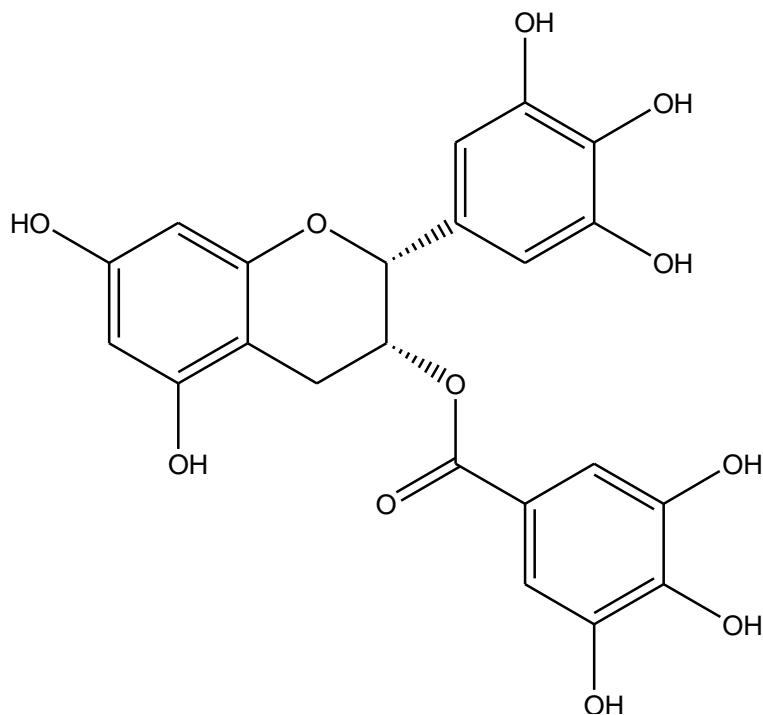
Katechiny disponují silnými antioxidačními vlastnostmi, za které zodpovídá jejich chemická struktura – minimálně jeden aromatický kruh a více jak jedna hydroxylová skupina. Především počet hydroxylových skupin určuje jejich antioxidační aktivitu, která je vyšší než vitaminů E a C<sup>132</sup>. Hlavní mechanismus účinku spočívá ve „vychytávání“ volných radikálů, jelikož katechiny poskytují elektron a tím brání před působením ROS. Například extrakty zeleného čaje potlačují peroxidaci lipidů. Mezi důležité vlastnosti katechinů patří i tvorba chelátů s ionty kovů železa a mědi, protože tak brání před toxickým působením iontů kovů na tkáň<sup>133</sup>. Provedené studie navíc dokazují, že katechiny podporují funkci antioxidačních enzymů lidského těla, zejména zvyšují aktivitu SOD a KAT<sup>134</sup>. Epigallokatechin-3-galát (EGCG) představuje v rámci AD nejvíce nadějný katechin. Kromě antioxidačního působení chrání buňky před  $\beta$ -amyloidem zprostředkovanou apoptózou. EGCG přímo brání shlukování, ukládání A $\beta$  a má i protizánětlivé účinky<sup>125</sup>.

*Camellia sinensis* představuje stále zelenou rostlinu s charakteristickým výskytem v Asii, Jižní Americe a Africe. Příznivé účinky čaje na lidský organismus známe již tisíce let. Sbírány jsou světle zelené lístky. Typicky jsou sklízены ty mezi druhým a třetím vrcholovým listem. Pro zachování co největšího množství aktivních látek jsou listy po sklizni vystaveny teplu ve formě páry, aby došlo k inaktivaci polyfenoloxidas. Dle následujícího zpracování

rozlišujeme čaj zelený, který není fermentovaný a fermentované čaje, jež dále dělíme na čaj černý, puerh a oolong<sup>132</sup>.

Jedná se o rostlinu s vysokým obsahem bioaktivních složek. Nejvíce zastoupenou skupinu představují polyfenoly - flavonoidy, jež tvoří až 30 % hmotnosti sušeného listu. Z flavonoidů obsažených v zeleném čaji zodpovídají za hlavní účinky katechiny. Hlavní složkou je EGCG, zastupující zhruba 60 % všech flavonoidů. Dále z katechinů nacházíme epigallokatechin, epikatechin a epikatechin-3-gallát. Méně obsažené látky reprezentují kvercetin, kampferol, rucin, kofein<sup>135</sup>.

Výsledky dlouhodobé studie v Japonsku přinášejí velmi zajímavé výsledky, které potvrzují příznivé působení čaje na lidský organismus. Studie prokazuje, že lidé vyššího věku pijící jeden až dva šálky zeleného čaje denně mají nižší výskyt poruch učení a paměti<sup>136</sup>. Několik provedených pokusů na myších potvrzuje výše uvedené vlastnosti katechinů. Podávání odvarů zeleného čaje zlepšuje u myší procesy spjaté s učením a pamětí<sup>137</sup>. V rámci nutraceutik můžeme uvažovat o užívání odvarů nebo podávání extraktů, které mohou být ve formě tablet či tobolek.



Obr. 4 (-)-Epigallokatechin-3-gallát

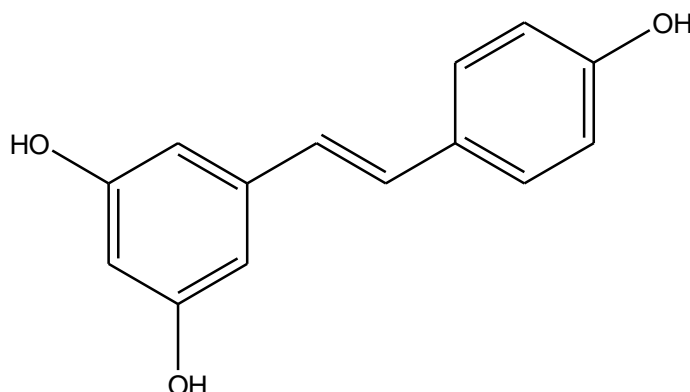
### 3.1.2.2 Resveratrol

Chemicky se jedná o derivát stilbenu se strukturou podobnou estrogeneru diethylstilbestrolu. Resveratrol existuje jako *cis* nebo *trans* isomer. V rostlinách plní funkci ochranné látky, protože brání před působením stresu, zvýšeného slunečního záření, UV záření a před vznikem mykotických infekcí<sup>138</sup>. Bohatý zdroj resveratrolu představují kořeny *Polygonum cuspidatum*. Kořeny této rostliny poskytují *trans* isomer v 98% čistotě<sup>139</sup>. Dalším významným zdrojem je plod *Vitis vinifera*, ve kterém nejvyšší koncentraci resveratrolu obsahují slupky<sup>125</sup>. Do centra dění se dostal i díky tzv. „francouzskému paradoxu“. Francouzští obyvatelé trpí nízkým výskytem srdečních příhod, i když jejich strava je bohatá na nasycené tuky<sup>138</sup>. Jedním z možných vysvětlení je pravidelný příjem červeného vína s obsahem resveratrolu. Proti tomuto tvrzení stojí nízký výskyt obezity u francouzských dětí. Za paradox s největší pravděpodobností zodpovídá styl a pravidelné stravování, i když strava obsahuje nasycené tuky, je zároveň plná ovoce, zeleniny, mořských ryb.

Prozatím je vypracováno mnoho studií věnující se biologické aktivitě resveratrolu<sup>140</sup>. Výsledky výzkumu potvrzují vysokou biologickou aktivitu tohoto polyfenolu. Resveratrol představuje zdraví prospěšnou látku s antioxidační<sup>98</sup>, protizánětlivou, antikancerogenní a neuroprotektivní aktivitou<sup>125,138,140</sup>. Po perorálním podání se rychle vstřebává, ovšem jeho biodostupnost je nízká. Maximální koncentraci v plazmě dosahuje po 30 minutách. Po podání 25 mg resveratrolu dosahuje koncentrace jeho volné frakce v plazmě 1-8 ng/ml<sup>141</sup>. Metabolizace probíhá v játrech za tvorby glukuronidových a sulfátových konjugátů. Samotné konjugáty zřejmě zodpovídají za některé biologické vlastnosti<sup>139</sup>.

Resveratrol proniká přes BBB a může působit přímo v mozkové tkáni. Díky svojí antioxidační aktivitě ovlivňuje procesy spjaté s AD<sup>139</sup>. Aplikace resveratrolu zdravým krysám dokládá jeho neuroprotektivní efekt, jelikož u nich zvyšuje hladinu SOD a KAT v mozku<sup>138</sup>. Protizánětlivé působení poskytuje inhibicí COX-1<sup>140</sup>. Dále se tento polyfenol podílí na modulaci buněčné signalizace. Hlavně ovlivňuje cestu přes jaderný faktor-kb (NF-kb)<sup>139</sup>. Resveratrol pozitivně působí na  $\beta$ -amyloid a patologické procesy s ním spjaté. U různých zvířecích AD modelů brání ukládání A $\beta$  do plaků, *in vitro* dokáže inhibovat polymerizaci A $\beta$ . Resveratrol snižuje počet A $\beta$  plaků v cortexu, striatu a hippocampu u myší, které mají upravené geny pro zvýšenou expresi APP<sup>125</sup>.

V rámci nutraceutik jsou užívány tobolky a tablety s různým obsahem resveratrolu. Jako ideální se jeví podávání 3 mg resveratrolu, což odpovídá jedné lahvi (0,7 l) červeného vína<sup>140</sup>.



Obr. 5 Resveratrol

### 3.1.2.3 Kurkumin

Jedná se o žlutě zbarvenou, v tucích rozpustnou fenolovou sloučeninu, jež byla poprvé získána z kořene *Curcuma longa* z čeledi *Zingiberaceae*<sup>142</sup>. *Curcuma longa* rhizoma představuje hlavní zdroj kurkuminu. Ethanolový extrakt obsahuje až 80 % účinné látky<sup>143</sup>. Rostlina je běžně užívána hlavně v Asii, kde zaujímá důležité místo v tradiční indické medicíně<sup>144</sup>. Hlavní uplatnění nachází v potravinářském průmyslu jako koření<sup>145</sup>.

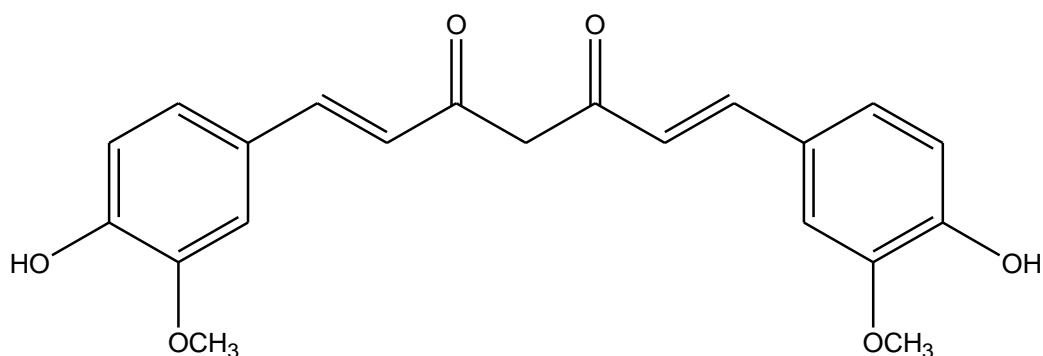
Kurkumin reprezentuje látku se širokým spektrem biologických účinků<sup>146</sup>. Pokusy *in vitro*, *in vivo* potvrzují jeho antioxidační, protizánětlivou<sup>142</sup>, antikancerogenní, antifugální<sup>145</sup>, antivirovou<sup>147</sup> a neuroprotektivní<sup>98</sup> aktivitu. Za uvedené vlastnosti kurkumin vděčí své chemické struktuře. Přítomnost hydroxylové a methoxylové skupiny je zodpovědná za vlastní účinek. Po perorálním podání dochází k rychlé metabolizaci kurkuminu. Je potvrzeno, že i jeho metabolity vykazují antioxidační vlastnosti srovnatelné s nativní látkou<sup>143</sup>. Díky rychlé metabolizaci a stabilitě pouze v kyselém prostředí disponuje nízkou biodostupností. Zhruba 40 až 80 % kurkuminu zůstává v nezměněné formě v GIT. Vstřebávání však pozitivně ovlivňuje jeho společné podávání s alkaloidem piperinem<sup>144</sup>. Výhodné je i užívání s vitamínem C, který zvyšuje antioxidační vlastnosti kurkuminu<sup>145</sup>.

Velký počet vypracovaných studií dokazuje pozitivní působení kurkuminu na patologické procesy spjaté s AD. Mezi velice překvapivé výsledky můžeme řadit prokázání nižší incidence AD u obyvatelů Indie (strava vysoce bohatá na kurkumin) ve srovnání s populací v USA<sup>98,144</sup>. Antioxidační působení této látky zahrnuje ochranu tkání před



peroxidací lipidů, a vylučování ROS, RNS<sup>142</sup>. Půlroční perorální podávání myším s AD vede ke snížení hladin markerů oxidačního stresu a zánětu v mozkové tkáni<sup>98</sup>. Dále působí na procesy spjaté s tvorbou A $\beta$ . Dle výsledků provedených studií kurkumin v mozkové tkáni inhibuje až o 50 % agregaci A $\beta$ , snižuje koncentraci A $\beta$  (rozpuštěné i nerozpuštěné formy) a redukuje senilní plaky<sup>148</sup>.

Doplňky stravy obsahují především extrakt z *Curcuma longa* rhizoma. Tento extrakt se skládá ze tří aktivních látek – kurkuminu (70-76 %), demethoxykurkuminu (16 %) a bis-demethoxykurkuminu (8 %) <sup>143</sup>. Nejčastěji užívanou formou nutraceutik s obsahem kurkuminu jsou tobolky nebo tablety s obsahem 300-900 mg extraktu. Pokud doplněk stravy obsahuje piperin, vystavujeme pacienty riziku potenciální lékové interakce. Piperin působí jako inhibitor jaterního enzymu cytochromu P450 CYP3A4. Mohl by zvyšovat hladinu léčiv, které jsou metabolizovány těmito enzymy a vyvolat jejich nežádoucí účinky ve zvýšené míře. Například u AD používaných léků donepezil a rivastigmin<sup>144</sup>.



Obr. 6 Kurkumin

#### 3.1.2.4 Anthocyany

Anthocyany patří mezi polyfenolové sloučeniny s velkým antioxidačním potenciálem. Zastupují rostlinná barviva<sup>149</sup>. Skupina anthocyanidinů prozatím představuje více jak 300 látek. Mezi nejrozšířenější patří pelargonidin, cyanidin, peonidin, delphinidin, petunidin a malvidin<sup>150</sup>. Stálejší formu představují jejich glykosidy, které mají navázanou cukernou složku přednostně v poloze 3. Dobrá rozpustnost ve vodě umožňuje přípravu koncentrovaných roztoků<sup>151</sup>. Anthocyany jsou součástí běžné stravy, jelikož se vyskytují téměř v každém ovoci a zelenině. Jejich antioxidační aktivita je prokázána v pokusech *in vitro* i *in vivo*. Působí hlavně jako vylučovače ROS a RNS. Existují důkazy, že se anthocyany podílejí na zlepšování

kognitivních funkcí a zlepšování paměti u kryš i starších lidí<sup>152</sup>. Vysoký příjem anthocyanů v potravě má prospěšný vliv na mnoho procesů jako rakovina, stárnutí, neurologická onemocnění, zánět a diabetes<sup>153</sup>. Do krve přestupuje zhruba 1 % podaných anthocyanů. Rychle se vstřebávají v žaludku (z 25 %), ale většina z nich podléhá metabolizaci a následnému vylučování do žluče v neúčinné formě. Glykosidy se vstřebávají hlavně v tenkém střevě, zřejmě přes glukózový transportér. Nevstřebané anthocyany pokračují do tlustého střeva a podléhají mikrobiální hydrolyze na aglykon a na fenolové kyseliny<sup>150</sup>. Výzkumy naznačují, že methylované a konjugované metabolity antokyanů se mohou kumulovat v orgánech (játra, oko, mozeček), takže pravděpodobně velmi dobře pronikají buněčnými membránami<sup>154</sup>.

Podávání šťávy z *Vaccinium angustifolium* po dobu 12 týdnů přináší zlepšení paměti u starších lidí. Tato šťáva obsahuje zhruba 877 mg/L antokyanů a aplikace probíhá dle váhy pacientů. Anthocyany z *Vaccinium angustifolium* (hlavně deriváty delfidinu a malvidinu) zlepšují vylučování glukosy a snižují hyperinsulinémii, takže mají dobrý vliv i na potlačení zánětu<sup>155</sup>. Po konzumaci plodů detekujeme anthocyany v kryších mozcích, zvláště v hippokampu. Studie potvrzují i jejich antioxidační vlastnosti<sup>156</sup>.

Šťáva z *Morus rubra* po perorálním podávání kryšám snižuje produkty lipidové peroxidace v plazmě. Ve zvířecích modelech dochází ke zlepšování paměti, extrakt z listů působí antiamyloidním efektem a zlepšuje kognitivní funkce<sup>157</sup>.

V rámci nutraceutik máme možnost podávat antokyaniny formou extraktu v tabletách, tobolkách nebo ve formě koncentrovaných sirupů. Většinou obsahují i další látky jako například vitamin C<sup>151</sup>.

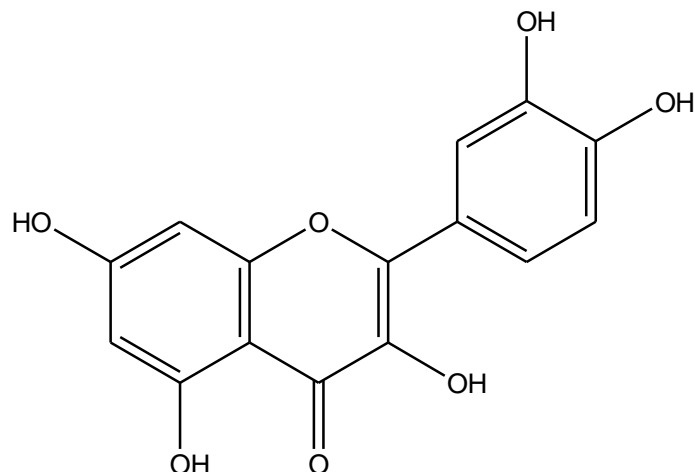
### 3.1.2.5 Pyknogenol

Pyknogenol zahrnuje přesně definovanou směs polyfenolů, která je získávána z kůry stromů z čeledi *Pinacea* - *Pinus maritima* rostoucí na francouzském pobřeží. Hlavní účinnou složku tvoří směs flavonoidů ze skupiny prokyanidinů (65-75 %). Nejvíce jsou zastoupeny katechinové a epikatechinové podjednotky s různě dlouhým řetězcem. Dále v pyknogenolu nacházíme fenolové, skořicové kyseliny a jejich glykosidy. Nejvýznamnější biologický efekt spočívá v antioxidačním působení pomocí likvidace a „zhášení“ volných radikálů<sup>158</sup>. Pyknogenol se podílí na antioxidační ochraně organismu, jelikož je zapojen do antioxidačních procesů. Například stimuluje antioxidační aktivitu ostatních látek jako vitamin C<sup>159</sup>, E, SOD,

GPx<sup>158</sup>. Dále chrání před peroxidací lipidů a v enzymových reakcích vystupuje jako chelátor kovů<sup>159</sup>. Pyknogenol může bránit před  $\beta$ -amyloidem navozenou neurotoxicitou a apoptózou<sup>160</sup>. Svojí vazbou na proteiny může mít vliv na buněčné procesy. V pokusech na myších působil protizánětlivě, protože redukuje mediátory zánětu jako IL-6 a TNF- $\alpha$ <sup>161</sup>. Pyknogenol snižuje agregaci destiček, zlepšuje prokrvení tkání, pozitivně ovlivňuje průběh DM a u pacientů s DM snižuje kardiovaskulární riziko onemocnění. Za účinky zodpovídá celá směs pyknogenolu, která nachází uplatnění u mnoha onemocnění, jako je například astma, diabetes, krvácení z dásní, vysoký krevní tlak<sup>158</sup>. V rámci adjuvantní terapie AD jsou nejdůležitější jeho antioxidační, protizánětlivé a neuroprotektivní účinky v procesech spojených s neurodegenerativními onemocněními<sup>162</sup>. V nutraceutických přípravcích můžeme najít samotný pyknogenol ve formě tablet nebo jako součást multivitaminových preparátů<sup>158</sup>.

### 3.1.2.6 Kvercetin

Kvercetin patří k nejčastěji přijímanému flavonoidu ze všech<sup>163</sup>. Běžně se vyskytuje v ovoci a zelenině, jako jsou například cibule, jablka, červené víno. Průměrný denní příjem kvercetinu se pohybuje kolem 4-50 mg/den. Zvýšeným příjmem ovoce a zeleniny můžeme navýšit obsah kvercetinu až na 500 mg/den. V potravě se nachází hlavně ve formě glykosidů. Výhodu představuje jeho vysoká biodostupnost ve srovnání s ostatními polyfenoly. Biodostupnost záleží na druhu cukerné složky. K metabolizaci kvercetinu dochází v různých tkáních za tvorby methylovaných, glukuronidových a sulfátových derivátů<sup>164</sup>. Kvercetin chrání hippokampální neurony myši před glutamátem navozenou toxicitou a má velice silné antioxidační a protizánětlivé vlastnosti. Dále brání před peroxidací lipidů blokováním ROS a RNS. Je prokázáno, že proniká přes BBB do mozku<sup>165</sup>. Kvercetin v mozkové tkáni chrání před toxicitou volných radikálů, zvyšuje aktivitu KAT, SOD a GPx<sup>166</sup>. Navíc podporuje regeneraci  $\alpha$ -tokoferolu, takže zlepšuje jeho antioxidační vlastnosti<sup>167</sup>. Potenciál využitelný při terapii AD má díky antioxidačním, protizánětlivým, chelátotvorným vlastnostem. Doplňky stravy obsahují většinou 500-1000 mg kvercetinu v tobolkách<sup>168</sup>.



Obr. 7 Kvercetin

### 3.1.3 Polynenasycené mastné kyseliny

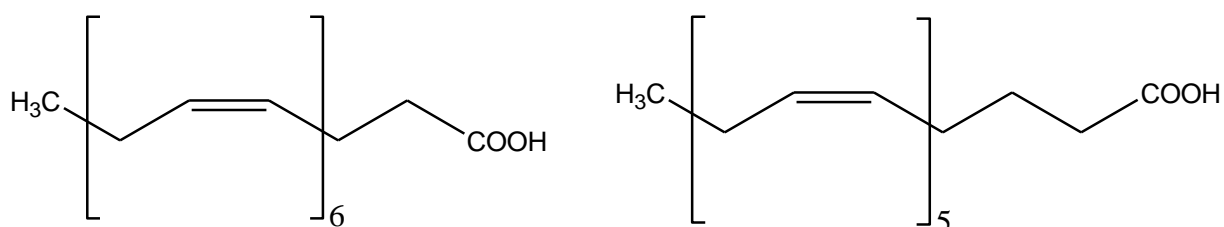
Základ lidské stravy tvoří až z 90 % tuky přijímané ve formě triacylglycerolů, skládajících se z mastných kyselin (FA) a glycerolu. Mastné kyseliny dělíme, dle výskytu dvojných vazeb v jejich řetězci, na nasycené (kyselina palmitová, stearová, máselná), mononasyčené (olejová kyselina) a polynenasycené (PUFA). Rozlišujeme dvě řady PUFA - n-6 řadu kyseliny linolové (LA) a n-3 řadu kyseliny  $\alpha$ -linolenové (ALA)<sup>169</sup>. V literatuře se tyto sloučeniny často označují jako  $\Omega$ -3 a  $\Omega$ -6 nenasycené FA<sup>170</sup>.

Ve stravě mají PUFA nezastupitelnou roli. V organismu působením elongasy podléhají prodlužování řetězce a desaturací dochází k tvorbě dalších dvojných vazeb v jejich řetězci<sup>92</sup>. N-6 polynenasycené mastné kyseliny dávají vznik kyselině arašidonové (AA). Ikosapentaneová (EPA) a dokosahexaenová (DHA) kyselina představují nejdůležitější produkty vznikající z n-3 PUFA.<sup>171</sup> V těle z nich působením oxygenas vznikají ikosanoidy. Iksanoidy - prostaglandiny, leukotrieny, prostacykliny, tromboxany - se v organismu podílejí na regulaci zánětlivých reakcí, srážení krve, krevního tlaku a funkci leukocytů. Exogenní dodávání PUFA je velmi důležité a prospěšné<sup>172</sup>. V posledních letech došlo k posunutí poměru příjmu n-6:n-3 ve prospěch n-6. Česká společnost pro výživu doporučuje maximální poměr 5:1, ale vlivem západního stylu stravování došlo k posunutí až na 20:1. Z toho vyplývá, že příjem n-6 PUFA je dostačující. Naopak by mělo dojít ke zvýšení přísunu n-3 PUFA do organismu. I proto nachází nutraceutika s obsahem DHA a EPA široké uplatnění<sup>173</sup>.

### 3.1.3.1 Dokosahexaenová a ikosapentaenová kyselina

Organismus přijímá DHA, EPA ze živočišné potravy<sup>174</sup> nebo dochází k jejich enzymatické syntéze přímo z ALA<sup>172</sup>. Hlavní zdroj DHA, EPA představují ryby žijící v chladných mořích<sup>175</sup>. Po perorálním podání dochází k jejich dobrému vstřebávání, přestupu BBB a působení v CNS.<sup>172</sup> V mozkové tkáni zastupuje DHA většinu mastných kyselin, neboť je součástí buněčných membrán. Největších koncentrací dosahuje v šedé kůře mozkové. V mozkové tkáni působí i jako základní stavební kámen pro syntézu fosfolipidů<sup>174</sup>. Ideální denní příjem DHA se pohybuje kolem 200 mg, u EPA přibližně 350 mg<sup>175</sup>.

Na zvířecích modelech zvyšuje podávání DHA hladinu ACh, brání apoptóze, zlepšuje metabolismus glukosy v mozkové tkáni<sup>171</sup>. Zablokováním metabolismu arašidonové kyseliny zprostředkuje protizánětlivý účinek. DHA příznivě působí na růst a vývoj plodu během těhotenství. Důkazem jsou studie, během kterých podáváme březím samicím opic stravu bohatou na n-6 s žádným obsahem n-3 PUFA. V důsledku uvedené diety dochází k retardaci nervové soustavy plodu. EPA snižuje hladiny TAG, zablokováním AA také působí protizánětlivě. Kombinace EPA + DHA úspěšně brání rozvoji kardiovaskulárních onemocnění<sup>172</sup>. Posmrtně u AD pacientů nacházíme nízké hladiny DHA v séru, v membráně erytrocytů i v mozkové tkáni. Provedené studie popisují vztah mezi příjmem DHA, EPA a vznikem demencí. V některých zveřejněných pracích vědci uvádějí, že pravidelná konzumace n-3 PUFA může snižovat riziko vzniku AD. Dále pozitivně působí na kognitivní funkce<sup>176</sup>. Podávání pacientům s AD zlepšuje paměť i pozornost. Neuroprotektivní působení n-3 PUFA není prozatím úplně objasněno. Existují názory, že za neuroprotektci zodpovídají protizánětlivé, antioxidantní a trofický faktor aktivující vlastnosti<sup>175</sup>. V doplňcích stravy se nejvíce setkáváme s rybím olejem jako hlavním zdrojem EPA, DHA<sup>92</sup>.



Obr. 8 Dokosahexaenová a ikosapentaenová kyselina

### 3.1.4 Enzymy a koenzymy

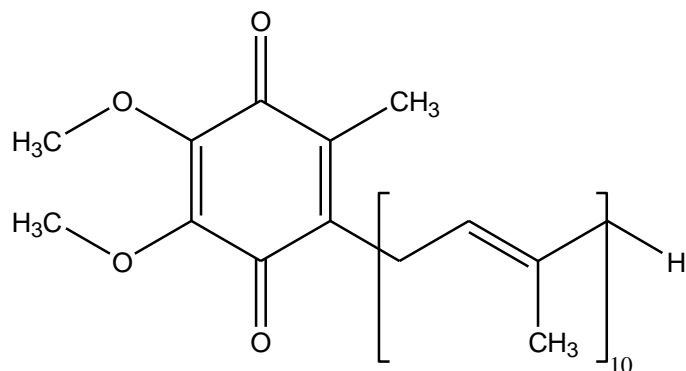
Enzymy užívané v nutraceutikách musí být obsaženy v nižších než terapeutických dávkách<sup>92</sup>. Problém představuje hydrolyza enzymů v trávicí soustavě. Získávají jsou jak z rostlinných zdrojů, tak i ze zvířecího materiálu, což nemusí všem konzumentům vyhovovat<sup>177</sup>. Využití nacházejí hlavně trávicí enzymy<sup>92</sup>.

#### 3.1.4.1 Superoxiddismutasa

SOD patří do skupiny oxidoreduktas zodpovídajících za reakci mezi superoxidem a vodíkem za tvorby peroxidu vodíku. Výsledný produkt peroxid vodíku poté podléhá další neutralizaci pomocí KAT, GPx. Jedná se o všudypřítomný enzym z pohledu živých buněčných organismů. Ve fyziologii člověka zodpovídá za dismutaci superoxidu. V lidském těle rozlišujeme tři formy superoxiddismutasy - SOD1 neboli cytosolová, SOD2 mitochondriální a konečně SOD3 extracelulární. Jejich nejdůležitější úloha v lidském organismu vyplývá z antioxidačního působení. Chrání tkáně před působením ROS a podílí se na regeneraci tkání. Lidé s chronicky sníženou hladinou SOD jsou vystaveni vysokému riziku poškození organismu vlivem nedostatečné ochrany proti vlivu ROS. Nízká koncentrace tohoto enzymu zřejmě zodpovídá za amyotrofickou laterální sklerózu<sup>178</sup>. Pokusy *in vitro*, *in vivo* prokazují, že podávání SOD vede k výraznému potlačení lipidové peroxidace<sup>177</sup>. Problém ovšem nastává při podání lidem, jelikož SOD podléhá rozkladu působením žaludeční kyseliny a trávicích enzymů<sup>179</sup>. Hlavním zdroj pro přípravu přípravku s obsahem superoxiddismutasy představují hovězí játra. Uvedený zdroj ovšem nevyhovuje stravovacím návykům vegetariánů či veganů. I proto je na trhu dostupný přípravek GliSODin®. Ten obsahuje lyofylovaný extrakt SOD získaný z *Cucumis melo* a polymer gliadin, který izolujeme z *Triticum aestivum*<sup>177</sup>. Gliadin chrání enzym před rozložením při průchodu žaludkem a zvyšuje jeho biodostupnost<sup>180</sup>. Studie provedené s GliSODinem přinášejí velmi slibné výsledky. Po jeho perorálním podávání dochází ke zvýšení hladin SOD, GPx, KAT v lidské plazmě<sup>179</sup>. Pro vysoký antioxidační potenciál jsou doplňky stravy se SOD používány proti stárnutí kůže. Dále nachází uplatnění v procesech spjatých s regenerací tkání. Díky svojí vlastnosti zlepšovat paměť a kognitivní funkce má své místo v pomocné terapii AD<sup>178</sup>.

### 3.1.4.2 Koenzym Q<sub>10</sub>

Koenzym Q (CoQ) patří mezi esenciální látku s typickou lokalizací v buněčné lipidové membráně. Představuje jediný lipofilní antioxidant, který si lidský organismus dokáže sám syntetizovat<sup>181</sup>. Molekula CoQ se skládá z chinonového jádra a postranního isoprenylového řetězce. Ten obsahuje 10 isoprenylových jednotek, proto koenzym Q<sub>10</sub><sup>182</sup>. V tkáních nacházíme koenzym ve třech formách, jenž rozlišujeme dle stupně oxidace/redukce. První, nejvíce zastoupená a nejdůležitější forma je plně oxidovaná neboli CoQ (ubichinon). Přechodné stadium mezi oxidovanou/redukovanou formou nazýváme semichinon (QH). Po její redukci dochází k tvorbě plně redukované sloučeniny ubichinolu (QH<sub>2</sub>)<sup>183</sup>. CoQ považujeme za důležitou součást mitochondriálního dýchacího řetězce. V dýchacím řetězci slouží jako elektronový přenašeč, který se řadou biochemických reakcí podílí na tvorbě ATP. Koenzym Q přenáší elektrony z NADH na cytochrom. V mitochondriích nachází uplatnění i jako regulátor pórů přechodné permeability<sup>181</sup>. Póry jsou multiproteinové komplexy, které ovlivňují průchodnost mitochondriální membrány. Vlivem zvýšené hladiny Ca<sup>2+</sup>, ROS může dojít k rozrušení vnější membrány. Výsledkem je přerušování tvorby ATP, uvolnění cytochromu c a následná apoptóza mitochondrií. CoQ působí i na fyzikálně-chemické vlastnosti ostatních buněčných membrán. Reguluje jejich tekutost (fluiditu) a propustnost. Isoprenylový řetězec koenzymu je zanořen ve vnitřní hydrofóbní části lipidové dvojvrstvy, naopak chinonové jádro nacházíme v polárnější části membrány. Vytváří tak prostředí pro membránově vázané přenašeče či receptory<sup>182</sup>. Vazbou na LDL chrání molekuly lipoproteinů před oxidací. Dále je vylučování volných radikálů zapojen do antioxidantních procesů. CoQ brání poškození buněčné membrány před působením ROS a efektivně regeneruje  $\alpha$ -tokoferylový radikál na vitamin E. Stimulací uvolňování NO pomáhá zlepšovat endoteliální dysfunkci<sup>183</sup>. Primární nedostatek CoQ vede k zvýšení oxidačního stresu a snížení syntézy ATP. Tyto procesy mohou vyústit v poškození kardiovaskulárního systému nebo k zhoršení neurodegenerativního onemocnění. Po perorálním podávání dochází k dobré a rychlé absorpci CoQ<sup>182</sup>. I při vysokých dávkách nepozorujeme významné nežádoucí účinky. Z fyziologického hlediska je lepší užívat nutraceutika s *trans* formou CoQ. V přípravcích nacházíme kombinace s ostatními antioxidanty jako vitamin E, C<sup>184</sup>. Díky antioxidantní a antiapoptické aktivitě nachází místo v adjuvantní terapii AD<sup>92</sup>.



Obr. 9 Koenzym Q<sub>10</sub>

### 3.1.5 Melatonin

Melatonin patří mezi epifyzární hormony, ale k jeho syntéze dochází i v ostatních tkáních lidského těla, jako například sítnice, thymus<sup>185</sup>. Melatonin je v lidském organismu syntetizován z L-tryptofanu<sup>186</sup>. Po uvolnění z epifýzy dobře proniká přes buněčné membrány a účastní se regulace důležitých fyziologických i patologických procesů. V plazmě dochází k vazbě melatoninu na albumin (70 %) a zbytek (30 %) přechází do dalších tkání. Jeho metabolizace probíhá přes jaterní monoxidasu. Metabolity následně odcházejí z organismu močí<sup>185</sup>. Účinek melatoninu je zprostředkován vazbou na melatoninové receptory MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>. Tyto receptory patří do skupiny transmembránově vázaných receptorů spjatých s G-proteiny<sup>187</sup>. Za fyziologických podmínek reguluje melatonin cirkadiánní rytmus, takže příznivě působí na spánek<sup>188</sup>. Během noci, tmy dochází ke stimulaci syntézy melatoninu. Naopak den, světlo inhibuje jeho syntézu<sup>186</sup>. V lidském těle se tento hormon podílí i na dalších procesech, jako je pohlavní zrání, sekrece růstového hormonu<sup>92</sup>. Stárnutím organismu a neurodegenerativními onemocněními dochází ke snížení hladiny melatoninu. Proto uvažujeme o suplementaci při AD<sup>189</sup>. Melatonin vykazuje velmi silné antioxidační vlastnosti, jelikož efektivně „zháší“ volné radikály a chrání tak buněčné membrány před lipidovou peroxidací<sup>190</sup>. Antioxidační působení nadále umocňuje indukci syntézy KAT, GPx a GSH<sup>185</sup>. Důležitá vlastnost melatoninu spočívá v reakci s mitochondriální membránou. Melatonin stabilizuje vnitřní membránu mitochondrií a antioxidačním působením ji chrání před vlastním poškozením. V rámci AD probíhají zkoušky na aktivitu melatoninu proti Aβ. Díky pokusům na myších zjišťujeme, že melatonin má potenciál chránit hippokampální neurony před působením Aβ<sup>191</sup>. Dále melatonin podporuje imunitní systém, protože svým působením uvolňuje protizánětlivé cytokiny. U některých pacientů s AD podávání



melatoninu zlepšuje spánek, což vede k lepším výsledkům kognitivních testů. Hlavní uplatnění nachází při poruchách spánku a při poruchách cirkadiálního rytmu (směnný provoz, „jet lag“)<sup>185</sup>. V České republice bohužel nesmí být melatonin součástí doplňků stravy (viz tab. č. 4).

### 3.1.6 Peptidy

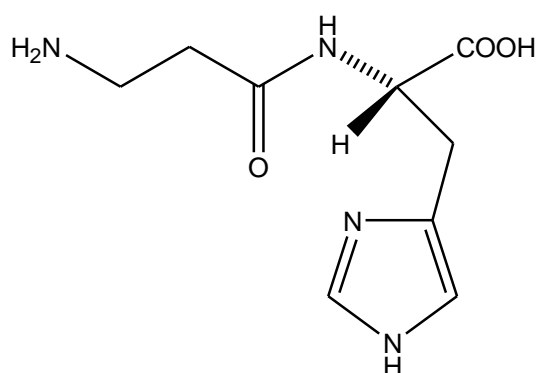
Peptidy jsou sloučeniny tvořené z aminokyselin peptidovou vazbou. V rámci terapie AD využíváme doplňky stravy s peptidy odvozenými od L-histidinu a glutathionu. Uvedené sloučeniny hrají důležitou roli ve fyziologických procesech lidského organismu<sup>92</sup>.

#### 3.1.6.1 Glutathion

Glutathion patří do skupiny peptidů, v lidském organismu nacházíme dvě jeho formy redukovanou GSH a oxidovanou GSSG<sup>192</sup>. Poměr redukované k oxidované formě je 100:1<sup>193</sup>. Glutathion se skládá ze tří AMK L-glutaminu, L-cysteinu a glycinu<sup>194</sup>. K jeho syntéze dochází v intracelulárních prostorech ve dvou následujících krocích. Zaprvé působením  $\gamma$ -glutamylcystein-synthasy vzniká dipeptid z  $\gamma$ -glutamové kyseliny a L-cysteinu. V druhém kroku za přispění enzymu glutathion-synthasy dochází k adici glycinu na dipeptid za vzniku GSH. O syntéze tripeptidu rozhoduje první krok, protože syntéza závisí na dostupnosti volného L-cysteinu. Glutathion slouží v organismu jako substrát pro enzymy, které mají důležitou antioxidační funkci - GPx. Enzym glutathion reduktasa, za přispění NADPH, udržuje hladinu redukované formy GSH. Transportem aminokyselin a peptidů přes buněčné membrány pomáhá GSH detoxifikaci organismu<sup>193</sup>. Slouží i jako zásobní forma L-cysteinu. Modulací buněčných procesů ovlivňuje syntézu DNA a podporuje imunitní procesy. Významným místem působení tohoto tripeptidu jsou mitochondrie. Glutathion chrání mitochondrie před působením oxidačního stresu a před apoptózou<sup>194</sup>. Snižováním hladiny GSH, vlivem oxidačního stresu a deaktivací enzymů spjatých s GSH může docházet k rozvoji nebo progresi neurodegenerativních onemocnění jako AD. Glutathion obsažený v nutraceutikách má nevýhodu nízké biodostupnosti. Zatím nebylo uspokojivě dokázáno, zda exogenně dodávaný GSH prostupuje přes BBB<sup>193</sup>. Ke zvýšení biodostupnosti používáme jeho lipozomální formu, diester nebo jednotlivé aminokyseliny<sup>195</sup>, které tvoří tento tripeptid<sup>92</sup>.

### 3.1.6.2 L-Karnosin

L-Karnosin zastupuje dipeptid skládající se z  $\beta$ -alaninu a L-histidinu. V organismu dochází k jeho syntéze vlivem enzymu karnosin synthasy. Kosterní svalstvo obsahuje vysoké koncentrace L-karnosinu<sup>196</sup>. Tento dipeptid potlačuje reaktivitu aldehydových sloučenin, mezi které patří i produkty peroxidace membránových lipidů<sup>197</sup>. Nadále zabraňuje vzniku konečných produktů glykace (AGEs) proteinů. Neenzymatická cesta glykace proteinů je spjata se stárnutím organismu, ale může k ní docházet i vlivem hyperglykémie. Glykované proteiny aktivují ROS. L-karnosin chrání tkáň před působením volných radikálů dismutací superoxidu, vychytáváním hydroxylového radikálu a tvorbou chelátů s toxickými kovy<sup>196</sup>. Dále za zmínku stojí hypoglykemizující efekt nebo schopnost stimulace imunitního systému<sup>197</sup>. Díky antioxidačním, antiglykačním, chelatotvorným vlastnostem vykazuje neuroprotektivní působení<sup>198</sup>. Ve studiích *in vivo* brání L-karnosin neuronální buňky před toxicitou  $A\beta$ <sup>199</sup>. D-izomer karnosinu je lépe vstřebáván, protože nepodléhá hydrolýze karnosinasou. Dobře proniká BBB a pokusy *in vitro* potvrzují srovnatelnou biologickou aktivitu s L-derivátem karnosinu<sup>200</sup>.



Obr. 10 L-Karnosin

### 3.2 Kognitiva a nootropika

Mezi kognitiva řadíme látky, které prospěšně působí na mozkové funkce. Zlepšují paměť a celkové vnímání pacientů. Ke zlepšení stavu pomáhají kognitiva vlivem na hladinu ACh.

Nootropika představují druhou skupinu látek uplatňujících se v pomocné terapii AD. Pozitivně ovlivňují mozkovou činnost. Svým efektem pomáhají zlepšit prokrvení, využití kyslíku a GLC v mozkové tkáni<sup>201</sup>.

### 3.2.1 Glycerofosfolipidy

Glycerofosfolipidy prezentují hlavní složku buněčných membrán. Základem těchto lipidů je sn-glycerol-3-fosfát esterifikovaný na C-1 a C-2 mastnou kyselinou a fosforylovanou skupinu esterifikuje hydrofilní složka<sup>202</sup>. Ve střevě dochází k rozštěpení molekuly na jednotlivé složky pomocí fosfolipasy A2. Ta odštěpí z glycerofosfolipidu jednotlivé FA a hydrofilní zbytek. Nejčastějšími zástupci jsou fosfatidylcholin, fosfatidylserin a fosfatidyletanolamin. Pro potravinové doplňky získáváme fosfolipidy ze sójových bobů (lecitin) a vaječného žloutku<sup>203</sup>. Výzkumy potvrzují prospěšný efekt glycerofosfolipidů na zánětlivé procesy, na redukci hladiny celkového cholesterolu, na snižování kardiovaskulárních rizik a zlepšování paměti<sup>204</sup>.

#### 3.2.1.1 Fosfatidylcholin

Fosfatidylcholin je esenciální složka buněčné membrány, která slouží jako úložiště cholinu (až 95 %). Hlavní zdroj fosfatidylcholinu představuje olej ze sójových semen<sup>205</sup>. Některá literatura uvádí, že fosfatidylcholin = lecitin. Uvedené tvrzení není pravdivé. Analýzy komerčně dostupných přípravků s lecitinem poskytují pohled na složení těchto doplňků stravy. Nejvíce zastoupenou složku přípravků obsahující lecitin reprezentuje fosfatidylcholin, dále fosfatidyletanolamin, fosfatidylserin, fosfatidylinositol, fosfatidylglyceroly. Mastné kyseliny, které jsou esterově vázány na fosfatidy, zastupují v lecitinu kyselina palmitová, olejová, linolová<sup>203</sup>. Fosfatidylcholin podléhá hydrolýze pomocí fosfolipasy A2 za vzniku lysofosfatidylcholinu a nenasycených mastných kyselin (arašidínová, linolová, dokosaheptaenová). Dále může být fosfatidylcholin hydrolyzován alternativní cestou působením fosfolipasy D. Vznikne tak cholin a fosfatidová kyselina. Fosfatidová kyselina nadále podléhá hydrolýze pomocí fosfolipasy A2 na lysofosfatidovou kyselinu a nenasycené mastné kyseliny<sup>204</sup>.

Lecitin nachází své místo v pomocné terapii AD jako prekurzor syntézy ACh<sup>206</sup>. Podávání lecitinu zvyšuje hladinu ACh v CNS<sup>207</sup>. Používán je i pro zlepšení koncentrace a paměti. Při dlouhodobém užívání snižuje hladinu celkového cholesterolu. Obvykle dávkuje lecitin ve dvou denních dávkách, ideálně do 5 g/den<sup>203</sup>.

### 3.2.1.2 Fosfatidylserin

Fosfatidylserin běžně nacházíme v mozkové tkáni, nejvíce v mozkové kůře. Jako jediný fosfolipid má kyselý charakter. K syntéze fosfatidylserinu dochází endogenně z fosfatidylethanolaminu nebo z fosfatidylcholinu. Lidský organismus jej získává přednostně z potravy. Fosfatidylserin se vyskytuje hlavně na vnitřní straně buněčné membrány. Hraje důležitou roli ve zprostředkování signálu, buněčné komunikaci, regulaci, proliferaci i diferenciaci nervových buněk<sup>208</sup>. Svým působením posiluje vazbu mezi synaptickými vezikulami a membránami, takže podporuje uvolňování neurotransmiterů, jako například ACh, noradrenalin, serotonin<sup>211</sup>. Dlouhodobé podávání této látky zlepšuje kognitivní funkce, paměť a procesy spjaté s učením u starších pacientů i zvířat. Fosfatidylserin pomáhá korigovat náladu, poruchy se spánkem a zlepšuje depresivní syndrom<sup>208</sup>. Perorální dávka 300-600 mg denně bývá dobře tolerována<sup>210</sup>.

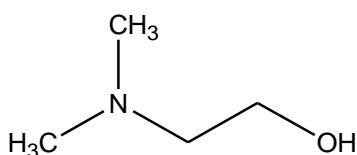
### 3.2.2 Cholin a jeho metabolismy

Cholin náleží mezi esenciální látky, které musíme přijímat v potravě, i když je lidský organismus schopen jeho syntézy *de novo*. Syntéza probíhá hlavně v játrech, kde za přispění fosfatidylethanolamin-*N*-methyltransferasy dochází k methylaci fosfatidylethanolaminu. Mezi důležité zdroje cholinu patří jak rostlinné (fazole), tak i živočišné potraviny (játra, vaječný žloutek). Po perorálním podání se cholin vstřebává v lumen tenkého střeva pomocí transportních proteinů. Jeho určité množství podléhá ve střevě působením bakterií methylaci za vzniku cholinového derivátu betainu. Cholin může být v organismu nadále acetylován, hydrolyzován, fosforylován či oxidován za vzniku dalších důležitých látek jako fosfatidylcholin, fosfocholin, sfingomyelin, acetylcholin<sup>210</sup>. V potravě jej nacházíme ve volné nebo esterově vázané formě. Cholin představuje velmi důležitou látku, která se podílí na stavbě buněčných membrán. Slouží i jako donor methylové skupiny pro jeho významné metabolismy<sup>213</sup>. Například zastává funkci prekurzoru betainu, jenž má uplatnění při přeměně homocysteinu na methionin. Užívání cholinu snižuje hyperhomocysteinémi, jeden z rizikových faktorů AD<sup>212</sup>. O zvýšeném příjmu cholinu by měly hlavně uvažovat těhotné ženy. Důkazem jsou výsledky studií, které uvádějí zvýšenou hladinu cholinu v plodové vodě. Navíc novorozenci mají vyšší koncentraci plazmatického cholinu v porovnání s dospělými jedinci. Cholin se významně zapojuje do procesů spjatých tvorbou CNS plodu. U novorozenců musí být stálá suplementace cholinu pro správný vývoj mentálních funkcí. Dobrým zdrojem

je mateřské mléko<sup>211</sup>. Teoreticky může být cholin využíván při terapii AD jako donor cholinu pro tvorbu ACh, ale dostupné preparáty zřejmě nezvyšují hladinu ACh v CNS<sup>92</sup>. Adekvátní průměrný denní příjem u muže činí 550 mg a u ženy 425 mg<sup>210</sup>.

### 3.2.2.1 Deanol

Deanol je spíše znám pod zkratkou DMAE [2-(Dimethylamino)ethanol]. DMAE reprezentuje v přírodě běžně se vyskytující sloučeninu. Během života dochází k syntéze malého množství deanolu v mozkové tkáni, i přesto zastupuje důležitou složku potravy<sup>213</sup>. Hlavním potravinovým zdrojem pro člověka jsou ryby – sardinky<sup>214</sup>. Deanol svým působením zvyšuje hladinu cholinu, který následně slouží k syntéze důležitého neurotransmiteru ACh. Vysoké koncentrace cholinu v séru podporují uvolňování ACh v mozkové tkáni<sup>213</sup>. DMAE vykazuje celkem přijatelnou antioxidační aktivitu, ale v porovnání s extraktem z *Ginkgo biloba* je slabším „vychytávačem“ volných radikálů<sup>214</sup>. V doplňcích stravy bývá nejčastěji ve formě solí či esterů. Použití nachází v různých přípravných působících na procesy spjaté se stárnutím. Deanol všeobecně zlepšuje paměť a pozornost. Díky vlastnosti zvyšovat hladinu mozkového ACh je úspěšně indikován v rámci podpůrné terapie AD. Dávkování se obvykle pohybuje kolem 100-500mg/den<sup>213</sup>.



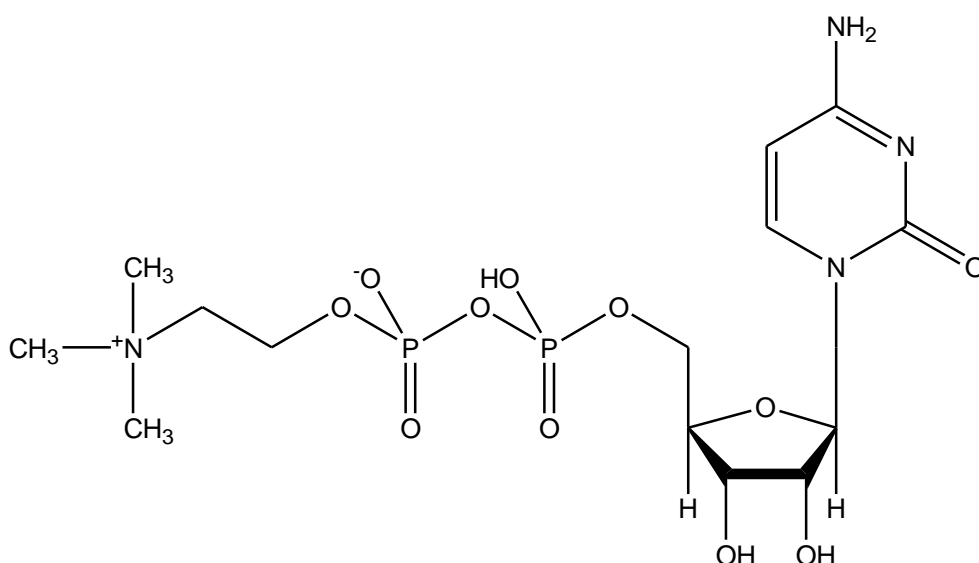
Obr. 11 Dimethylaminoethanol

### 3.2.2.2 Citikolin

Citikolin, též CDP cholin patří mezi nukleotidy<sup>215</sup>. Jednotka citikolinu se skládá z ribosy, pyrofosfátu, cytosinu a cholinu<sup>216</sup>. V organismu vzniká při metabolismu fosfatidylcholinu. Po perorálním podání vykazuje dobrou biodostupnost (až 90 %) <sup>217</sup>. K metabolizaci a vstřebávání dochází v tenkém střevě. Zde je molekula citikolinu hydrolyzovaná a vzniká cholin i cytidin. Tyto volné molekuly po vstřebání procházejí fosforylací. Fosforylace vede k vytvoření molekul cholin monofosfát a cytidin trifosfát, které mohou být transportovány do CNS. Zde dávají opětovnému vzniku citikolinu<sup>216</sup>. Zvýšená koncentrace citikolinu v mozkové tkáni podporuje tvorbu fosfatidylcholinu<sup>218</sup>, takže posiluje stabilitu buněčné membrány a má vliv na koncentraci ACh. Nadále snižuje akumulaci mastných kyselin, které

jsou uvolněny působením oxidačního stresu na lipidové membrány<sup>219</sup>. Citikolin zlepšuje reabsorpci mozkového edému, zvyšuje koncentraci adrenalinu a noradrenalinu v plazmě, v mozku ovlivňuje i hladinu dopaminu. CDP cholin stimuluje syntézu antioxidantně působícího glutathionu a tlumí uvolňování glutamátu. Vykazuje tedy komplexní neuroprotektivní efekt<sup>220</sup>.

V doplňcích stravy je nejčastěji obsažen ve formě sodné soli. Dobře tolerována denní dávka činí až 4 000 mg. CDP cholin má uplatnění v podpůrné terapii AD, PD, po iktech, traumatech mozku. Po perorálním podávání se neobjevují významné nežádoucí účinky. V nutraceutikách se setkáváme s 500-2 000 mg citikolinu<sup>216</sup>.



Obr. 12 Citikolin

### 3.2.3 Aminokyseliny a jejich deriváty

AMK patří mezi organické kyseliny, které zahrnují nejméně jednu aminovou a karboxylovou skupinu. Představují základní stavební kámen proteinů. Celkem 20 AMK tvoří všechny proteiny a pouze jediný glycin není opticky aktivní sloučeniny L-řady. Esenciální pro lidský organismus jsou valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, tryptofan, lysin, methionin a threonin. Z toho jasně vyplývá důležitost suplementace aminokyselin<sup>221</sup>.

#### 3.2.3.1 L-Theanin

L-Theanin patří mezi neesenciální aminokyseliny. Přednostně se nachází v listech *Camellia sinensis*<sup>222</sup>. Jeho syntéza probíhá z ethylaminu a glutaminu<sup>223</sup>. Největších koncentrací dosahuje v listech zeleného čaje (0,2-2,4 %) <sup>224</sup>. Po perorálním podání je vstřebáván

ve střevě. L-Theanin prochází přes BBB pomocí transportního systému pro leucin. K přímé metabolizaci této aminokyseliny dochází v mozku a v ostatních tkáních<sup>225</sup>. *In vitro*, vazbou na NMDA receptory, chrání buňky před glutamátem navozenou neurotoxicitou<sup>226</sup>. V pokusech na zvířecích modelech L-theanin vykazuje neuroprotektivní efekt, zlepšuje jejich kognitivní funkce, chrání před opakovaným ischemickým poškozením mozkové tkáně, působí pozitivně na paměť<sup>227</sup>, zvyšuje hladiny neurotransmiterů (serotoninu, dopaminu)<sup>92</sup>. Dále inhibuje sekreci A $\beta$ , kterou vyvolává zvýšená aktivace NMDA receptorů<sup>223</sup>. Sám o sobě nedisponuje antioxidantním působením, ale dokáže modulovat hladinu GSH a chrání před snížením hladin SOD, KAT<sup>226</sup>. Široké spektrum působení L-theaninu vychází z jeho chemické struktury, protože se jedná o analog glutaminu, který hraje důležitou roli v procesech spojených s pamětí<sup>224</sup>. Klinicky není prokázáno, zda má efekt při terapii AD. Ovšem někteří autoři sdílejí názor, že může díky svému neuroprotektivnímu účinku být součástí adjuvantní léčby AD<sup>227</sup>. V dávkách, které jsou běžnou součástí nutraceutik, nevykazuje L-theanin žádné vedlejší nežádoucí účinky. Použití nachází jako anxiolyticky působící doplněk stravy<sup>223</sup>.

### 3.2.3.2 N-acetyl-L-cystein (NAC)

NAC je velmi malá molekula obsahující thiolovou skupinu, která má vysoký antioxidantní potenciál. Jedná se o acetylovaný prekurzor L-cysteinu, jenž v organismu vzniká deacetylací NAC<sup>228</sup>. Aplikace samotného L-cysteinu je nevýhodná, protože v organismu podléhá rychlé oxidaci<sup>229</sup>. Po perorálním podání vykazuje NAC relativně nízkou biodostupnost (5 %), jelikož je deacetylován ve střevní mukóze a rychle podléhá prvnímu průchodu játry<sup>230</sup>. V organismu slouží jako donor L-cysteinu, jenž je nadále využíván pro syntézu glutathionu<sup>231</sup>. NAC je dlouhodobě užíván v terapii pro svůj mukolytický efekt a jako antidotum otravy paracetamolem<sup>230</sup>. Pokusy na zvířecích modelech potvrzují jeho antiapoptické působení, které zprostředkuje tvorbu glutathionu a „vychytáváním“ volných radikálů<sup>228</sup>. NAC reguluje inhibiční aktivace mikroglie imunitní odpověď, snižuje hladinu prozánětlivých cytokinů<sup>232</sup>. V rámci antioxidantní aktivity chrání membránové lipidy před peroxidací a tvoří komplexy s ionty kovů. Pro antioxidantní působení je podstatné, že slouží jako prekurzor GSH<sup>230</sup>. Svoji aktivitou ovlivňuje i hladiny některých neurotransmiterů v CNS (dopamin, glutamát). Ve studii provedené na pacientech s AD, kdy po dobu 6 měsíců bylo podáváno 50 mg/kg/den NAC, dochází u pacientů ke zlepšení myšlení. Hladiny oxidačního stresu v plazmě ale zůstávají stejné<sup>232</sup>.

### 3.2.3.3 0-Acetyl-L-karnitin (ALC)

ALC je kvarterní amin, lipofilní derivát L-karnitinu, vyskytující se ve všech tkáních lidského organismu<sup>233</sup>. Prochází přímo přes BBB do mozku, kde dosahuje největších koncentrací v hipotalamu<sup>234</sup>. Podporou mitochondriálního metabolismu (energie), antioxidačním působením, stabilizací buněčných membrán, metabolismu fosfolipidů, ovlivněním cholinergní transmise<sup>235</sup>, modulací nervového růstového faktoru<sup>236</sup> a antagonistickým působením na NMDA receptory vykazuje ALC neuroprotektivní efekt<sup>233</sup>. Za jeho nejdůležitější vlastnost považujeme působení na mitochondriální membráně<sup>237</sup>, protože stejně jako L-karnitin má vliv na procesy spjaté s tvorbou buněčné energie. ALC umožňuje přenos mastných kyselin s dlouhým řetězcem do mitochondrií, kde následně dochází k jejich  $\beta$ -oxidaci<sup>234</sup>. Navíc pomáhá reverznímu transportu fragmentů lipidů z mitochondrií. Ve výsledku chrání mitochondrie před akumulací lipidů, jenž by mohly nadále podléhat peroxidaci vlivem ROS. ALC zlepšuje působením na cholinergní systém kognitivní funkce, jelikož slouží jako donor acetylové skupiny pro tvorbu i uvolňování ACh a zvyšuje intracelulární hladinu ChAT<sup>233</sup>. Provedené studie na pacientech s AD přináší dobré výsledky. Po aplikaci ALC dochází u pacientů ke zlepšení paměti a kognitivních funkcí<sup>236</sup>.

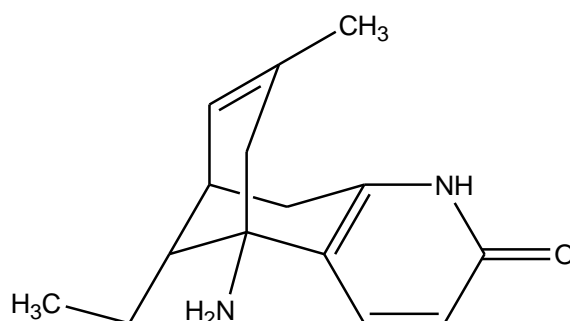
## 3.3 Tradiční fytofarmaka využívaná u Alzheimerovy choroby

### 3.3.1 *Huperzia serrata*

Huperzin A patří do skupiny sekviterpenových alkaloidů, jenž byl poprvé izolován z plavuně *Huperzia serrata*.<sup>238</sup> Rostlina je v TCM používána již 1 000 let jako účinné antiflogistikum, antipyretikum a pro zlepšení kognitivních funkcí<sup>239</sup>. Samotný huperzin A nedisponuje protizánětlivými a antiflogistickými vlastnostmi<sup>240</sup>. Po perorálním podání je velmi rychle absorbován, zhruba z 80 %, takže vykazuje velmi dobrou biodostupnost, výborně proniká BBB a může působit v CNS. Z organismu je vylučován močí<sup>241</sup>. Hlavní mechanismus účinku huperzinu A představuje inhibice AChE. Jedná se o reverzibilní a kompetitivní inhibitor AChE. Provedené studie prokazují, že v porovnání s běžně dostupnými inhibitory AChE disponuje huperzin A vyšším potenciálem inhibovat acetylcholinesterasu a má mnohem delší působení na tento enzym<sup>242</sup>, ale jeho účinky vůči BuChE jsou minimální<sup>243</sup>. Huperzin A je možno používat u onemocnění, jenž jsou charakteristická úbytkem cholinergních neuronů jako například AD<sup>244</sup>. Vykazuje i neuroprotektivní účinky, které zprostředkovává několika různými mechanismy. Pokusy na myších potvrzují jeho antioxidační působení, schopnost snižování



toxicity vyvolané působením A $\beta$ , zlepšení mitochondriálního metabolismu, antagonizaci NMDA receptorů a regulaci nervových růstových faktorů<sup>243</sup>. Výhodu představují jeho velmi nízké dávky, které jsou potřebné k inhibici AChE<sup>240</sup>, minimální inhibice AChE na periférii a dobrý průnik tkáněmi. V klinických studiích provedené v Číně potvrzují, že se jedná o bezpečnou látku v podávání lidem<sup>244</sup>. Při denní konzumaci 0,4 mg denně dochází ke zlepšení paměti a kognitivních funkcí u AD pacientů. Prozatím je dostupný v doplňcích stravy hlavně v USA, ale může být součástí různých léčivých směsí používaných v TCM. Uplatnění nachází v terapii AD, vaskulární demence, myastenia gravis a jako doplněk pro zlepšení koncentrace a paměti<sup>242</sup>.



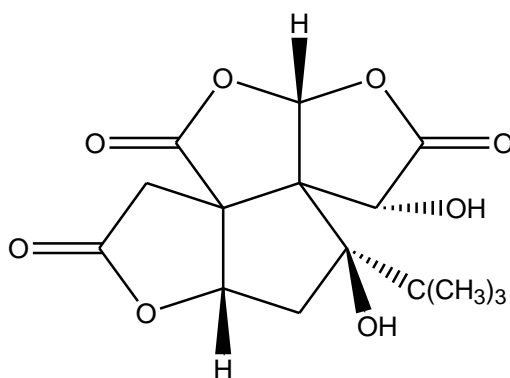
Obr. 13 Huperzin A

### 3.3.2 *Ginkgo biloba*

*Ginkgo biloba* – patří do čeledi *Ginkgoaceae*, drogu představuje list – *Ginkgo biloba* folium. Ke sběru zelených listů dochází v létě<sup>246</sup>. Obsahuje široké spektrum biologicky aktivních látek, které dělíme do tří skupin. První představují terpeny, z nichž jsou zastoupeny bilobalid A, ginkgolidy A, B, C, M. Terpeny vykazují velmi dobrou biodostupnost po perorálním podání. Dalšími obsahovými sloučeninami jsou flavonové glykosidy v čele s kvercetinem, bilobetinem a ginkgetinem. Třetí skupiny obsahových látek reprezentují organické kyseliny, hlavně kyselina askorbová, hydroxykynurenová<sup>247</sup>. Listy slouží k přípravě standardizovaného, purifikovaného a přesně definovaného extraktu EGb 761<sup>248</sup>. Tento extrakt, v porovnání se samotným listem, obsahuje vyšší množství aktivních látek (5-7 % ginkgolidů a bilobalidů, a minimálně 22-24 % flavonoidů). Procesem purifikace se zbavujeme nežádoucích látek jako například alergenů<sup>249</sup>. Jednotlivé složky extraktu pronikají přes BBB. *Ginkgo biloba* nachází své místo v TCM již po několik staletí<sup>250</sup>. Flavonové glykosidy zodpovídají primárně

za antioxidační působení, jelikož chrání tkáň před působením ROS a RNS<sup>246</sup>. V mozkové tkáni glykosidy vykazují neuroprotektivní efekt, který je potencován inhibicí toxicity vyvolané A $\beta$ <sup>251</sup>. Extrakt potlačuje aktivitu NMDA receptorů. Terpeny obsažené v extraktu vykazují nootropní působení a zlepšují mozkový metabolismus. Ginkgolidy chrání mozkovou tkáň před hypoxií<sup>249</sup>, disponují antiagregační aktivitou, působí vasorelaxaci přes uvolnění NO z endoteliálních buněk a zlepšují tak průtok krve tkáněmi<sup>250</sup>. Pro pacienty s AD je důležité i kognitivní působení extraktu, protože v mozkové tkáni zvyšuje hladinu ACh a citlivost ACh receptorů. Uplatnění nachází i v terapii tinitu (šelest v uších)<sup>247</sup>.

Stále se objevují nové a nové studie, které zpochybňují prospěšnost užívání daného přípravku během AD. Některé výzkumné týmy uvádějí srovnatelnost užívání přípravků *Ginkgo biloba* s placebem. Při podávání doplňků stravy s obsahem této rostliny musíme být opatrní u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky ze skupiny antiagregancí a antikoagulancií. Pokud se pacient chystá na operaci, měl by vynechat svojí denní dávku přípravku s *Ginkgo biloba* alespoň dva dny před plánovaným výkonem. Preparáty dále nepodáváme, pokud v anamnéze pacienta nacházíme krvácení, vředovou chorobu<sup>252</sup>.



Obr. 14 Bilobalid

### 3.3.3 *Bacopa monnieri*

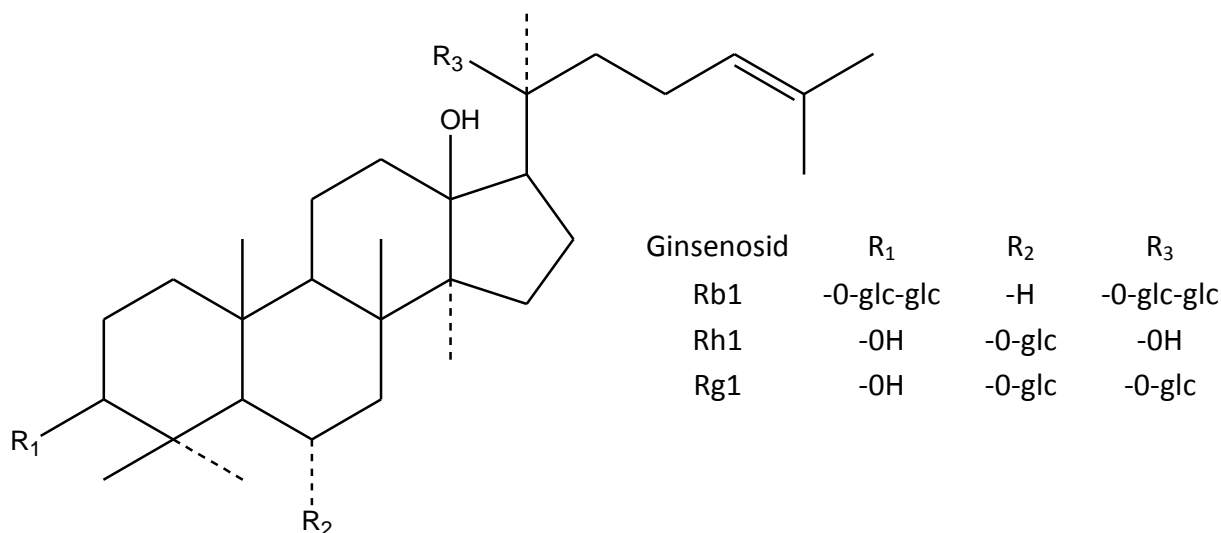
*Bacopa monnieri* z čeledi *Scrophulariaceae* nachází uplatnění v tradiční Ajurvédské medicíně (Brahmi)<sup>253</sup>. Rostlina je používána pro léčbu epilepsie, nespavosti, asthma a revmatoidních onemocnění<sup>254</sup>. Drogu tvoří nadzemní část rostliny, která slouží pro přípravu odvaru nebo sušeného extraktu. Za účinek zodpovídají saponiny - triterpenoidní bakosaponiny - bakopasid III, bakosidy A, B a bakosaponiny A, B, C. Další detekované látky v extraktu jsou alkaloidy, steroly, polyfenoly. Extrakt zmírňuje zhoršení kognitivních funkcí u zvířecích modelů AD.

Existuje několik teorií na pozitivní působení *Bacopa monnieri* v CNS<sup>255</sup>. Extrakt chrání neurony v hippocampu před degenerací, ovlivňuje hladiny neurotransmiterů (ACh, GABA, Glu), zlepšuje prokrvení mozkové tkáně. Potlačení acetylcholinesterasové aktivity brání před A $\beta$  zprostředkovanou smrtí neuronů<sup>254</sup>. U *Bacopa monnieri* je prokázána anxiolytická, antidepresivní a antioxidační aktivita. Antioxidačně působí jako „vychytávač“ volných radikálů, přímo inhibuje superoxid a zvyšuje hladiny SOD, KAT, GPx v hippocampu<sup>255</sup>. Podávání 600 mg/den extraktu *Bacopa monnieri* po dobu 2 měsíců pacientům s mírnou formou AD vede ke zlepšení skóre testu kognitivních funkcí MMSE (Mini mental state exam) u těchto pacientů. Bakosid A detekujeme jako hlavní obsahovou látku tohoto extraktu. Dávku 300-450 mg extraktu denně považujeme za prospěšnou a bezpečnou<sup>256</sup>.

### **3.3.4 *Panax ginseng***

Zřejmě nejznámější rostlinu užívanou v TCM zastupuje *Panax ginseng*, který náleží do čeledi *Araliaceae*. *Panax ginseng* disponuje širokým spektrem prospěšných účinků na lidské zdraví. Působí jako významný adaptogen chránící organismus před vlivem fyzikálního, chemického a biologického stresu. Podporuje imunitní systém, pozitivně zasahuje do metabolismu glc, zlepšuje mentální funkce<sup>257</sup>. Drogou tvoří sušený kořen<sup>258</sup>. Dle stáří, kdy dochází ke sběru kořenů, rozlišujeme celkem tři varianty drogy. Nejčastěji se setkáváme s bílou variantou, která je sbírána mezi 4. až 6. rokem a po zbavení kůry dochází k sušení kořene. Další podobu představuje červený *Panax ginseng*, typicky sklízený až po 6. roce pěstování<sup>259</sup>. Zbarvení získává tak, že před samotným sušením dochází k vystavení kořenů vodní páře o teplotě 120 až 130°C. Působením páry dochází k inaktivaci hydrolytických enzymů, takže červená varianta je v některých případech bohatší na obsahové sloučeniny<sup>260</sup>. Látky zodpovědné za biologické účinky řadíme do skupiny saponinů nazývaných ginsenosidy<sup>261</sup>. Ty podléhají hydrolýze za vzniku aglykonů panaxadiolu, panaxatriolu, kyseliny olejové. Další obsahové sloučeniny patří mezi peptidoglykany, polysacharidy. Ginsenosidy Rg1, Rb1 disponují neuroprotektivními vlastnostmi<sup>262</sup>. Ovlivňují hladinu ACh, dopaminu a podporují růst neuronů. Rh1 ginsenosid potlačuje aktivaci mikroglií a má protizánětlivý efekt<sup>258</sup>. Vypracovaná dvojitě zaslepená kontrolní studie potvrzuje antioxidační působení. Podávání 2 gramů po dobu 4 týdnů vede ke snížení hladiny ROS a produktů peroxidace lipidů v plazmě. U pacientů poté zaznamenáváme vyšší hladiny GSH, SOD, KAT<sup>257</sup>. Další provedená studie potvrzuje, že měsíční užívání extraktu *Panax ginseng*, v porovnání s placebem, vede

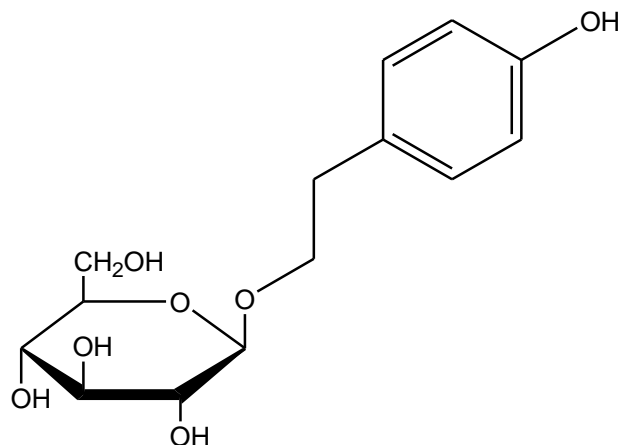
ke zlepšení kognitivních funkcí u AD pacientů<sup>262</sup>. Neuroprotektivní efekt může zprostředkovat i působením na A $\beta$ , jelikož inhibuje BACE1<sup>261</sup>. Všeobecně lze tuto rostlinu užívat pro upevňování zdraví a podporu životní energie. Podávání přípravků s obsahem kořene *Panax ginseng* je bezpečné, bez závažných vedlejších účinků<sup>259</sup>.



Obr. 15 Ginsenosidy

### 3.3.5 *Rhodiola rosea*

*Rhodiola rosea* náleží do čeledi *Crassulaceae*, ve které se řadí k nejvýznamnějšímu zástupci. Roste v horských terénech Evropy a Asie. Bylina je užívána nejen v TCM, ale i v tradičním ruském léčitelství pro své adaptogenní<sup>263</sup>, antidepresivní, anxiolytické a únavu potlačující účinky<sup>264</sup>. Vysoké množství aktivních látek nacházíme hlavně v kořenu a oddenku<sup>265</sup>. Mezi důležité obsahové látky řadíme fenylypropanoidy (rosavin, rosin, rosarin), fenylethanolové deriváty (salidrosid, rhodiolosid), flavonoidy (rodionin, rodionin), monoterpeny a fenolické kyseliny<sup>266</sup>. Kořen či oddenek slouží pro přípravu standardizovaného extraktu, jenž by měl obsahovat minimálně 3 % rosarinů a 0,8-1% salidrosidu<sup>267</sup>. Uvedený extrakt má široké spektrum biologických účinků. Inhibicí MAO-A, -B působí na hladiny katecholaminů v CNS. Tím se vysvětluje jeho antidepresivní, anxiolytický, únavu potlačující efekt. Ke zlepšení kognitivních funkcí dochází inhibicí AChE<sup>265</sup>. V pokusech *in vitro* chrání před oxidačním stresem vyvolaným A $\beta$ , snižuje hladiny peroxidového radikálu a brání apoptóze<sup>268</sup>. Extrakty vykazují dobrou snášenlivost a minimální nežádoucí účinky. Většina komerčně dostupných přípravků obsahuje 200-600 mg standardizovaného extraktu<sup>267</sup>.



Obr. 16 Salidrosid

### 3.3.6 *Uncaria rhynchophylla*

Prozatím je objeveno na 34 druhů rodu *Uncaria*. Rostlina se převážně vyskytuje v jihovýchodní Asii, Africe, Jižní Americe<sup>269</sup>. *Uncaria rhynchophylla* z čeledi *Rubiaceae* reprezentuje rostlinnou drogu tradičně používanou v TCM (Gou-teng)<sup>270</sup>. Rostlina nachází místo v terapii neuropsychiatrických symptomů, jako bolest hlavy, nevolnost, závratě, tinnitus<sup>271</sup>. Droga slouží pro přípravu extraktů. Aktivní obsahové látky jsou nejlépe dostupné z vodných roztoků. Hlavní účinné látky zastupuje skupina indolových alkaloidů, dále nacházíme flavonoidy, glykosidy, tříslovinu<sup>272</sup>. V pokusech vykazuje extrakt z *Uncaria rhynchophylla* antiamyloidogenní působení. Brání agregaci A $\beta$  a narušuje strukturu již vytvořeného A $\beta$ . Navíc extrakt inhibuje ionty-aktivované NMDA receptory v buněčné kultuře hippocampálních CA1 neuronů. Rhynchophyllin, isorhynchophyllin patří k hlavním obsahovým alkaloidům v Gou-teng. Neuroprotektivní efekt těchto alkaloidů je zprostředkován několika různými mechanismy. Alkaloidy inhibují aktivované mikroglie, „vychytávají“ volné radikály, nekompetitivně antagonizují NMDA receptory, stabilizují mitochondriální membrány, zvyšují hladinu GSH a snižují hladiny produktů lipidové peroxidace<sup>273</sup>. Další alkaloid korynoxin potlačuje tvorbu A $\beta$  a pozitivně působí na cleaving APP<sup>274</sup>.

### 3.3.7 *Polygala tenuifolia*

*Polygala tenuifolia* z čeledi *Polygalaceae* je dlouhodobě užívána v TCM<sup>275</sup>. Tradičně nachází uplatnění jako expektorans, sedativum a antiflogistikum. Hlavní účinnou obsahovou látku představují saponiny – tenuifolin. Nejvyšší koncentraci saponinů nacházíme v sušených

kořenech *Polygala tenuifolia*<sup>271</sup>. Tenuifolin zlepšuje u myši paměť a v hippocampu zvyšuje hladinu noradrenalinu, dopaminu. Koncentraci serotoninu neovlivňuje. V mozkové kůře inhibuje AChE. Uvedené děje přispívají k pozitivnímu působení na kognitivní funkce a na procesy spjaté s učením<sup>275</sup>. Další výhodou představuje dobrý průnik přes BBB po perorální podání<sup>271</sup>. Kořeny slouží pro přípravu extraktu BT-11<sup>276</sup>. Podávání BT-11 po dobu 4 týdnů má u lidí za následek zlepšení paměti v porovnání s placebem<sup>277</sup>.

### **3.3.8 *Celastrus paniculatus***

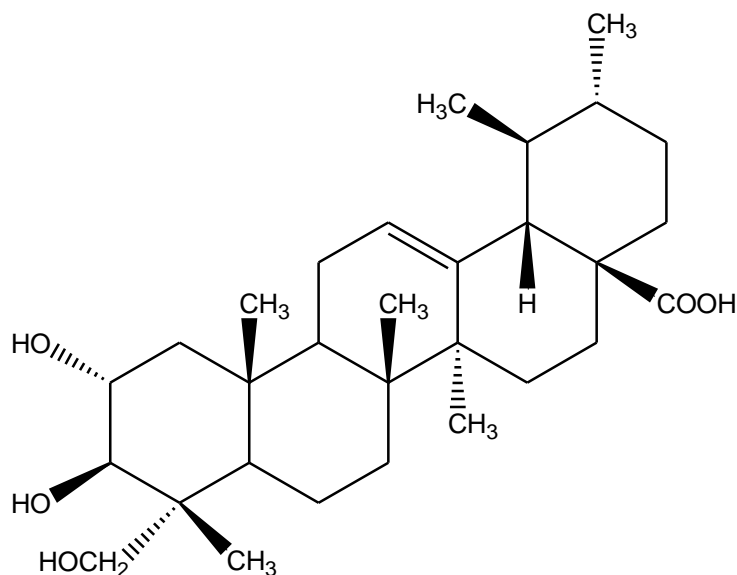
Olej ze semen rostliny *Celastrus paniculatus* z čeledi *Celastraceae* vykazuje pozitivní efekt na procesy spjaté s pamětí a učením<sup>278</sup>. Hlavní aktivní látky v oleji patří do skupiny sekviterpenových alkaloidů – celastrin, celastrol, panikulatin. Kromě alkaloidů nacházíme v oleji i mastné kyseliny<sup>279</sup>. V TCM je tento olej používán jako „elixír života“<sup>278</sup>. Dále vykazuje sedativní, analgetické, protizánětlivé, antibakteriální působení. V pokusech *in vivo* zlepšuje olej ze semen paměť a kognitivní funkce krys<sup>280</sup>. Methanolový extrakt působí antioxidantně „vychytáváním“ volných radikálů<sup>281</sup>, chrání lipidové membrány před jejich peroxidací a zvyšuje hladiny GSH, SOD a KAT<sup>280</sup>. *In vitro* vykazuje methanolový extrakt neuroprotektivní efekt, jelikož chrání kultivované neuronální buňky před toxickými účinky peroxidu vodíku i glutamátu<sup>281</sup>.

### **3.3.9 *Vinca minor***

*Vinca minor* z čeledi *Apocynaceae*, s typickým modrým květem, je používána v lidové medicíně pro léčbu DM<sup>282</sup>. Drogu reprezentuje sušený list nebo nať s vysokým obsahem alkaloidů. V extraktu detekujeme alkaloidy vinkamin, apovinkamin a vinkamon. V malém množství nacházíme i flavonoidy<sup>283</sup>. Nejvýznamnější a nejvíce aktivní sloučeninu představuje vinkamin<sup>284</sup>. Tento alkaloid působí jako periferní vazodilans, zlepšuje prokrvení a výživu mozkové tkáně, takže ho řadíme mezi nootropika. Antioxidantní aktivitou ovlivňuje hladiny neurotransmiterů v CNS<sup>285</sup>. Při podávání lidem vykazuje izolovaný vinkamin nízkou biodostupnost (20 %). Jako lepší varianta se jeví používání extraktu než samostatně izolovaný alkaloid<sup>283</sup>. Vinkamin slouží pro přípravu semisyntetického derivátu vinpocetinu<sup>284</sup>. Vinpocetin řadíme do skupiny nootropik, který navíc blokuje napěťové Na<sup>+</sup> kanály<sup>282</sup>. Užívání 30, 45, 60 mg vinpocetinu denně vede u pacientů s AD ke zlepšení kognitivních funkcí<sup>287</sup>.

### 3.3.10 *Centella asiatica*

*Centella asiatica* patří do čeledi *Apiaceae*. Jedná se o psychoaktivní rostlinu, která je po staletí užívaná v TCM a Ajurvédské medicíně pro svoje sedativní, anxiolytické, paměť zlepšující vlastnosti<sup>288</sup>. Drogou představují čerstvé nebo sušené listy této rostliny. Listy slouží pro přípravu nejlépe vodných extraktů<sup>289</sup>. Hlavní aktivní látky v extraktu náleží do skupiny triterpenových glykosidů - asiatikosid, který po hydrolýze poskytuje kyselinu asiaticovou. Další významné obsahové sloučeniny zastupují flavonoidy<sup>290</sup>. Extrakt zlepšuje paměť a náladu díky modulaci hladin dopaminu, noradrenalinu v prefrontální kůře a dále ovlivňuje koncentraci ACh i serotoninu v hippocampu<sup>275</sup>. Navíc disponuje protizánětlivými, antioxidačními účinky. Extrakt *Centella asiatica* redukuje hladinu produktů oxidačního stresu, zvyšuje aktivitu SOD a hladinu GSH. Asiatická kyselina *in vitro* chrání korové neurony před glutamátem navozenou toxicitou<sup>288</sup>. Sušený standardizovaný extrakt může být užíván ve formě tobolek. Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie trvající 8 týdnů potvrzuje, že je aplikace 250, 500, 750 mg extraktu jednou denně bezpečná a přináší pozitivní vliv na paměť<sup>289</sup>. Podávání extraktu nadále kladně ovlivňuje mentální schopnosti retardovaných dětí<sup>288</sup>. Zlepšení nacházíme i u pacientů s MCI, jelikož po půlroční aplikaci přípravku s obsahem *Centella asiatica* dochází ke zlepšení skóre v MMSE těchto pacientů<sup>291</sup>.



Obr. 17 Asiatická kyselina

### 3.3.11 *Evolvulus alsinoides*

Rostlina *Evolvulus alsinoides* nachází již po staletí své místo v Ajurvédské medicíně díky nootropnímu a mozek posilujícímu působení<sup>292</sup>. Tradičně je používána v terapii horečky, kašle, nachlazení. *In vivo*, *in vitro* pokusy potvrzují pozitivní působení této rostliny na CNS a celkové zdraví organismu. Droga je tvořena kořenem či stonkem, jenž slouží pro přípravu extraktů<sup>293</sup>. Hlavními účinnými obsahovými látkami v extraktech jsou flavonoidy a alkaloidy – betain, evolvin.<sup>294</sup> Ethanolový extrakt zlepšuje v pokusech na myších paměť antioxidantním působením<sup>254</sup>, které zprostředkovává „vychytávání“ volných radikálů a stabilizací hladin SOD, KAT, GPx. V mozkové tkáni myši chrání lipidy před ROS vyvolávanou peroxidací. Ethanolový extrakt inhibuje AChE a GSK-3 $\beta$  *in vitro*<sup>292</sup>.

### 3.3.12 *Magnolia officinalis*

*Magnolia officinalis* z čeledi *Magnoliaceae* je tradičně užívaná v Japonsku, Číně a Koreji při stavech úzkosti, nervozity. Drogu představuje kůra z kořene nebo stonku, která obsahuje aktivní složky – bifenolické lignany, jmenovitě magnolol, honokiol, 4-*O*-methylhonokiol. Extrakt pozitivně působí na hladinu ChAT a inhibuje AChE *in vitro*. *In vivo* zvyšuje sekreci ACh v hippokampálních neuronech. Jako jeho další výhodná vlastnost se jeví antidepressivní působení. Extrakt *in vivo* vykazuje i účinky protizánětlivé a antioxidantní. Což jsou vzhledem k patofyziologii AD velmi výhodné vlastnosti. Honokiol zvyšuje hladiny GPx a GSH. Navíc působí jako neurotrofický faktor, který hraje důležitou roli v diferenciaci, růstu a přežití neuronů<sup>295</sup>. Magnolol *in vitro* interaguje s GABA receptory a vykazuje neuroprotektivní působení *in vivo*. Dále antagonizuje NMDA a chrání buňky před Glu<sup>296</sup>. Poslední zkoušený lignan 4-*O*-methylhonokiol inhibuje agregaci A $\beta$ <sup>295</sup>.

### 3.3.13 *Coptis sinensis*

*Coptis sinensis* z čeledi *Ranunculaceae* patří mezi rostliny používané v TCM pro svoje relaxační, antibakteriální, antivirální, antidiabetické a paměť zlepšující vlastnosti<sup>297</sup>. Drogu tvoří sušený oddenek, který obsahuje různé alkaloidy<sup>298</sup>. Hlavními alkaloidy jsou berberin, coptisin, palmatin<sup>299</sup>. Berberin reprezentuje isochinolinový alkaloid s širokým spektrem biologických účinků. V pokusech *in vitro*, *in vivo* berberin vykazuje antioxidantní působení vychytáváním ROS, RNS, zvyšováním plazmatických hladin SOD, KAT, GPx a vazbou na ionty



kovů<sup>300</sup>. Významně inhibuje aktivitu AChE, BuChE, takže zvyšuje hladinu ACh u zvířecích modelů AD<sup>298</sup>. Chronická aplikace berberinu redukuje působením na BACE1 ukládání A $\beta$ <sup>297</sup> a potlačuje hyperfosforylaci  $\tau$ -proteinu u APP transgenních myši<sup>301</sup>. Významně snižuje hladinu GLC v krvi<sup>302</sup>. Berberin dle uvedených biologických aktivit patří mezi slibnou látku pro terapii AD. Nevýhodou ovšem představuje jeho interakční potenciál, protože podléhá transformaci přes jaterní izoenzymy CYP3A4. Menší toxicitu s téměř stejným farmakologickým potenciálem nacházíme u palmatinu<sup>299</sup>. Palmatin ale nepřestupuje BBB, a proto nemá význam v terapii AD.

### 3.3.14 *Withania somnifera*

*Withania somnifera*, v Ajurvédské medicíně nazývána Ashwagandha, náleží do čeledi *Solanaceae*<sup>303</sup>. Tradičně nachází uplatnění jako adaptogen. Normalizuje životní funkce, snižuje vysoký krevní tlak, působí protizánětlivě a anxiolyticky<sup>304</sup>. Pro přípravu extraktu používáme kořen rostliny. Ten obsahuje rozličné množství biologicky aktivních látek. Nejdůležitější sloučeniny patří do skupiny alkaloidů, steroidních laktonů withanolidů<sup>305</sup> a aminokyselin<sup>304</sup>. Zástupci alkaloidů jsou withanin, withananin, somniferin, ashwagandhin. Mezi laktony *Withania somnifera* nacházíme withaferin A, withanolidy a sitoindosidy VII - X (withanolid s glukósou na C-27)<sup>306</sup>. Vodné roztoky i extrakty této rostliny zvyšují hladiny neurotransmiterů (ACh, GABA) *in vivo* a pozitivně působí i na hladinu ChAT<sup>304</sup>. V kultivovaných korových neuronech, u kterých indukujeme atrofii axonů a dendritů pomocí A $\beta$ , dochází po podávání methanolového extraktu k podpoře regenerace axonů i dendritů. Withaniny inhibují vazbou na A $\beta$  jeho shlukování<sup>303</sup>. Sitoindosidy a withaferin A zvyšují hladiny antioxidantních enzymů *in vivo*, chrání tak membrány před peroxidací. Inhibicí komplementu a COX mají protizánětlivé účinky<sup>305</sup>. Provedená dvojitě zaslepená studie potvrzuje, že podávání 500 mg extraktu v jedné denní dávce podporuje odolnost organismu vůči působení stresu<sup>304</sup>.

### 3.3.15 *Acorus calamus*

Čeď *Acoraceae* v TCM a v Ajurvédské medicíně reprezentuje *Acorus calamus*, který se typicky vyskytuje v Asii a východní Evropě. Tato aromatická rostlina nachází uplatnění při poruchách nervové soustavy, ztrátě chuti, bolestech na hrudi i při problémech se zažíváním<sup>307</sup>. Jako drogu využíváme oddenek, který obsahuje éterický olej s rozličným

množstvím aktivních látek. Za nejdůležitější účinné látky v oleji považujeme fenylpropany  $\alpha$ - $\beta$ -asaron<sup>308</sup>. Obsah asaronů může korelovat s místem pěstování nebo s počtem chromozomů této rostliny. Éterický olej z diploidní varianty neobsahuje žádný  $\beta$ -asaron, v triploidních zástupcích se vykytuje zhruba 20 %  $\beta$ -asaronu. Nejvíce (až 90 %) tohoto fenylpropanu obsahuje tetraploidní varianta. Dalšími obsahovými látkami jsou seskviterpeny, alkaloidy, glykosidy<sup>307</sup>. Pokusy na zvířecích modelech potvrzují pozitivní efekt asaronů na CNS. U myši vystavených nadměrnému oxidačnímu stresu vede podávání  $\alpha$ -asaronu k normalizaci fyziologických hladin antioxidačních enzymů (KAT, SOD, GPx). Svou antioxidační aktivitou dále chrání lipidy před peroxidací<sup>309</sup>. Druhý fenylpropan  $\beta$ -asaron vykazuje silný inhibiční potenciál proti AChE, NMDA a glutamátem navozenou cytotoxicitou *in vitro*. Po aplikaci  $\beta$ -asaronu zvířecím modelům AD dochází ke zlepšení v oblasti procesů spjatých s učením a pamětí<sup>310</sup>. Nevýhodou představuje jeho toxicita, jelikož ve vysokých pravidelných dávkách působí jako kancerogen<sup>307</sup>. Éterický olej působí i protizánětlivě, jelikož brání aktivaci astrocytů<sup>309</sup>.

### **3.3.16 *Clitoria ternatea***

*Clitoria ternatea* je po staletí užívaná rostlina v Ajurvédské medicíně. Vykazuje nootropní, antidepressivní a paměť posilující aktivitu<sup>311</sup>. *Clitoria ternatea* obsahuje velké množství bioaktivních sekundárních metabolitů v kořenu, semenu i v listech. Jako drogu převážně používáme kořen rostliny, ve kterém mají hlavní zastoupení pentacyklické triterpenoidy taraxerol, taraxeron. Semena jsou bohatá na aminokyseliny, mastné kyseliny, esenciální olej. V listech nacházíme  $\beta$ -sitosterol, kampherol a laktony<sup>213</sup>. Ethanolový extrakt nadzemních částí *Clitoria ternatea* má u krys pozitivní vliv na kognitivní funkce<sup>275</sup>. Podávání kořene pozitivně působí na paměť u zvířecích modelů AD. Hlavní látka zodpovědná za účinek je taraxerol, který selektivně inhibuje AChE, takže zvyšuje hladiny ACh v mozkové tkáni krys. Kladně ovlivňuje i ChAT v hippocampu<sup>312</sup>.

#### 4. Nutraceutika v České republice

Doplňky stravy spadají z legislativního hlediska do kategorie potravin. Ucelený přehled týkající se definic, zákonných norem a schvalování nových doplňků stravy v ČR nacházíme v dokumentu vydaném Vědeckým výborem pro potraviny při Ministerstvu zdravotnictví ČR. Práce nese název Doplňky stravy a PNT.<sup>92</sup> Kompletní výpis jednotlivých kapitol této práce přesahuje rámec diplomové práce, níže jsou uvedeny pouze požadavky na složení doplňků stravy dle Vyhlášky č. 225/2008 Sb. a její novelizace vyhláškou č. 352/2009 Sb.

Příloha č. 1 Vyhlášky č. 225/2008 Sb. stanovuje vitaminy a minerální látky, které lze použít pro výrobu doplňků stravy, vybrané příklady jsou uvedeny v tabulce č. 2

Příloha č. 2 Vyhlášky č. 225/2008 Sb. definuje povolené formy vitaminů a minerálních látek, vybrané příklady jsou uvedeny v tabulce č. 2

Příloha č. 3 Vyhlášky č. 225/2008 Sb. vymezuje podmínky použití některých dalších látek v doplňcích stravy, vybrané látky z pohledu AD uvádí tabulka č. 3

Příloha č. 4. Vyhlášky č. 225/2008 Sb. definuje seznam dalších látek (rostlin, jejich částí a ostatních látek) zakázaných při výrobě potravin. Potenciální látky pro adjuvantní terapii AD, které nesmějí být použity, uvádí tabulka č. 4. Dále pro výrobu doplňků stravy nesmějí být použity omamné nebo psychotropní látky dle zákona č. 167/1998 Sb. Prekurzory kategorie 1 přílohy I nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 273/2004 o prekurzorech drog. A neposlední řadě další látky, u nichž byl prokázán toxický, genotoxický, teratogenní, halucinogenní, omamný či jiný nepříznivý účinek na lidský organismus

Příloha č. 5 Vyhlášky č. 225/2008 Sb. stanovuje doporučené denní dávky (DDD) vitaminů a minerálních látek. Tabulka č. 2 uvádí doporučené denní dávky vybraných vitaminů.

Doporučené denní dávky vitaminů a minerálních látek se vztahují na jejich celkový denní příjem. Za zdroj vitaminů a minerálních látek lze považovat doplňky stravy s obsahem významného množství vitaminů a minerálních látek, které odpovídá nejméně 15 % z hodnot uvedených v příloze č. 5 Vyhlášky č. 225/2008 Sb. a je obsaženo ve 100 gramech nebo 100 ml.

Doplňky stravy v ČR mohou být přijímány ve formě tobolek, pastilek, tablet, dražé, sáčků s práškem, ampulek s tekutinou, kapek nebo jiných jednoduchých forem tekutin a prášků určených pro příjem v malých odměřených množstvích, a takto se uvádějí do oběhu. Doplňky stravy se do oběhu uvádějí pouze balené.

**Tabulka č. 2 - Vitaminy a minerální látky, které lze použít pro výrobu doplňků stravy, povolené formy a doporučené denní dávky**

<b>Vitamin</b>	<b>Forma</b>	<b>DDD</b>
Vitamin A	retinol, retinyl-acetát, retinyl palmitát	800 µg
Vitamin D	cholecalciferol, egrocalciferol	5 µg
Vitamin K	Fylochinon	75 µg
Vitamin E	D-α-tokoferol, DL-α-tokoferol, DL-α-tokoferyl-acetát	12 mg
Vitamin B1	thiamin hydrochlorid, mononitrát	1,1 mg
Vitamin B2	riboflavin, riboflavin-5-fosfát, sodná sůl	1,4 mg
Niacin	kyselina nikotinová, nikotinamid	16 mg
Pantothenová kyselina	D-pantothenan vápenatý, sodný, dexpanthenol	6 mg
Vitamin B6	pyridoxin hydrochlorid, pyridoxin-5-fosfát	1,4 mg
Listová kyselina	kyselina pteroylmonoglutamová, kalcium-L-methylfolát	200 µg
Vitamin B12	kyanokobalamin, hydroxokobalamin	2,5 µg
Vitamin C	kyselina L-askorbová, L-askorban sodný, vápenatý, draselný, L-askorbyl-6-palmitát	80 mg

**Tabulka č. 3 - Podmínky použití některých dalších látek v doplňcích stravy**

<b>Vybrané sloučeniny</b>	<b>Nejvyšší přípustné množství v denní dávce</b>
DMAE	20 mg
Pycnogenol	100 mg
Ginkgo biloba extrakt	40 mg
Ginkgo biloba sušený list	2500 mg
Panax ginseng sušený kořen	1000 mg
Rhodiola rosea extrakt	100 mg

**Tabulka č. 4 - Seznam dalších látek zakázaných při výrobě potravin**

<b>Název</b>
Melatonin
N-acetyl-L-cystein

Níže jsou dle abecedního pořadí uvedeny vybrané přípravky, které se v současné době vyskytují na trhu v ČR a mohou mít uplatnění jako adjuvans při terapii AD:

#### **4.1 Acutil**

*Výrobce:* Efamol Ltd., Velká Británie

*Obsah:* Rybí olej (500 mg) obsahující omega-3 mastné kyseliny (250 mg) z toho DHA (250 mg) a EPA (40 mg), *Ginkgo biloba* extrakt (60 mg), Fosfatidylserin (15 mg), Vitamin E (5 mg), Kyselina listová (250 µg), Vitamin B12 (5 µg).

*Doporučené dávkování:* 1-2 tobolky denně během jídla nebo po jídle, zapijte nealkoholickým nápojem. Pokud užíváte přípravek poprvé, užívejte 2 kapsle denně po dobu 12 týdnů<sup>314</sup>.

## 4.2 Anthogenol

*Výrobce:* Imunotop, Česká republika

*Složení:* Suchý prášek obsahující Flavan-3-ol v jednoduché a kondenzované formě až po pentametry (oligomerické procyanidiny nazývané také OPC's) získané z *Vitis vinifera* semen (37,5 mg - toto množství odpovídá cca 9 000 mg běžného sušeného extraktu z *Vitis vinifera*) a pycnogenol z *Pinus maritima* cortex (12,5 mg - toto množství odpovídá cca 625 mg běžného sušeného extraktu z *Pinus maritima*)

*Doporučené dávkování:* 2–4 tobolky denně, užívejte na lačný žaludek nebo mezi jednotlivými jídly, zapijte sklenicí vody nebo džusu, vyhněte se zapíjení nápoji bohatými na proteiny (např. mléko), dodržujte pitný režim<sup>315</sup>.

## 4.3 Bioaktivní koenzym Q10 GOLD

*Výrobce:* PHARMA NORD, Dánsko

*Složení:* Koenzym Q<sub>10</sub> (100 mg), Vitamin C (25 mg)

*Doporučené dávkování:* Užívejte 1 tobolku denně<sup>316</sup>.

## 4.4 Brainactive

*Výrobce:* ADVANCE nutraceutics, Česká republika

*Obsah:* *Bacopa monnieri* (100 mg), *Paullinia cupana* (100 mg), Kofein (50 mg), Taurin (50 mg), *Eleutherococcus* (30 mg), *Schizandra chinensis* (20 mg), *Ginkgo biloba* extrakt (20 mg), *Rhodiola rosea* (20 mg), *Panax ginseng* (20 mg), DMAE (10 mg), *Cordyceps sinensis* (20 mg), Vitamín B5 (3 mg), Vitamín B6 (1 mg).

*Doporučené dávkování:* Užívejte 1-2 tobolky denně nejlépe před nebo společně s jídlem, dostatečně zapijte sklenicí vody. Pro optimální účinnost se doporučuje užívat po dobu minimálně 2-3 měsíců<sup>317</sup>.

## 4.5 Brain star

*Výrobce:* Starlife, Česká republika

*Složení:* Koncentrovaná směs Neuro-PS® - dimetylaminoetanol, L-glutamin, *Bacopa monnieri* extrakt, fosfatidylserin, koncentrovaná kyselina dokosaheptaenová, cholin, inositol, N-acetyl-L-tyrosin, *Vaccinium myrtillus* fructus extrakt, *Vitis vinefera* semen extrakt, *Vitis*

*vinefera* extrakt, Vinpocetin, Bór (173 mg), Vitamin C (62,5 mg), Hořčík (25 mg), Vápník (12,5 mg), Draslík (12,5 mg), Vitamin E (6,8 mg), Niacin 6,25 mg, Vitamin B6 (3,75 mg), Vitamin B5 (3 mg), Zinek (2,5 mg), Železo (1,25 mg), Vitamin A (1 000 µg), Vitamin B1 (0,75 mg), Mangan (0,5 mg), Vitamin B2 (0,425 mg), Kyselina listová (100 µg), Měď (100 µg), Biotin (75 µg), Chrom (25 µg), Selen (12,5 µg), Vitamin B12 (5 µg), Jód (3,75 µg), Molybden (2,5 µg), Vitamin D (0,625 µg)

*Doporučené dávkování:* 1 tobolka denně<sup>318</sup>.

#### **4.6 Brainstart**

*Výrobce:* SWISS PHARMACEUTICAL INVESTMENT LLC, Česká republika

*Obsah:* L-citrulín báze (100 mg), Suchý extrakt *Paullinia cupana* (40 mg), Suchý extrakt *Rhodiola rosea* (30 mg), Suchý extrakt *Ginkgo biloba* (30 mg), Suchý extrakt *Cola acuminata* (20 mg), Sójový lecitin s obsahem fosfatidylcholinu (200 mg), Hořčík (24 mg), Vitamin B6 (2,1 mg)

*Doporučené dávkování:* 1-2 tobolky denně, pacienti užívající léčiva ze skupiny antikoagulancií nebo antiagregancií smí přípravek používat jen po konzultaci s ošetřujícím lékařem<sup>319</sup>.

#### **4.7 Brainway Brahmi**

*Výrobce:* Brainway INC, Česká republika

*Obsah:* Extrakt z listu *Bacopa monniera* (100 mg) s nejméně 20% bakopasidů

*Doporučené dávkování:* 2-3 tobolky odděleně po jídle, účinek se objevuje zhruba po 15-20 dnech užívání<sup>320</sup>.

#### **4.8 Brainway Gotu kola**

*Výrobce:* Brainway INC, Česká republika

*Obsah:* Výtažek z rostliny *Centella asiatica* (200 mg)

*Doporučené dávkování:* 1 tobolka po jídle, vyšší dávka pouze na doporučení lékaře<sup>321</sup>.

#### **4.9 Brainway IQ lift**

*Výrobce:* Brainway INC, Česká republika

*Složení:* Vitamin B12 (15 mg), Vitamin B5 (34mg), Pyroglutamát (60 mg), L-fenylalanin (64 mg), Citrát cholinu (200 mg), *Ginkgo biloba* extrakt z listu (15 mg)

*Doporučené dávkování:* Užívejte 1 tobolku 2x denně, vyšší dávkování pouze na doporučení lékaře<sup>322</sup>.

#### **4.10 Bu-met**

*Výrobce:* Farmax, Česká republika

*Složení:* Vitamin B6 (6 mg), Kyselina listová (650 µg), Vitamin B12 (50 µg)

*Doporučené dávkování:* 1 tableta denně<sup>323</sup>.

#### **4.11 Carnosin star**

*Výrobce:* Starlife, Česká republika

*Složení:* Karnosin (250 mg), Vitamin E (45,5 mg D-alfa-tokoferyl-sukcinát), Koenzym Q10 (15 mg)

*Doporučené dávkování:* Užívejte 1 tobolku 2x denně s jídlem, pro optimální účinnost doporučujeme užívat po dobu minimálně 2-3 měsíců<sup>324</sup>.

#### **4.12 Curcumed Plex**

*Výrobce:* Imunotop, Česká republika

*Složení:* *Curcuma longa* extrakt (105,3 mg) odpovídající 100 mg kurkuminu, *Piper nigrum* extrakt (3,2 mg) odpovídající 0,3 mg piperinu, *Resveratrol* (1,1 mg)

*Doporučené dávkování:* Užívejte 1 tobolku denně<sup>325</sup>.

#### **4.13 DaVinci Ginkgo max + Lecitin**

*Výrobce:* Simply You Pharmaceuticals a.s., Česká republika

*Složení:* *Ginkgo biloba* extrakt 24/6 (40 mg), Lecitin (1200 mg)

*Doporučené dávkování:* 1 tobolka denně, nejlépe po jídle<sup>326</sup>.



#### **4.14 DMAE bitartate complex**

*Výrobce:* Vetrisol s.r.o., Česká republika

*Složení:* DMAE bitartát (54,6 mg) nesoucí 20 mg čistého DMAE, cholin bitartát (448,84 mg) nesoucí 210 mg čistého cholinu

*Doporučené dávkování:* 1 tableta denně, nevhodné pro epileptiky<sup>327</sup>.

#### **4.15 Esenciální fosfolipidy FORTE**

*Výrobce:* Farmax, Česká republika

*Složení:* Esenciální fosfolipidy (320 mg), Niacin (30 mg), Vitamin E (10 mg), Vitamin B1 (0,6 mg) Vitamin B2 (6 mg), Vitamin B6 (4 mg), Vitamin B12 (16 µg)

*Doporučené dávkování:* 1 tobolka 3x denně, užívat nerozkousané s dostatečným množstvím tekutiny, nejlépe během jídla<sup>328</sup>.

#### **4.16 GinkoStim**

*Výrobce:* Walmark, Česká republika

*Složení:* *Paullinia cupana* extrakt 4:1 (200 mg), *Centella asiatica* prášek (250 mg), *Ginkgo biloba* prášek (200 mg)

*Doporučené dávkování:* 1-4 tablety denně, tablety užívejte s jídlem, zapijte větším množstvím tekutiny<sup>329</sup>.

#### **4.17 Gotu Kola Starlife**

*Výrobce:* Starlife, Česká republika

*Složení:* *Centella asiatica* nať (400 mg)

*Doporučené dávkování:* 1–2 tobolky 2× denně s jídlem<sup>330</sup>.

#### **4.18 Lecitamin**

*Výrobce:* Anton Hübner GmbH & Co., Německo

*Složení:* V 8g prášku – Lecitin (0,83 g), Rostlinné steroly (0,89 g), Vitamin C (80 mg), Vitamin E (12 mg), Vitamin B1 (1,10 mg), Vitamin B2 (1,40 mg), Vitamin B6 (1,40 mg), Vitamin B12 (2,50 µg), Niacin (16 mg), Kyselina listová (200 µg), Biotin (50 µg), Kyselina pantotenová (6 mg)

*Doporučené dávkování:* Užívejte 1x denně (nejlépe ráno či večer), jednu polévkovou lžici (cca 8g) do 100 ml vody<sup>331</sup>.

#### **4.19 Long-life**

*Výrobce:* Dr. Egrt, Česká republika

*Složení:* *Vitis vinifera* semen extrakt – Resveratrol (30 mg)

*Doporučené dávkování:* 1 tobolka denně, dostatečně zapijte vodou<sup>332</sup>.

#### **4.20 Mozkovit**

*Výrobce:* Dr. Müller Pharma, Česká republika

*Složení:* Omega-3 mastné kyseliny (300 mg) z toho EPA (50 mg) a DHA (250 mg), Resveratrol (30 mg), Extrakt *Camellia sinensis* 70 % (75 mg) z toho EGCG (52,5 mg), Vitamin B1 (1 mg), Vitamin B2 (1 mg), Vitamin B5 (5 mg), Vitamin B6 (3 mg), Vitamin E (10 mg), Kyselina listová (400 µg), Vitamin D (5µg)

*Doporučené dávkování:* 1-2 tobolky denně<sup>333</sup>.

#### **4.21 Nefdesanté Lecitin**

*Výrobce:* Nef de Santé, a.s., Česká republika

*Složení:* Sójový lecitin (1 200 mg)

*Doporučené dávkování:* 1 tobolka 1-3x denně<sup>334</sup>.

#### **4.22 Nefdesanté Omega-3**

*Výrobce:* Nef de Santé, a.s., Česká republika

*Složení:* Rybí olej (995 mg s garantovaným obsahem EPA – min. 18 % a DHA – min. 12 %), vitamín E (5 mg)

*Doporučené dávkování:* 1 tobolka během jídla 1-3x denně, vhodné i pro dlouhodobé užívání<sup>335</sup>.

#### **4.23 Nefdesanté Ženšen**

*Výrobce:* Nef de Santé, a.s., Česká republika

*Složení:* *Panax ginseng* extrakt (200 mg), vitamin E (5 mg), lecitin (15 mg)

*Doporučené dávkování:* 1 tobolka 1-3x denně<sup>336</sup>.

#### **4.24 Neuritogen**

*Výrobce:* Medicom International s.r.o., Česká republika

*Obsah:* Lecitin, Kurkumin, *Mangifera indica* extrakt (6:1), Resveratrol, Vitamin B2, Vitamin B6, *Piper nigrum* (95% extrakt)

*Doporučené dávkování:* 1-2 tablety denně před jídlem. Vyšší dávkování je možné jen po konzultaci s lékařem<sup>337</sup>.

#### **4.25 Omega 3 Epa**

*Výrobce:* Starlife, Česká republika

*Složení:* Rybí olej (1000 mg) z toho EPA (180 mg) a DHA (120 mg)

*Doporučené dávkování:* 1-2 tobolky denně s jídlem, pro optimální účinnost doporučujeme užívat po dobu minimálně 2-3 měsíců<sup>338</sup>.

#### **4.26 Superoxide dismutase**

*Výrobce:* Starlife, Česká republika

*Složení:* Superoxiddismutasa (250 mg), ekvivalentní 2 000 jednotkám aktivity

*Doporučené dávkování:* 1 tableta 2x denně<sup>339</sup>.

## 5. ZÁVĚR

Alzheimerova choroba patří mezi nevyléčitelné onemocnění, které postupem času vyřazuje pacienty z běžného života, a proto jakýkoliv přínos pomocné terapie hraje relativně důležitou roli.

Podstatnou skupinu látek využitelných v adjuvantním přístupu AD reprezentují antioxidanty. V dostupných přípravcích se nejčastěji setkáváme s antioxidačně působícími vitaminy, polyfenoly. Užívané vitaminy disponují redukčními schopnostmi. Preventivní působení  $\alpha$ -tokoferolu potvrzují mnohé vypracované studie. Podávání vitaminu E může zpomalit i rozvoj AD. Aplikujeme jej v jedné denní dávce (do 100 mg), nejlépe v kombinaci s kyselinou L-askorbovou. Silnější antioxidační vlastnosti v porovnání s  $\alpha$ -tokoferolem vykazují tokotrienoly. Jejich užíváním můžeme potlačovat vaskulární rizikové faktory AD, jelikož silně inhibují HMG-CoA reduktasu. V doplňcích jsou tokotrienoly obsaženy v maximální dávce do 100 mg. V rámci lékových interakcí musíme při užívání tokoferolů a tokotrienolů brát ohled na antiagregační a antikoagulační terapii, jelikož dochází k potencování účinku antiagregancí či antikoagulancí. Pacientům s AD doporučujeme užívat i vitamin A, který má komplexní spektrum účinků na procesy spjaté s tímto onemocněním. Uvedené látky nacházíme v multivitaminových přípravcích.

Polyfenoly zahrnují jedny z nejsilnějších antioxidantů vyskytujících se v rostlinách. Za svoji aktivitu vděčí přítomnosti nejméně jedné fenolické skupině. Významnou skupinu polyfenolů reprezentují katechiny např. (EGCG). *Camellia sinensis*, respektive prach ze zelených listů a čajového odpadu, představuje lehce dostupný zdroj EGCG. Preventivní účinek odvarů zeleného čaje potvrzuje studie vypracovaná v Japonsku. Je doporučeno konzumovat 1 až 2 šálky denně. V nutričních preparátech se nadále můžeme setkat i s extrakty *Camellia sinensis*. Následující polyfenol resveratrol disponuje širokou biologickou aktivitou. Podávání resveratrolu můžeme navrhnout pacientům s AD pro jeho komplexní účinky. Doplňky stravy ve formě tablet či tobolek zahrnují 3-30 mg tohoto polyfenolu. V České republice je k dostání doplněk stravy Long-life. Ten obsahuje extrakt ze semen *Vitis vinifera*, který v 1 tobolce zahrnuje 30 mg resveratrolu. Dále může být součástí multikomplexních přípravků jako například Mozkovit, jenž obsahuje i výše zmíněný EGCG, DHA, EPA a skupinu vitaminů B. V preparátu Curcumed Plex detekujeme extrakt z *Curcuma longa*, z *Piper nigrum* a resveratrol. *Curcuma longa* poskytuje fenolovou sloučeninu nazývanou kurkumin. Kurkumin vykazuje nízkou biologickou dostupnost, kterou zvyšujeme

kombinací s alkaloidem piperinem z *Piper nigrum*. Stejnou kombinací látek s přidavkem lecitinu, extraktu *Mangifera indica* a vitamínu B2 a B6 disponuje přípravek Neuritogen. Nevýhodu prezentuje interakční potenciál piperinu: opatrní musí být pacienti užívající léčiva, která jsou metabolizována přes CYP3A4 (donepezil, rivastigmin), jehož je piperin inhibítozem. Tablety nebo tobolky obsahují 300-900 mg extraktu *Curcuma longa*. Nízká incidence AD u indických obyvatel je spojována s frekventovaným užíváním kurkuminu, a proto látku můžeme užívat v rámci prevence AD. Velmi dobrou biodostupností a silnými antioxidačními vlastnostmi se prezentuje polyfenol kvercetin. Antioxidační působení umocňuje kvercetin regenerací  $\alpha$ -tokoferolu. V rámci prevence, ale i během rozvinuté AD aplikujeme nutraceutika s obsahem 250 až 1 000 mg kvercetinu.

Polynenasycené kyseliny n-3 řady DHA a EPA reprezentují esenciální složky potravy. Jejich hlavní zdrojem jsou ryby vyskytující se v chladných mořích. Pro správný vývoj CNS je nezbytný příjem DHA + EPA během těhotenství. Rybí olej (až 35 % EPA a 17 % DHA) v doplňcích stravy představuje hlavní zdroj těchto polynenasycených mastných kyselin. Pravidelnou konzumací mořských ryb nebo nutraceutických přípravků s DHA a EPA (rybí olej) můžeme snižovat riziko rozvoje AD. Rybí olej je v doplňcích stravy obsažen v množstvích od 1 000 mg do 4 000 mg a může být i součástí polykompozitních přípravků, jako například výše zmíněný Mozkovit (50 mg EPA; 250 mg DHA).

V adjuvantním přístupu AD nacházejí své místo i preparáty, jež obsahují koenzym Q<sub>10</sub>, který pozitivně ovlivňuje průběh neurodegenerativních onemocnění. Při AD je nezbytné užívat jeho vyšší dávky. Jako vhodný preparát se jeví Bioaktivní koenzym Q10 Gold s obsahem 100 mg dané látky. Příznivě je koenzym Q<sub>10</sub> užíván s vitamínem E nebo C. V ČR dostupný preparát Carnosin star zahrnuje zajímavou kombinaci látek (dipeptid L-karnosin 250 mg, vitamin E 45,5 mg a koenzym Q<sub>10</sub> 15 mg). L-Karnosin vykazuje komplexní neuroprotektivní účinek. Chrání tkáň před toxicitou oxidačního stresu a inhibuje glykaci proteinů, jeden z možných rizikových faktorů, který potencuje rozvoj či zhoršení AD.

Přípravky s nootropní a kognitivní aktivitou představují neméně významnou kategorii potravních doplňků v rámci adjuvantního působení AD. Fosfatidylcholin, fosfatidylserin a fosfatidylethanolamin patří mezi glycerolfosfolipidy, které tvoří podstatnou složku lecitinu. Exogenně přijímaný lecitin zvyšuje koncentraci acetylcholinu v CNS a zlepšuje paměť. V preparátech jej nejčastěji nacházíme samostatně v tobolkách s jednotlivou dávkou 1 200 mg (Nefdesanté Lecitin) nebo v kombinaci s vitamínem E, C a skupinou vitaminů B

(Esenciální fosfolipidy FORTE). Pacientům, kteří nejsou schopni užívat tobolky, můžeme aplikovat přípravek Lecitamin. Lecitamin představuje ve vodě rozpustný prášek, jenž kromě fosfolipidů obsahuje i směs antioxidantně účinkujících vitaminů. Pacienti s AD mohou dále pro zvyšování acetylcholinu v CNS užívat přípravky zahrnující DMAE a CDP cholin. Aplikace přípravků s deanolem zlepšuje paměť a procesy spjaté s učením. DMAE bitartare complex zastupuje preparát s obsahem 20 mg čistého deanolu a 210 mg čistého cholinu. Užívá se jednou denně. DMAE je nejčastěji součástí polykompozitních nutraceutik.

Listy *Ginkgo biloba* představují nejznámější a nejdiskutovanější léčivou drogu, jenž je spojována s pomocnou terapií AD. Za vlastní účinek této rostliny zodpovídají terpeny bilobalidy, ginkgolidy a antioxidantně působící flavonoidy. Terpeny disponují nootropními vlastnostmi, avšak celý extrakt *Ginkgo biloba* vykazuje i kognitivní efekt. Užívání preparátů je žádoucí během AD, ale nevýhodu představuje interakční potenciál terpenů. Přípravky nepodáváme pacientům, kteří užívají antiagregancia nebo antikoagulancia. V potravních doplňcích se setkáváme s extraktem nebo sušeným listem *Ginkgo biloba*. DaVinci Ginkgo max + Lecitin obsahuje vhodnou dvojkombinaci látek, kterou můžeme podávat během AD (*Ginkgo biloba*, Lecitin).

Extrakt *Bacopa monnieri* (600 mg/den) zlepšuje výsledky MMSE u pacientů s mírnou formou AD. Hlavní účinnou látku v extraktu představuje saponin Bakosid A. V ČR je dostupný Brainway Brahmi s obsahem 100 mg extraktu *Bacopa monnieri* s minimálně 20 % bakoposidů. Přípravek musí pacienti užívat pravidelně a nevynechávat dávky, jelikož samotný účinek se objevuje až po 15 dnech používání.

*Panax ginseng* doporučujeme užívat v rámci prevence AD a celkového posílení organismu. Účinné látky v této rostlině náleží mezi saponiny – ginsenosidy. Přípravky s obsahem *Panax ginseng* pozitivně působí na kognitivní funkce. V ČR je nejvyšší přípustné množství v denní dávce – 1 000 mg extraktu této rostliny. Doplněk stravy Nefdesanté Ženšen zahrnuje extrakt *Panax ginseng*, vitamin E a lecitin. Užíváme 1-3 tobolky denně.

Součástí kombinovaných přípravků, jako Brainactive nebo Brainstart, je extrakt získaný z kořenů rostliny *Rhodiola rosea*. Standardizovaný extrakt musí obsahovat minimálně 3 % rosarinu a 0,8-1 % salidosidu. Jeho užívání vede ke zlepšení kognitivních funkcí, nálady a k potlačení únavy.

Brainway Gotu kola, Gotu Kola Starlife jsou přípravky, které obsahují extrakt *Centella asiatica*. Tato rostlina disponuje širokým spektrem působení v lidském organismu. Aplikace

standardizovaného extraktu zlepšuje paměť a procesy spjaté s učením. Doporučujeme užívat doplňky stravy s *Centella asiatica* v rámci prevence AD, jelikož u pacientů s mírnou poruchou kognitivních funkcí zlepšuje skóre MMSE. Ještě lepší uplatnění u pacientů s AD může mít přípravek GinkgoStim. Ten obsahuje *Centella asiatica* extrakt 250 mg, *Ginkgo biloba* list 200 mg a *Paullinia cupana* extrakt 4:1 200 mg. Užíváme 1 až 4 tablety denně, nejlépe během dne. Nepodáváme navečer.

Z pohledu obsahových látek jsou nejzajímavější přípravky Brainactive, který obsahuje na 8 druhů rostlinných extraktů, DMAE a vitaminy B5, B6 (1-2 tobolky denně). Výhodná je i aplikace potravního doplňku Acutil (1-2 tobolky denně). Dále pacienti s AD mohou užívat Brainstart s obsahem lecitinu, L-citrulinu, hořčíku, vitamínu B6 a extraktů z *Paullinia cupana*, *Rhodiola rosea*, *Ginkgo biloba* a *Cola acuminata* (1-2 tobolky denně). Nejvíce látek zahrnuje přípravek Brain start, ve kterém nacházíme koncentrovanou směs Neuro-PS®, skupinu vitamínu B, vitamín A, C, D, E a minerální látky (1 tobolka denně). Naopak minimální využití z důvodu nízké biodostupnosti nacházíme u anthocyanů, superoxididismutasy, glutathionu, palmatinu. Součástí doplňků stravy v ČR nesmí být v práci uvedené látky melatonin a N-acetyl-L-cystein.

Nutraceutika hrají nezastupitelnou roli v rámci prevence a adjuvantní terapie AD, ale nelze jimi nahrazovat léčivé přípravky. Základem léčby je podávání inhibitorů AChE a důsledná kompenzace přidružených onemocnění (diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění). Které doplňky stravy z poměrně široké nabídky v ČR lze pacientovi nabídnout, nelze určit paušálně, protože tyto přípravky musí být voleny podle stavu pacienta, zejména v souvislosti s terapií dalších chorob; jak bylo výše uvedeno, některé z obecně používaných látek mohou vykazat interakce s léčivými a to by mohlo přinést významné komplikace.

## LITERATURA

- <sup>1</sup> Nevšímalová S., Růžička E., Tichý J., et al.: *Neurologie*. Galén, Praha 2005.
- <sup>2</sup> Jiráček R., Holmerová I., Borzová C. a kol.: *Demence a jiné poruchy paměti*. Grada Publishing, Praha 2009.
- <sup>3</sup> Alzheimer's Association: Alzheimer's Association Report, 2013 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's Dementia* 9, 208 (2013).
- <sup>4</sup> Waberžinek G., Krajíčková D. a kol.: *Základy speciální neurologie*. Karolinum, Praha 2007.
- <sup>5</sup> Ballard C., Gauthier S., Corbett A., et al.: Alzheimer's disease, *Lancet* 377, 1019 (2011).
- <sup>6</sup> Swerdlow R. H.: Pathogenesis of Alzheimer's disease, *Clin. Interv. Aging* 2, 347 (2007).
- <sup>7</sup> Cruz J. C., Li-Huei T.: Cdk5 deregulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Trends Mol. Med.* 10, 452 (2004)
- <sup>8</sup> Auld D. S., Kornecook T. J., Bastianetto S., et al.: Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to  $\beta$ -amyloid peptides, cognition, and treatment strategies, *Prog. Neurobiol.* 68, 209 (2002).
- <sup>9</sup> Parpura-Gill A., Beitz D., Uemura E.: The inhibitory effects of  $\beta$ -amyloid on glutamate and glucose uptake by cultured astrocytes, *Brain Res.* 754, 65 (1997).
- <sup>10</sup> Maltseva A. V., Bystryak S., Galzitskaya O. V.: The role of  $\beta$ -amyloid peptide in neurodegenerative diseases, *Ageing Res. Rev.* 10, 440 (2011).
- <sup>11</sup> Sisodia S. S., Price D. L.: Role of the  $\beta$ -amyloid protein in Alzheimer's disease, *FASEB J.* 9, 370 (1995).
- <sup>12</sup> Bekris L. M., Galloway N. M., Millard S., et al.: Amyloid precursor protein (APP) processing genes and cerebrospinal fluid APP cleavage product levels in Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging* 32, 556.e13 (2011).
- <sup>13</sup> Yuan T., Crump C. J., Yue-Ming: Dual role of  $\alpha$ -secretase cleavage in the regulation of  $\gamma$ -secretase activity for amyloid production regulation, *J. Biol. Chem.* 285, 32549 (2010).
- <sup>14</sup> Boddapati S., Levites Y., Sierks M. R.: Inhibiting  $\beta$ -secretase activity in Alzheimer's disease cell models with single-chain antibodies specifically targeting APP, *J. Mol. Biol.* 405, 436 (2011).
- <sup>15</sup> Koffie R. M., Meyer-Luehmann M., Hashimoto T., et al.: Oligomeric amyloid  $\beta$  associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 4012 (2009).



- <sup>16</sup> Meng L., Liying C., Hong Seng Lee D., et al.: The role of intracellular amyloid  $\beta$  in Alzheimer's disease, *Prog. Neurobiol.* **83**, 131 (2007).
- <sup>17</sup> Texido L., Martín-Satué M., Alberdi E., et al.: Amyloid  $\beta$  peptide oligomers directly activate NMDA receptors, *Cell Calcium* **49**, 184 (2011).
- <sup>18</sup> Aswathy P. M., Jairani P. S., Verghese J., et al.: Microtubule-associated protein tau genetic variations are uncommon cause of frontotemporal dementia in south India, *Neurobiol. Aging*, Volume **35**, 443.e23 (2014)
- <sup>19</sup> van Abel D., Abdulhamid O., Scheper W., et al.: STOX1A induces phosphorylation of tau proteins at epitopes hyperphosphorylated in Alzheimer's disease, *Neurosci. Lett.* **528**, 104 (2012).
- <sup>20</sup> Xin-Wen Z., Xu L., Bjorkdahl C., et al.: Assessments of the accumulation severities of amyloid  $\beta$ -protein and hyperphosphorylated tau in the medial temporal cortex of kontrol and Alzheimer's disease, *Neurobiol. Dis.* **22**, 657 (2006).
- <sup>21</sup> Martin L., Latypovac X., Wilsona C. M., et al.: Tau protein kinases: Involvement in Alzheimer's disease, *Ageing Res. Rev.* **12**, 289 (2013).
- <sup>22</sup> Martin L., Latypova X., Wilson C. M., et al.: Tau protein phosphatases in Alzheimer's disease: The leading role of PP2A, *Ageing Res. Rev.* **12**, 39 (2013).
- <sup>23</sup> Jiráček R.: Stará a nová diagnostická kritéria pro Alzheimerovu chorobu v podmínkách ČR, *Neurol. pro praxi* **12**, 135 (2011).
- <sup>24</sup> Mustafa H., Elkamel A., Ibrahim G, et al.: Effect of choline and acetate substrates on bifurcation and chaotic behavior of acetylcholine neurocycle and Alzheimer's and Parkinson's disease, *Chem. Eng. Sci.* **64**, 2096 (2009).
- <sup>25</sup> Tohgi H., Abe T., Hashiguchi K., et al.: Remarkable reduction in acetylcholine concentration in the cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer type dementia, *Neurosci. Lett.* **177**, 139 (1994).
- <sup>26</sup> Watanabe T., Yamagata N., Takasaki K., et al.: Decreased ACh rease in correlated to memory impairment in Tg 2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *Brain Res.* **1249**, 222 (2009).
- <sup>27</sup> Muir J. L.: Acetylcholine, aging and Alzheimer's disease, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **56**, 687 (1997).
- <sup>28</sup> Ehrenstein G., Galdzicki Z., Lange D. G.: The choline-leakage hypothesis for the loss of acetylcholine in Alzheimer's disease, *Biophys. J.* **73**, 1276 (1997).

- <sup>29</sup> Lane R. M., He Y.: Butyrylcholinesterase genotype and gender influence Alzheimer's disease phenotype, *Alzheimer's Dementia* 9, e17 (2013).
- <sup>30</sup> Albasanz J. L., Dalphó E., Ferrer I., et al.: Impaired metabotropic glutamate receptor/phospholipase C signaling pathway in the cerebral cortex in AD and dementia with Lewy bodies correlates with stage of Alzheimer's disease-related changes, *Neurobiol. Dis.* 20, 685 (2005).
- <sup>31</sup> Walton H. S., Dodd P. R.: Glutamate–glutamine cycling in Alzheimer's disease, *Neurochem. Int.* 50, 1052 (2007).
- <sup>32</sup> Sheldon A. L., Robinson M. B.: The role of glutamate transporters in neurodegeneration disease and potential opportunities for intervention, *Neurochem. Int.* 51, 333 (2007).
- <sup>33</sup> Mota S. I., Ferreira I. L., Rego A. C.: Dysfunctional synapse in Alzheimer's disease – a focus on NMDA receptors, *Neuropharmacology* 76, 16 (2014).
- <sup>34</sup> Lawrence M. S., Smith M. A., George Perry G.: Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease, *Curr. Med. Chem.* 8, 721 (2001).
- <sup>35</sup> Ke C., Xiaoling L., Keyi X., et al.: Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 28, 771 (2004).
- <sup>36</sup> Chauhan V., Chauhan A.: Oxidative stress in Alzheimer's disease, *Pathophysiology* 13, 195 (2006).
- <sup>37</sup> Miranda S., Opazo C., Larrondo L. F., et al.: The role of oxidative stress in the toxicity induced by amyloid  $\beta$ -peptide in Alzheimer's disease, *Prog. Neurobiol.* 62, 633 (2000).
- <sup>38</sup> Quintanilla R. A., Orellana J. A., von Bernhardi R.: Understanding risk factors for Alzheimer's disease: Interplay of neuroinflammation, connexin-based communication and oxidative stress, *Arch. Med. Res.* 43, 632 (2012).
- <sup>39</sup> Skoumalová A.: Periferní markery oxidačního stresu u Alzheimerovy choroby, *Klin. Biochem. Metab.* 19, 218 (2011).
- <sup>40</sup> Funga A., Vizcaychipia M., Lloyd D., et al.: Central nervous system inflammation in disease related condition: Mechanistic prospects, *Brain Res.* 1446, 144 (2012).
- <sup>41</sup> Rubio-Perez J. M., Morillas-Ruiz J. M.: A review: Inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines, *Sci. World J.* 2012 (2012).
- <sup>42</sup> Tuppo E. E., Arias H. R.: The role of inflammation in Alzheimer's disease, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37, 289 (2005).

- <sup>43</sup> Sardi F., Fassina L., Venturini L., et al.: Alzheimer's disease, autoimmunity and inflammation. The good, the bad and the ugly, *Autoimmun. Rev.* *11*, 149 (2011).
- <sup>44</sup> Pereira Jr. A., Furlan F. A.: Astrocytes and human cognition: Modeling information, intergration and modulation of neuronal activity, *Prog. Neurobiol.* *92*, 405 (2010).
- <sup>45</sup> Salminen A., Ojala J., Kauppinen A., et al.: Inflammation in Alzheimer's disease: Amyloid  $\beta$  oligomers trigger innate immunity defence system via pattern recognition receptors, *Prog. Neurobiol.* *87*, 181 (2009).
- <sup>46</sup> Rogers J., Webster S., Lih-Fen L., et al.: Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis, *Neurobiol. Aging* *17*, 681 (1996).
- <sup>47</sup> Sorbi S., Forleo P., Tedde A., et al.: Genetic risk factors in familial Alzheimer's disease, *Mech. Ageing Dev.* *122*, 1951 (2001).
- <sup>48</sup> Guerreiro R. J., Gustafson D. R., Hardy J.: The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE, *Neurobiol. Aging* *33*, 437 (2012).
- <sup>49</sup> Cervantes M., Samaranch L., Vidal-Taboada J. M., et al.: Genetic variation in APOE cluster region and Alzheimer's disease risk, *Neurobiol. Aging* *32*, 2107e7 (2011).
- <sup>50</sup> Bettens K., Sleegers K., Van Broeckhoven C.: Genetic insight in Alzheimer's disease, *Lancet Neurol.* *12*, 92 (2013).
- <sup>51</sup> Cowburn R. F., Popescu B. O., Ankarcrona M., et al.: Presenilin mediated signal transduction, *Physiol. Behav.* *92*, 93 (2007).
- <sup>52</sup> Hashimoto-Gotoh T., Tsujimura A., Watanabe Y., et al.: A unifying model for functional difference and redundancy of presenilin-1 and -2 in cell apoptosis and differentiation, *Gene* *323*, 115 (2003).
- <sup>53</sup> Vance J. E., Hayashi H.: Formation and function of apolipoprotein E-containing lipoproteins in the nervous system, *Biochim. Biophys. Acta* *1801*, 806 (2010).
- <sup>54</sup> Schipper H. M.: Presymptomatic apolipoprotein E genotyping for Alzheimer's disease risk assesment and prevention, *Alzheimer's Dementia* *7*, e118 (2011).
- <sup>55</sup> Stratman N. C., Castle C. K., Taylor B. M., et al.: Isoform-specific interactions of human apolipoprotein E an intermediate conformation of human Alzheimer amyloid-beta peptide, *Chem. Phys. Lipids* *137*, 52 (2005).
- <sup>56</sup> Wierenga C. E., Stricker N. H., McCauley A., et al.: Increased functional brain response during word retrieval in cognitively intact older adults at genetic risk for Alzheimer's disease, *Neuroimage* *51*, 1222 (2010).

- <sup>57</sup> Bertrand P., Poirier J., Oda T., et al.: Association of apolipoprotein E genotype with brain levels of apolipoprotein E and apolipoprotein J (clusterin) in Alzheimer disease, *Mol. Brain Res.* **33**, 174 (1995).
- <sup>58</sup> Brookes A. J., Prince J. A.: Genetic association analysis: lessons from the study of Alzheimer's disease, *Mutat. Res.* **573**, 152 (2005).
- <sup>59</sup> Myhrer T.: Adverse psychological impact, glutamatergic dysfunction, and risk factors for Alzheimer's disease, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **23**, 131 (1998).
- <sup>60</sup> Alzheimer's Association: Alzheimer's Association Report, 2011 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's Dementia* **7**, 208 (2011).
- <sup>61</sup> Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers, *Biochem. Pharmacol.* (2014), dostupné z <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- <sup>62</sup> Imtiaz B., Tolppanen A.-M., Kivipelto M., et al.: Future Directions in Alzheimer's Disease From Risk Factors to Prevention, *Biochem. Pharmacol.* (2014), dostupné z <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.003>
- <sup>63</sup> Borensteina A. R., Wu Y., Mortimera J. A., et al.: Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging* **26**, 325 (2005).
- <sup>64</sup> Weinera M. W., Friedlc K. E., Pacificoc A., et al.: Military risk factors for Alzheimer's disease, *Alzheimer's Dementia* **9**, 445 (2013).
- <sup>65</sup> Ressner P.: Alzheimerova choroba – diagnostika a léčba, *Neurol. Prax.* **1**, 11 (2004).
- <sup>66</sup> Kaňovský P, Herzig R. a kolektiv: *Speciální neurologie*. Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc 2007.
- <sup>67</sup> Slíva J., Votava M.: *Farmakologie*. TRITON, Praha 2010.
- <sup>68</sup> de la Torre J. C.: Vascular risk factor detection and kontrol may prevent Alzheimer's disease, *Ageing Res. Rev.* **9**, 218 (2010).
- <sup>69</sup> Hicks D. A., Makova N. Z., Nalivaeva N. N., et al.: Characterisation of acetylcholinesterase release from neuronal cells, *Chem.-Biol. Interact.* **203**, 302 (2013).
- <sup>70</sup> Brunovský M.: Inhibitory cholinesteráz v léčbě Alzheimerovy nemoci, *Neurol. Prax.* **2**, 107 (2007).
- <sup>71</sup> Figueiró M., et al.: Inhibition of *Ptychopetalum olacoides* on acetylcholinesterase isoforms in brain of mice, *Chin. Herb. Med.* **4**, 189 (2012).

- <sup>72</sup> Das A., Dikshit M., Nath C.: Role of molecular isoforms of acetylcholinesterase in learning and memory functions, *Pharmacol., Biochem. Behav.* **81**, 89 (2005).
- <sup>73</sup> Darvesh S., LeBlanc A. M., Macdonald I. R., et al.: Butyrylcholinesterase activity in multiple sclerosis neuropathology, *Chem.-Biol. Interact.* **187**, 425 (2010).
- <sup>74</sup> Eskander M. F., Nagykerly N. G., Leung E. Y., et al.: Rivastigmine is a potent inhibitor of acetyl- and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease plaques and tangles. *Brain Res.* **1060**, 144 (2005).
- <sup>75</sup> Lincová D., Farghali H., et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*, kap 7.3. Galén, Praha 2005.
- <sup>76</sup> Doležal M., et al.: *Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém*, kap. 8. Karolinum, Praha 2013.
- <sup>77</sup> Cruz Jentoft A. J., Hernández B.: Rivastigmine as treatment for patients with mild to moderately severe Alzheimer disease under normal clinical practise conditions. The ENTERPRISE study. *Neurología* **29**, 1 (2014).
- <sup>78</sup> Doraiswamy P. M., Krishnan K. R. R., Anand R., et al.: Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease. Does early initiation of therapy offer sustained benefits?, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **26**, 705 (2002).
- <sup>79</sup> Reñé R, Ricart J, Hernández B, en representación de los investigadores del Estudio Experience: Experiencia de uso y satisfacción con rivastigmina transdérmica en cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada previamente tratados con rivastigmina oral a dosis altas, *Neurología* (2014). dostupné z <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.02.012>
- <sup>80</sup> Jiráček R., Sliva J.: Donepezilum, *Remedia* **14**, 464 (2004).
- <sup>81</sup> Donepezil inhibits the amyloid-beta oligomer-induced microglial activation in vitro and in vivo, *Neurotoxicology* **40**, 23 (2014).
- <sup>82</sup> Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor againsts Alzheimer's dementia, promotes angiogenesis in an ischemic hindlimb model, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **48**, 680 (2010).
- <sup>83</sup> Krejčová G., Ševelová L.: Současné poznatky o galantaminu, reverzibilním inhibitoru acetylcholinesterázy, *Vojen. Zdrav. Listy* **72**, 37 (2003).
- <sup>84</sup> Cibičková L., Palička V.: Galatamin v terapii Alzheimerovy demence, *Čes. Ger. Rev.* **3**, 29 (2005).
- <sup>85</sup> Bullock R.: Alzheimerova nemoc. Pokroky v léčbě a racionálním předepisování u častých a důležitých stavů, *Čes. Ger. Rev.* **2**, 7 (2004).

- <sup>86</sup> Brunovský M.: Inhibitory cholinesteráz v léčbě Alzheimerovy nemoci, *Neurol. Prax.* 2, 107 (2007).
- <sup>87</sup> Domingues E., Ting-Yu C., Chih-Ping C., et al.: Management of moderate to severe Alzheimer's disease: Focus on memantine, *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 50, 415 (2011).
- <sup>88</sup> Švestka J.: Memantin – necholinergní alternativa léčby Alzheimerovy choroby a vaskulární demence, *Psychiatria Pre Prax* 3, 154 (2004).
- <sup>89</sup> Petrovič M., Sedláček M., Horák M., et al.: Neurofarmakologická podstate působení memantinu v léčbě Alzheimerovy demence, *Klin. Farmakol. Farm.* 18, 81 (2004).
- <sup>90</sup> Gonzalez-Sarrias A., Larrosa M., Garcia-Conesa M. T., et al.: Nutraceuticals for older people: Facts, fictions and gaps in knowledge, *Maturitas* 75, 313 (2013).
- <sup>91</sup> Carrasco-Gallardo C., Farías G.A., Fuentes P., et al.: Can Nutraceuticals Prevent Alzheimer's Disease? Potential Therapeutic Role of a Formulation Containing Shilajit and Complex B Vitamins, *Arch. Med. Res.* 43, 699 (2012).
- <sup>92</sup> Opletal L.: *Přírodní látky a jejich biologická aktivita. Svazek 1, Nutraceutika: Primární metabolismy a látky obsažené ve strukturovaných biologických systémech.* Karolinum, Praha 2011.
- <sup>93</sup> Ravi Subbiah M. T.: Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine, *Transl. Res.* 149, 55 (2007).
- <sup>94</sup> Cornelli U.: Antioxidant use in nutraceuticals, *Clinics in Dermatology* 27, 175 (2009).
- <sup>95</sup> Lee J., Koon N., Min D. B.: Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 3, 21 (2004).
- <sup>96</sup> Piňhová P.: Může podávání vitaminových přípravků pomoci v léčbě diabetes mellitus? *Med. praxi* 10, 163 (2013).
- <sup>97</sup> Hlúpik P.: Vitamin C – esenciální mikronutrient, *Interní medicína pro praxi* 4, 161 (2002).
- <sup>98</sup> Butterfield D. A., Castegna A., Pocernich C. B., et al.: Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer's disease, *J. Nutr. Biochem.* 13, 444 (2002).
- <sup>99</sup> Parletta N., Milte C. M., Meyer B. J.: Nutritional modulation of cognitive function and mental health, *J. Nutr. Biochem.* 24, 725 (2013).
- <sup>100</sup> Copp R. P., Wisniewski T., Hentati F., et al.: Localization of  $\alpha$ -tocopherol transfer protein in the brains of patients with ataxia with vitamin E deficiency and other oxidative stress related neurodegenerative disorders, *Brain Res.* 822, 80 (1999).

- <sup>101</sup> Mangialaschea F., Xua W., Kivipelto M., et al.: Tocopherols and tocotrienols plasma levels are associated with cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* 33, 2282 (2012).
- <sup>102</sup> Williamson K. S., Gabbita S. P., Mou S., et al.: The nitration product 5-nitro- $\gamma$ -tocopherol in the Alzheimer brain, *Nitric Oxide* 6, 221 (2002).
- <sup>103</sup> Saldeen K., Saldeen T.: Importance of tocopherols beyond  $\alpha$ -tocopherol: evidence from animal and human studies, *Nutr. Res.* 25, 877 (2005).
- <sup>104</sup> Sen C. K., Khanna S., Roy S.: Tocotrienols in health and disease: The other half of the natural vitamin E family, *Mol. Aspects Med.* 28, 692 (2007).
- <sup>105</sup> Yoshida Y., Saito Y., Jones L. S., et al.: Chemical reactivities and physical effects in comparison between tocopherols and tocotrienols: Physiological significance and prospects as antioxidants, *J. Biosci. Bioeng.* 104, 439 (2007).
- <sup>106</sup> Sen C. K., Khanna S., Roy S.: Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols, *Life sciences* 78, 2088 (2006).
- <sup>107</sup> Lane M. A., Bailey S. J.: Role of retinoid signalling in the adult brain, *Prog. Neurobiol.* 75, 275 (2005).
- <sup>108</sup> Rao A. V., Rao L. G.: Carotenoids and human health, *Pharmacol. Res.* 55, 207 (2007).
- <sup>109</sup> Shearer K. D., Stoney P. N., Morgan P. J., et al.: A vitamin for brain, *Trends Neurosci.* 35, 733 (2012).
- <sup>110</sup> Obulesu M., Dowlathabad M. R., Bramhachari P. V.: Carotenoids and Alzheimer's disease: An insight into therapeutic role of retinoids in animal models, *Neurochem. Int.* 59, 535 (2011).
- <sup>111</sup> di Salvo M. L., Constestabile R., Safo M. K.: Vitamin B<sub>6</sub> salvage enzymes. Mechanism, structure and regulation, *Biochim. Biophys. Acta* 1814, 1597 (2011).
- <sup>112</sup> Hashim A., Wang L., Juneja K., et al.: Vitamin B<sub>6</sub>s inhibit oxidative stress caused by Alzheimer's disease-related Cu<sup>II</sup>- $\beta$ -amyloid complexes-cooperative action of phosphomoiety, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 6430 (2011).
- <sup>113</sup> Yu S., Chien-Jung L., Kuo-Ling C., et al.: Efficacy of multivitamin supplementation containing vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> and folic acid as adjunctive treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: 26 week, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Taiwanese patients, *Clin. Ther.* 29, 2204 (2007).
- <sup>114</sup> Koucký M.: Patologie kyseliny listové a těhotenství, *Prakt. Lékaren.* 7, 166 (2011).

- <sup>115</sup> Das U. N.: Folic acid and polyunsaturated fatty acids improve cognitive function and prevent depression, dementia, and Alzheimer's disease – But how and why?, *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty* 78, 11 (2008).
- <sup>116</sup> Reynolds E.: Vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, and the nervous system, *Lancet Neurol.* 5, 949 (2006).
- <sup>117</sup> Herrmann W., Geisel J.: Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status, *Clin. Chim. Acta* 326, 47 (2002).
- <sup>118</sup> Romano M. M., Biagioni F., Carrizo A., et al.: Effects of vitamin B12 on the corneal nerve regeneration in rats, *Exp. Eye Res.* 120, 109 (2014).
- <sup>119</sup> Corrada M. M., Kawas C. H., Hallfrisch J., et al.: Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: The Baltimore longitudinal study of Aging., *Alzheimer Dementia* 1, 11 (2005).
- <sup>120</sup> Aisen P. S., Schneider L. S., Sano M., et al.: High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: A randomized controlled trial., *JAMA* 300, 1774 (2008).
- <sup>121</sup> Flicker L., Martins R. N., Thomas J., et al.: B-vitamins reduce plasma levels of beta amyloid, *Neurobiol. Aging* 29, 303 (2008).
- <sup>122</sup> Domínguez R. O., Marschoff E. R., Guareshi E. M., et al.: Homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folate in Alzheimer's and vascular dementias: The paradoxical effect of the superimposed type II. mellitus condition., *Clin. Chim. Acta* 359, 163 (2005).
- <sup>123</sup> Zhuo J. M., Praticó D.: Acceleration of brain amyloidosis in an Alzheimer's disease mouse model by a folate, vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>-deficient diet, *Exp. Gerontol.* 45, 195 (2010).
- <sup>124</sup> Balk E. M., Raman G., Tatsioni A., et al.: Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folic acid supplementation and cognitive function, *Arch. Intern. Med.* 167, 21 (2007).
- <sup>125</sup> Dong-Young C., Young-Jung L., Jin T. H., et al.: Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease, *Brain Res. Bull.* 87, 144 (2012).
- <sup>126</sup> Jayasena T., Poljak A., G. Smythe G., et al.: The role of polyphenols in the modulation of sirtuins and other pathways involved in Alzheimer's disease, *Ageing Res. Rev.* 12, 867 (2013).
- <sup>127</sup> Ebrahimi A., Schluesener H.: Natural polyphenols againts neurogedenerative disorders: Potentials and pittfalls., *Ageing Res. Rev.* 11, 329 (2012).



- <sup>128</sup> Williams R. J., Spencer J. P. E.: Flavonoids, cognition, and dementia: Actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease, *Free Radicals Biol. Med.* *52*, 35 (2012).
- <sup>129</sup> Ono K., Hasegawa K., Naiki H., et al.: Anti-amyloidogenic activity of tannic acid and its activity to destabilize Alzheimer's  $\beta$ -amyloid fibrils in vitro, *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* *1690*, 193 (2004).
- <sup>130</sup> Hirohata M., Ono K., Takasaki J., et al.: Anti-amyloidogenic effects of soybean isoflavones in vitro: Fluorescence spectroscopy demonstrating direct binding to  $A\beta$  monomers, oligomers and fibrils, *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* *1822*, 1316 (2012).
- <sup>131</sup> Shimmyo Y., Kihara T., Akaike A., et al.: Flavonols and flavones as BACE-1 inhibitors: Structure–activity relationship in cell-free, cell-based and in silico studies reveal novel pharmacophore features, *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* Volume *1780*, 819 (2008).
- <sup>132</sup> Namal Senanayake S. P. J.: Green tea extract: Chemistry, antioxidant properties and food applications – A review., *J. Funct. Foods* *5*, 1529 (2013).
- <sup>133</sup> Weinreb O., Amit T., Youdim M. B. H.: A novel approach of proteomics and transcriptomics to study the mechanism of action of the antioxidant–iron chelator green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate, *Free Radicals Biol. Med.* *43*, 546 (2007).
- <sup>134</sup> Weinreb O., Mandel S., Amit T., et al.: Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases, *J. Nutr. Biochem.* *15*, 506 (2004).
- <sup>135</sup> Andrade J. P., Assunção M.: Protective effects of chronic green tea consumption on age-related neurodegeneration, *Curr. Pharm. Des.* *18*, 4 (2012).
- <sup>136</sup> Mandel S. A., Amit T., Weinreb O., et al.: Understanding the broad-spectrum neuroprotective action profile of green tea polyphenols in aging and neurodegenerative diseases, *J. Alzheimers Dis.* *25*, 187 (2011).
- <sup>137</sup> Renno W. M., Al-Maghrebi M., AlShammari A., et al.: (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates peripheral nerve degeneration in rat sciatic nerve crush injury, *Neurochem. Int.* *61*, 221 (2013).
- <sup>138</sup> Kasiotis K. M., Pratsinis H., Kletsas D., et al.: Resveratrol and related stilbenes: Their anti-aging and anti-angiogenic properties, *Food Chem. Toxicol.* *61*, 112 (2013).
- <sup>139</sup> Carrizzo A., Forte M., Damato A., et al.: Antioxidant effects of resveratrol in cardiovascular, cerebral and metabolic diseases, *Food Chem. Toxicol.* *61*, 215 (2013).

- <sup>140</sup> Espín J. C., García-Conesa M. T., Tomás-Barberán F. A.: Nutraceuticals: Facts and fiction, *Phytochemistry* 68, 2986 (2007).
- <sup>141</sup> Frombaum M., Le Clanche S., Bonnefont-Rousselot D., et al.: Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and <sup>•</sup>NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases, *Biochimie* 94, 269 (2012).
- <sup>142</sup> Ak R., Gülçin Í.: Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin, *Chem.-Biol. Interact.* 174, 27 (2008).
- <sup>143</sup> Rahman I., Biswas S. K., Kirkham P. A.: Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols, *Biochem. Pharmacol.* 72, 1439 (2006).
- <sup>144</sup> Mancuso C., Siciliano R., Barone E., et al.: Natural substances and Alzheimer's disease: From preclinical studies to evidence based medicine, *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* 1822, 616 (2012).
- <sup>145</sup> Khalil O. A. K., Mascarenhas de Faria Oliveira O. M., Velloso J. C. R., et al.: Curcumin antifungal and antioxidant activities are increased in presence of ascorbic acid, *Food Chem.* 133, 1001 (2012).
- <sup>146</sup> Villaflores O. B., Ying-Ju C., Chih-Ping C., et al.: Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents, *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 51, 515 (2012).
- <sup>147</sup> Liu Y., Nair M. G.: Curcuma longa and Curcuma mangga leaves exhibit functional food property, *Food Chem.* 133, 634 (2012).
- <sup>148</sup> Srivastava R. M., Singh S., Dubey S. K., et al.: Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin, *Int. Immunopharmacol.* 11, 331 (2011).
- <sup>149</sup> Li H., Deng Z., Zhu H., et al.: Highly pigmented vegetables: Anthocyanin compositions and their role in antioxidant activities, *Food Res. Int.* 46, 250 (2012).
- <sup>150</sup> Fernandes I., Faria A., Calhau C., et al.: Bioavailability of anthocyanins and derivatives, *J. Funct. Foods*, (2013), dostupné z <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2013.05.010>.
- <sup>151</sup> Norberto S., Silva S., Meireles M., et al.: Blueberry anthocyanins in health promotion: A metabolic overview, *J. Funct. Foods* 5, 1518 (2013).
- <sup>152</sup> Gutierrez J. M., Carvalho F. B., Schetinger M. R. C., et al.: Anthocyanins restore behavioral and biochemical changes caused by streptozotocin-induced sporadic dementia of Alzheimer's type, *Life Sci.* 96, 7 (2014).
- <sup>153</sup> Ramassamy C.: Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets, *Eur. J. Pharmacol.* 545, 51 (2006).

- <sup>154</sup> Papandreou M. A., Dimakopoulou A., Linardaki Z. I., et al.: Effect of a polyphenol-rich wild blueberry extract on cognitive performance of mice, brain antioxidant markers and acetylcholinesterase activity, *Behav. Brain Res.* *198*, 352 (2009).
- <sup>155</sup> Krikorian R., Shidler M. D., Nash T. A., et al.: Blueberry supplementation improves memory in older adults, *J. Agric. Food. Chem.* *58*, 3996 (2010).
- <sup>156</sup> Essa M. M., Vijayan R. K., Castellano-Gonzalez G., et al.: Neuroprotective effect of natural products against Alzheimer's disease, *Neurochem. Res.* *37*, 1829 (2012).
- <sup>157</sup> Ping-Hsiao S., Yin-Ching C., Jiunn-Wang L., et al.: Antioxidant and cognitive promotion effects of anthocyanin-rich mulberry (*Morus atropurpurea* L.) on senescence-accelerated mice and prevention of Alzheimer's disease, *J. Nutr. Biochem.* *21*, 598 (2010).
- <sup>158</sup> D'Andrea G. Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications?, *Fitoterapia* *81*, 724 (2010).
- <sup>159</sup> Packer L., Rimbach G., Virgili F.: Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*pinus maritima*) bark, pycnogenol, *Free Radical Biol. Med.* *27*, 704 (1999).
- <sup>160</sup> Peng Q. L., Buz'Zard A. R., Lau B. H. S.: Pycnogenol® protects neurons from amyloid- $\beta$  peptide-induced apoptosis, *Mol. Brain Res.* *104*, 55 (2002).
- <sup>161</sup> Scheff S. W., Ansari M. A., Roberts K. N.: Neuroprotective effect of Pycnogenol® following traumatic brain injury, *Exp. Neurol.* *239*, 183 (2013).
- <sup>162</sup> Khan M. M., Kempuraj D., Thangavel R., et al.: Protection of MPTP-induced neuroinflammation and neurodegeneration by Pycnogenol, *Neurochem. Int.* *62*, 379 (2013).
- <sup>163</sup> Justino G. C., Santos M. R., Canário S., et al.: Plasma quercetin metabolites: structure-antioxidant activity relationships, *Arch. Biochem. Biophys.* *432*, 109 (2004).
- <sup>164</sup> Russo M., Spagnuolo C., Tedesco I., et al.: The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies, *Biochem. Pharmacol.* *83*, 6 (2012).
- <sup>165</sup> Ansari M. A., Abdul H. M., Joshi G., et al.: Protective effect of quercetin in primary neurons against A $\beta$ (1-42): relevance to Alzheimer's disease, *J. Nutr. Biochem.* *20*, 269 (2009).
- <sup>166</sup> Patir H., Sarada S. K. S., Singh S., et al.: Quercetin as a prophylactic measure against high altitude cerebral edema, *Free Radical Biol. Med.* *53*, 659 (2012).
- <sup>167</sup> Choi E. J., Kew-Mahn C., Lee B. H.: Anti- and prooxidant effects of chronic quercetin administration in rats, *Eur. J. Pharmacol.* *482*, 281 (2003).

- <sup>168</sup> Huebbe P., Wagner A. E., Boesch-Saadatmandi C., et al.: Effect of dietary quercetin on brain quercetin levels and the expression of antioxidant and Alzheimer's disease relevant genes in mice, *Pharmacol. Res.* *61*, 242 (2010).
- <sup>169</sup> Karol Trejbal: Prakticke využitie suplementacie  $\Omega$ -3 PUFA vo vnútornom lekarstve, *Via practica* *9*, 92 (2012)
- <sup>170</sup> Wilhelm Z.: Mastné kyseliny  $\Omega$ -3; od teorie po klinickou praxi, *Med. praxi* *10*, 72 (2013).
- <sup>171</sup> Chiu C. C., Su K. P., Cheng T. C., et al.: The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A preliminary randomized double-blind placebo-controlled study, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* *32*, 1538 (2008).
- <sup>172</sup> Luchtman D. W., Song C.: Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from childhood to old age: Findings from animal and clinical studies, *Neuropharmacology* *64*, 550 (2013).
- <sup>173</sup> Raboch J.: Kognitivní funkce, stárnutí a stravovací návyky, *Čes. a Slov. Psychiat.* *106*, 81 (2010).
- <sup>174</sup> Cunnane S. C., Chouinard-Watkins R., Castellano C. A., et al.: Docosahexaenoic acid homeostasis, brain aging and Alzheimer's disease: Can we reconcile the evidence?, *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids* *88*, 61 (2013).
- <sup>175</sup> Cole G. M., Ma Q.-L., Frautschy S. A.: Omega-3 fatty acids and dementia, *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids* *81*, 213 (2009).
- <sup>176</sup> Mazereeuw G., Lanctôt K. L., Chau S. A., et al.: Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis, *Neurobiol. Aging* *33*, 1482e17 (2012).
- <sup>177</sup> Nakajima S., Ohsawa I., Nagata K., et al.: Oral supplementation with melon superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences in the brain and prevents stress-induced impairment of spatial memory, *Behav. Brain Res.* *200*, 15 (2009).
- <sup>178</sup> Bafana A., Dutt S., Kumar A., et al.: The basic and applied aspects of superoxide dismutase, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* *88*, 129 (2011).
- <sup>179</sup> <http://www.plthealth.com/products/glisodin>, staženo 6. 3. 2014
- <sup>180</sup> Houghton C. A., Steels E. L., Fassett R. G., et al.: Effects of a gliadin-combined plant superoxide dismutase extract on self-perceived fatigue in women aged 50–65 years, *Phytomedicine* *18*, 521 (2011).

- <sup>181</sup> Bentinger M., Tekle M., Dallner G.: Coenzyme Q – Biosynthesis and functions, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *396*, 74 (2010).
- <sup>182</sup> Rauchová H., Vokurková M.: Současný pohled na koenzym Q, *Chem. Listy* *103*, 32 (2009).
- <sup>183</sup> Lenaz G., Fato R., Formiggini G., et al.: The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport, *Mitochondrion* *7*, S8 (2007).
- <sup>184</sup> Galpern W. R., Cudkowicz M. E.: Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging, *Mitochondrion* *7*, S146 (2007).
- <sup>185</sup> A. Carpentieri A., de Barboza G. D., Areco V., et al.: New perspectives in melatonin uses, *Pharmacol. Res.* *65*, 437 (2012).
- <sup>186</sup> Matsubara E., Shoji M., Murakami T., et al.: Alzheimer's disease and melatonin, *Int. Congr. Ser.* *1252*, 395 (2003).
- <sup>187</sup> Pohanka M.: Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders: implication and counteracting of melatonin, *J. Appl. Biomed.* *9*, 185 (2011).
- <sup>188</sup> Pandi-Perumal S. R., Trakht I., Srinivasan V., et al.: Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways, *Prog. Neurobiol.* *85*, 335 (2008).
- <sup>189</sup> Skene D. J., Swaab D. F.: Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease, *Exp. Gerontol.* *38*, 199 (2003).
- <sup>190</sup> Cardinali D. P., Pagano E. S., Scacchi Bernasconi P. A., et al.: Melatonin and mitochondrial dysfunction in the central nervous system, *Horm. Behav.* *63*, 322 (2013).
- <sup>191</sup> Ionov M., Burchell V., Kjaert B., et al.: Mechanism of neuroprotection of melatonin against beta-amyloid toxicity, *Neuroscience* *180*, 229 (2011).
- <sup>192</sup> Deponte M.: Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes, *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* *1830*, 3217 (2013).
- <sup>193</sup> Johnson W. M., Wilson-Delfosse A. L., Mielal J. J.: Dysregulation of Glutathione Homeostasis in Neurodegenerative Diseases, *Nutrients* *4*, 1399 (2012).
- <sup>194</sup> Lu S. C.: Regulation of glutathione synthesis, *Mol. Aspects Med.* *30*, 42 (2009).
- <sup>195</sup> <http://www.essentialgsh.com>, staženo dne 27.2.2014
- <sup>196</sup> Hipkiss A. R.: Carnosine, a protective, anti-ageing peptide?, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* *30*, 863 (1998).

- <sup>197</sup> Hipkiss A. R: Energy metabolism, proteotoxic stress and age-related dysfunction – Protection by carnosine, *Mol. Aspects Med.* 32, 267 (2011).
- <sup>198</sup> Hipkiss A. R.: On the enigma of carnosine's anti-ageing actions, *Exp. Gerontol.* 44, 237 (2009).
- <sup>199</sup> Usui T., Kubo Y., Akanuma S., et al.:  $\beta$ -Alanine and l-histidine transport across the inner blood-retinal barrier: Potential involvement in l-carnosine supply, *Exp. Eye Res.* 113, 135 (2013).
- <sup>200</sup> Bellia F., Vecchio G., Cuzzocrea S., et al.: Neuroprotective features of carnosine in oxidative driven diseases, *Mol. Aspects Med.* 32, 258 (2011).
- <sup>201</sup> Kostiuk P.: Nootropika a kognitiva v graviditě a laktaci, *FarmiNews* 3, 13 (2011).
- <sup>202</sup> <http://www1.lf1.cuni.cz/~zfishar/bp/1.5.old.htm>, staženo dne 8.3.2014
- <sup>203</sup> Fernandes G. D., Alberici R. M., Pereira G. G., et al.: Direct characterization of commercial lecithins by easy ambient sonic-spray ionization mass spectrometry, *Food Chem.* 135, 1855 (2012).
- <sup>204</sup> Nishizaki T., Kanno T., Gotoh A.: DL-/PO-phosphatidylcholine may shed light on the treatment of Alzheimer dementia, *Personalized Medicine Universe* 2, 12 (2013).
- <sup>205</sup> Whiley L., Sen A., Heaton J., et al.: Evidence of altered phosphatidylcholine metabolism in Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging* 35, 271 (2014).
- <sup>206</sup> Izaki Y., Hashimoto M., Arita J.: Enhancement by 1-oleoyl-2-docosahexaenoyl phosphatidylcholine of long-term potentiation in the rat hippocampal CA1 region, *Neurosci. Lett.* 260, 146 (1999).
- <sup>207</sup> Hou W.-Y., Long D.-X., Wang H.-P., et al.: The homeostasis of phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine was not disrupted during tri-o-cresyl phosphate-induced delayed neurotoxicity in hens, *Toxicology* 252, 56 (2008).
- <sup>208</sup> Castilho J. C., Perry J. C., Andreatini R., et al.: Phosphatidylserine: an antidepressive or a cognitive enhancer?, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 28, 731 (2004).
- <sup>209</sup> Wells A. J., Hoffman J. R., Gonzalez A. M., et al.: Phosphatidylserine and caffeine attenuate postexercise mood disturbance and perception of fatigue in humans, *Nutr. Res.* 33, 464 (2013).
- <sup>210</sup> National Research Council: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. The National Academies Press, Washington 1998.

- <sup>211</sup> Wozniak J. R., Fuglestad A. J., Eckerle J. K., et al.: Choline supplementation in children with fetal alcohol spectrum disorders has high feasibility and tolerability, *Nutr. Res.* **33**, 897 (2013).
- <sup>212</sup> Ross A. B., Zangger A., Guiraud S. P.: Cereal foods are the major source of betaine in the Western diet – Analysis of betaine and free choline in cereal foods and updated assessments of betaine intake, *Food Chem.* **145**, 859 (2014).
- <sup>213</sup> <http://www.powersupplements.com/energy.pdf>, staženo 8. 3. 2014
- <sup>214</sup> Malanga G., Aguiar M. B., Martinez H. D., et al.: New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger, *Drug. Metab. Lett.* **6**, 54 (2012).
- <sup>215</sup> Weiss G. B.: Metabolism and actions of cdp-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline, *Life Sci.* **56**, 637 (1995).
- <sup>216</sup> Jambou R., El-Assaad F., Combes V., et al.: Citicoline (CDP-choline): What role in the treatment of complications of infectious diseases, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **41**, 1467 (2009).
- <sup>217</sup> Arenth P. M., Russell K. C., Ricker J. H., et al.: CDP-Choline as a Biological Supplement During Neurorecovery: A Focused Review, *PM. R.* **3**, S123 (2011).
- <sup>218</sup> Knapp S., Wurtman R. J.: Enhancement of free fatty acid incorporation into phospholipids by choline plus cytidine, *Brain Res.* **822**, 52 (1999).
- <sup>219</sup> Aniruddha T. J., Pillai S., Devi B. I., et al.: Role of citicoline in the management of mild head injury, *Indian J. Neurotrauma* **6**, 49 (2009).
- <sup>220</sup> Özay R., Bekar A., Kocaeli H., et al.: Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats, *Surgi. Neurol.* **68**, 615 (2007).
- <sup>221</sup> Koolman J., Röhm K.-H.: *Barevný atlas biochemie, překlad 4. vydání*: Benda V., Vejražka M.; Grada Publishing, Praha 2012.
- <sup>222</sup> Song J., Xu H., Liu F., et al.: Tea and cognitive health in late life: current evidence and future directions, *J. Nutrition, Health Aging* **16**, 31 (2012).
- <sup>223</sup> Di X., Yan J., Zhao Y., et al.: L-theanine protects the APP (Swedish mutation) transgenic SH-SY5Y cell against glutamate-induced excitotoxicity via inhibition of the NMDA receptor pathway, *Neuroscience* **168**, 778 (2010).
- <sup>224</sup> Kakuda T: Neuroprotective effects of theanine and its preventive effects on cognitive dysfunction, *Pharmacol. Res.* **64**, 162 (2011).

- <sup>225</sup> Tamano H., Fukura K., Suzuki M, et al.: Preventive effect of theanine intake on stress-induced impairments of hippocampal long-term potentiation and recognition memory, *Brain Res. Bull.* *95*, 1 (2013).
- <sup>226</sup> Tian X., Sun L., Gou L., et al.: Protective effect of l-theanine on chronic restraint stress-induced cognitive impairments in mice, *Brain Res.* *1503*, 24 (2013).
- <sup>227</sup> Kim T. I., Lee Y. K., Park S. G., et al.: l-Theanine, an amino acid in green tea, attenuates  $\beta$ -amyloid-induced cognitive dysfunction and neurotoxicity: Reduction in oxidative damage and inactivation of ERK/p38 kinase and NF- $\kappa$ B pathways, *Free Radic. Biol. Med.* *47*, 1601 (2009).
- <sup>228</sup> Fu A.-L., Dong Z.-H., Sun M.-J.: Protective effect of N-acetyl-l-cysteine on amyloid  $\beta$ -peptide-induced learning and memory deficits in mice, *Brain Res.* *1109*, 201 (2006).
- <sup>229</sup> Rushworth G. F., Megson I. L.: Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: The need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits, *Pharmacol. Ther.* *141*, 150 (2014).
- <sup>230</sup> Samuni Y., Goldstein S., Dean O. M., et al.: The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine, *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* *1830*, 4117 (2013).
- <sup>231</sup> Unnithan A. S., Jiang Y., Rumble J. L., et al.: N-Acetyl cysteine prevents synergistic, severe toxicity from two hits of oxidative stress, *Neurosci. Lett.* *560*, 71 (2014).
- <sup>232</sup> Berk M., Malhi G. S., Gray L. J., et al.: The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry, *Trends Pharmacol. Sci.* *34*, 167 (2013).
- <sup>233</sup> Reynolds J., Hamill R. D., Ellithorpe R., et al.: Retarding cognitive decline with science-based nutraceuticals, *JANA* *11*, 19 (2008).
- <sup>234</sup> Jones L. L., McDonald D. A., Borum P. R.: Acylcarnitines: Role in brain, *Prog. Lipid Res.* *49*, 61 (2010).
- <sup>235</sup> Malaguarnera M., Gargante M. P., Cristaldi E., et al.: Acetyl l-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue, *Arch. Gerontol. Geriatr.* *48*, 181 (2008).
- <sup>236</sup> Epis R., Marcello E., Gardoni F., et al.: Modulatory effect of acetyl-l-carnitine on amyloid precursor protein metabolism in hippocampal neurons, *Eur. J. Pharmacol.* *597*, 51 (2008).
- <sup>237</sup> Sharman E. H., Vaziri N. D., Ni Z., et al.: Reversal of biochemical and behavioral parameters of brain aging by melatonin and acetyl l-carnitine, *Brain Res.* *957*, 223 (2002).
- <sup>238</sup> Ma T., Gong K., Yan Y., et al.: Huperzine A promotes hippocampal neurogenesis in vitro and in vivo, *Brain Res.* *1506*, 35 (2013).



- <sup>239</sup> Zhang H. Y., Zheng C. Y., Yan H., et al.: Potential therapeutic targets of huperzine A for Alzheimer's disease and vascular dementia, *Chem.-Biol. Interact.* **175**, 396 (2008).
- <sup>240</sup> Martin J., Kršková Z., Dušek J.: Huperzin A a jiné přírodní látky v léčbě Alzheimerovy choroby, *Prakt. Lékař.* **1**, 103 (2011).
- <sup>241</sup> Zangara A.: The psychopharmacology of huperzine A: an alkaloid with cognitive enhancing and neuroprotective properties of interest in the treatment of Alzheimer's disease, *Pharmacol., Biochem. Behav.* **75**, 675 (2003).
- <sup>242</sup> Ha G. T., Wong R. K., Zhang Y.: Huperzine A as Potential Treatment of Alzheimer's Disease: An Assessment on Chemistry, Pharmacology, and Clinical Studies, *Chem. Biodiversity* **8**, 1189 (2011).
- <sup>243</sup> Gao X., Zheng C. Y., Yang L., et al.: Huperzine A protects isolated rat brain mitochondria against  $\beta$ -amyloid peptide, *Free Radicals Biol. Med.* **46**, 1454 (2009).
- <sup>244</sup> Drtinová L., Pohanka M.: Možnosti využití huperzinu A v léčbě Alzheimerovy nemoci, *Chem. Listy* **107**, 12 (2013).
- <sup>245</sup> Gao X., Zheng C. Y., Yang L., et al.: Huperzine A protects isolated rat brain mitochondria against beta-amyloid peptide, *Free Radic. Biol. Med.* **11**, 1454 (2009).
- <sup>246</sup> van Dongen M., van Rossum E., Kessels A., et al.: Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial, *J. Clin. Epidemiol.* **56**, 367 (2003).
- <sup>247</sup> Pereira E., Barros L., Ferreira I. C. F. R.: Chemical characterization of Ginkgo biloba L. and antioxidant properties of its extracts and dietary supplements, *Ind. Crops Prod.* **51**, 244 (2013).
- <sup>248</sup> Schulz V.: Ginkgo extract or cholinesterase inhibitors in patients with dementia: What clinical trials and guidelines fail to consider, *Phytomedicine* **10**, 74 (2003).
- <sup>249</sup> Nakanishi K.: Terpene trilactones from Ginkgo biloba: From ancient times to the 21st century, *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 4987 (2005).
- <sup>250</sup> Satoh H., Nishida S.: Electropharmacological actions of Ginkgo biloba extract on vascular smooth and heart muscles, *Clin. Chim. Acta* **342**, 13 (2004).
- <sup>251</sup> Colciaghi F., Borroni B., Zimmermann M., et al.: Amyloid precursor protein metabolism is regulated toward alpha-secretase pathway by Ginkgo biloba extracts, *Neurobiol. Dis.* **16**, 454 (2004).
- <sup>252</sup> Stanko P.: Ginkgo biloba a jeho súčasná pozícia z pohľadu farmakoterapie, *Ambulantná terapia* **7**, 34 (2009).

- <sup>253</sup> Nabi N. U., Neeraj K., Ravi K., et al.: Natural Remedies for Improving Learning and Memory-Review, *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.* **3**, 161 (2013).
- <sup>254</sup> Rao R. V., Descamps O., John V., et al.: Ayurvedic medicinal plants for Alzheimer's disease: a review, *Alzheimers Res. Ther.* **4**, 22 (2012).
- <sup>255</sup> Uabundit N., Wattanathorn J., Mucimapura S., et al.: Cognitive enhancement and neuroprotective effects of *Bacopa monnieri* in Alzheimer's disease model, *J. Ethnopharmacol.* **127**, 26 (2010).
- <sup>256</sup> Kongkeaw C., Dilokthornsakul P., Thanarangsarit P., et al.: Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of *Bacopa monnieri* extract, *J. Ethnopharmacol.* **151**, 528 (2014).
- <sup>257</sup> Kim H. G., Yoo S. R., Park H. J., et al.: Antioxidant effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer in healthy subjects: A randomized, placebo-controlled clinical trial, *Food Chem. Toxicol.* **49**, 2229 (2011).
- <sup>258</sup> Park J. S., Park E. M., Kim D. H., et al.: Anti-inflammatory mechanism of ginseng saponins in activated microglia, *J. Neuroimmunol.* **209**, 40 (2009).
- <sup>259</sup> Ernst E.: *Panax ginseng*: An overview of the clinical evidence, *J. Ginseng. Res* **34**, 259 (2010).
- <sup>260</sup> *Ottův průvodce přírodou LÉČIVÉ ROSTLINY*. Ottovo nakladatelství, Praha 2010.
- <sup>261</sup> Karpagam V., Sathishkumar N., Sathiyamoorthy S., et al.: Identification of BACE1 inhibitors from *Panax ginseng* saponins—An Insilco approach, *Comput. Biol. Med.* **43**, 1037 (2013).
- <sup>262</sup> Meyer C. A.: Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng*, *Acta Pharmacol. Sin.* **29**, 1109 (2008).
- <sup>263</sup> Panossian A., Wikman G., Sarris J.: *Rosenroot (Rhodiola rosea)*: Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy, *Phytomedicine* **17**, 481 (2010).
- <sup>264</sup> Wang H., Zhou G., Gao X., et al.: Acetylcholinesterase inhibitory-active components of *Rhodiola rosea* L., *Food Chemistry* **105**, 24 (2007).
- <sup>265</sup> Hung S. K., Perry R., Ernst E.: The effectiveness and efficacy of *Rhodiola rosea* L.: A systematic review of randomized clinical trials, *Phytomedicine* **18**, 235 (2011).
- <sup>266</sup> Valíček P., Horák V.: *Rozchodnice růžová*, *Remedia* **6**, 227 (1996).

- <sup>267</sup> Brown R. P., Gerbarg P. L., Ramazanov Z.: *Rhodiola rosea* a phytomedicinal overview, *HerbalGram* 56, 40 (2002).
- <sup>268</sup> Li Q. Y., Wang H. M., Wang Z. Q., et al.: Salidroside attenuates hypoxia-induced abnormal processing of amyloid precursor protein by decreasing BACE1 expression in SH-SY5Y cells, *Neurosci. Lett.* 481, 154 (2010).
- <sup>269</sup> Ndagijimana A., Wang X., Pan G., et al.: A review on indole alkaloids isolated from *Uncaria rhynchophylla* and their pharmacological studies, *Fitoterapia* 86, 35 (2013).
- <sup>270</sup> Heitzman M. E., Neto C. C., Winiarz E., et al.: Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae), *Phytochemistry* 66, 5 (2005).
- <sup>271</sup> Wu T. Y., Chen C. P., Jinn T. R.: Traditional Chinese medicines and Alzheimer's disease, *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 50, 131 (2011).
- <sup>272</sup> Na M., Kim Y. H., Min B. S., et al.: Cytoprotective effect on oxidative stress and inhibitory effect on cellular aging of *Uncaria sinensis* Haval, *J. Ethnopharmacol.* 95, 127 (2004).
- <sup>273</sup> Zhou J. Y., Zhou S. W.: Isorhynchophylline: A plant alkaloid with therapeutic potential for cardiovascular and central nervous system diseases, *Fitoterapia* 83, 617 (2012).
- <sup>274</sup> Durairajan et al.: Corynoxine isomers decrease levels of amyloid- $\beta$  peptide and amyloid- $\beta$  precursor protein by promoting autophagy and lysosome biogenesis, *Mol. Neurodegener.* 8, P16 (2013).
- <sup>275</sup> Melanie-Jayne R. H., Houghton P. J.: Plants use in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognition function, *Pharmacol., Biochem. Behav.* 75, 513 (2003).
- <sup>276</sup> Shin K. Y., Lee J. Y., Won B. Y., et al.: BT-11 is effective for enhancing cognitive functions in elderly humans, *Neurosci. Lett.* 465, 157 (2009).
- <sup>277</sup> Lee J. Y., Kim K. Y., Shin K. Y., et al.: Effects of BT-11 on memory in healthy humans, *Neurosci. Lett.* 454, 111 (2009).
- <sup>278</sup> Godkar P. B., Gordon R. K., Ravindran A., et al.: *Celastrus paniculatus* seed oil and organic extracts attenuate hydrogen peroxide- and glutamate-induced injury in embryonic rat forebrain neuronal cells, *Phytomedicine* 13, 29 (2006).
- <sup>279</sup> Ramadan M. F., Kinni S. G., Rajanna L. N., et al.: Fatty acids, bioactive lipids and radical scavenging activity of *Celastrus paniculatus* Willd. seed oil, *Sci. Hortic.* 123, 104 (2009).
- <sup>280</sup> Kumar M. H. V., Gupta Y. K.: Antioxidant property of *Celastrus paniculatus* Willd.: a possible mechanism in enhancing cognition, *Phytomedicine* 9, 302 (2002).

- <sup>281</sup> Godkar P. B., Gordon R. K., Ravindran A., et al.: *Celastrus paniculatus* seed water soluble extracts protect against glutamate toxicity in neuronal cultures from rat forebrain, *J. Ethnopharmacol.* *93*, 213 (2004).
- <sup>282</sup> Kelley B. J., Knopman D. S.: Alternative medicine and Alzheimer's disease, *Neurologist.* *14*, 299 (2008).
- <sup>283</sup> Hasa D., Perissutti B., Dall'Acqua S., et al.: Rationale of using *Vinca minor* Lime dry extract phytocomplex as a vincamine's oral bioavailability enhancer, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* *84*, 138 (2013).
- <sup>284</sup> Singh N., Pandey B. R., Verma P.: An overview of phytotherapeutic approach in prevention and treatment of Alzheimer's syndrome & Dementia, *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* *3*, 162 (2011).
- <sup>285</sup> Fayed A.-B. A.: Brain trace element concentration of rats treated with the plant alkaloid vincamine, *Bio. Trace Elem. Res.* *136*, 314 (2010).
- <sup>286</sup> Jha M. K., Rahman M. H., Sheikh H.: Vinpocetine: a smart drug and smart nutrient: a review, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* *3*, 346 (2012).
- <sup>287</sup> Kidd P. M.: A review of nutrients and botanicals in the integrative management of cognitive dysfunction, *Altern. Med. Rev.* *4*, 144 (1999).
- <sup>288</sup> Kumar A., Dogra S., Prakash A.: Neuroprotective effects of *Centella asiatica* againsts intracerebroventricular colchicine-induced cognitive impairment and oxidative stress, *Int. J. Alzheimers Dis.* *2009*, (2009).
- <sup>289</sup> Wattanathorn J., Mator L., Muchimapura S., et al.: Positive modulation of cognition and mood in the healthy elderly volunteer following the administration of *Centella asiatica*, *J. Ethnopharmacol.* *116*, 325 (2008).
- <sup>290</sup> Pittela F., Dutra R. C., Junior D. D., et al.: Antioxidant and cytotoxic activities of *Centella asiatica* (L) Urb., *Int. J. Mol. Sci.* *10*, 3713 (2009).
- <sup>291</sup> Tiwari S., Sinhg S., Patwardhan K., et al.: Effect of *Centella asiatica* on mild cognitive impairment (MCI) and other common age-related clinical problems, *Dig. J. Nanomater. Bios.* *3*, 215 (2008).
- <sup>292</sup> Mehla J., Pahuja M., Dethé S. M., et al.: Amelioration of intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment by *Evolvulus alsinoides* in rats: In vitro and in vivo evidence, *Neurochem. Int.* *61*, 1052 (2012).
- <sup>293</sup> Singh A.: Review of Ethnomedicinal Uses and Pharmacology of *Evolvulus alsinoides* Linn., *Ethnobot. Leaflets* *12*, 734 (2008).

- <sup>294</sup> Nahata A., Patil U. K., Dixit V. K.: Anxiolytic activity of *Evolvulus alsinoides* and *Convolvus pluricaulis* in rodent, *Pharm. Biol.* **47**, 444 (2009).
- <sup>295</sup> Young-Jung L., Yoot M. L., Chong-Kil L., et al.: Therapeutic applications of compounds in the *Magnolia* family, *Pharmacol. Ther.* **130**, 157 (2011).
- <sup>296</sup> Yung-Hsiang C., Po-Hsun H., Feng-Yen L., et al.: Magnolol: A multifunctional compound isolated from the Chinese medicinal plant *Magnolia officinalis*, *Eur. J. Integr. Med.* **3**, e317 (2011).
- <sup>297</sup> Jung H. A., Min B.-S., Yokozawa T., et al.: Anti-Alzheimer and antioxidant activities of *Coptidis rhizoma* alkaloids, *Biol. Pharm. Bull.* **32**, 1433 (2009).
- <sup>298</sup> Ji H.-F., Shen L.: Berberine: A potential multipotent natural product to combat Alzheimer's disease, *Molecules* **16**, 6732 (2011).
- <sup>299</sup> Yi J., Ye X., Wang D., et al.: Safety evaluation of main alkaloids from *Rhizoma Coptidis*, *J. Ethnopharmacol.* **145**, 303 (2013).
- <sup>300</sup> Siow Y. L., Sarna L., O K.: Redox regulation in health and disease – Therapeutic potential of berberine, *Food Res. Int.* **44**, 2409 (2011).
- <sup>301</sup> Durairajan S. S. K., Liu L.-F., Lu J.-H., et al.: Berberine ameliorates  $\beta$ -amyloid pathology gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging* **33**, 2903 (2012).
- <sup>302</sup> Tillhon M., Guamán Ortiz L. M., Lombardi P., et al.: Berberine: New perspectives for old remedies, *Biochem. Pharmacol.* **84**, 1260 (2012).
- <sup>303</sup> Tohda C., Komatsu K., Kuboyama T.: Scientific basis for the anti-dementia drugs of constituents from *Aswagandha* (*Withania somnifera*), *J. Tradit. Med.* **22**, 176 (2005).
- <sup>304</sup> Umadevi M., Rajeswari R., Sharmila Rahale C., et al.: Traditional and medicinal uses of *Withania somnifera*, *Pharma Innovation* **1**, 102 (2012).
- <sup>305</sup> Mir B. A., Khazir J., Mir N. A., et al.: Botanical, chemical and pharmacological review of *Withania somnifera* (Indian ginseng): an ayurvedic medicinal plants, *Indian J. Drugs & Dis.* **1**, 147 (2012).
- <sup>306</sup> Mirjalili M. H., Moyano E., Bonfill, M., et al.: Steroidal lactones from *Withania somnifera* an ancient plant for novel medicine, *Molecules* **14**, 2373 (2009).
- <sup>307</sup> Rajput S. B., Tonge M. B., Karuppayil S. M.: An overview on traditional uses and pharmacological profile of *Acorus calamus* Linn (Sweetflag) and other *Acorus* species, *Phytomedicine* (2013), dostupné online z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711313004078>

- <sup>308</sup> Pandit S, Mukherjee P. K., Ponnusankar S., et al.: Metabolism mediated interaction of  $\alpha$ -asarone and *Acorus calamus* with CYP3A4 and CYP2D6, *Fitoterapia* 82, 369 (2011).
- <sup>309</sup> Limón I. D., Mendieta L., Díaz A., et al.: Neuroprotective effect of alpha-asarone on spatial memory and nitric oxide levels in rats injected with amyloid-beta (25-35), *Neurosci. Lett.* 453, 98 (2009).
- <sup>310</sup> Li Z., Zhao G., Qian S., et al.: Cerebrovascular protection of  $\beta$ -asarone in Alzheimer's disease rats: A behavioral, cerebral blood flow, biochemical and genetic study, *J. Ethnopharmacol.* 144, 305 (2012).
- <sup>311</sup> Jain N. N., Ohal C. C., Shroff S. K., et al.: *Clitoria ternatea* and the CNS, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75, 529 (2003).
- <sup>312</sup> Mukherjee P. K., Kumar V., Kumar N. S., et al.: The Ayurvedic medicine *Clitoria ternatea* – From traditional use to scientific assesment, *J. Ethnopharmacol.* 120, 291 (2008).
- <sup>313</sup> Sbírka zákonů České republiky, Vyhláška č. 225/2008 Sb ve znění č. 352/2009 Sb: Vyhláška, kterou se stanoví požadavky na doplňky stravy a na obohacování potravin, s úč. k 15.10.2009, dostupné z <http://www.sbirka.cz/AKT-2008/08-225a.htm>
- <sup>314</sup> <http://www.acutil.cz/index.php>, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>315</sup> [http://www.imunotop.cz/ANTHOGENOL\\_OPC.aspx#](http://www.imunotop.cz/ANTHOGENOL_OPC.aspx#), staženo dne 5. 3. 2014
- <sup>316</sup> <http://www.pharmanord.cz/pripravky/q10-gold-100mg>, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>317</sup> <http://brainactive.cz/o-produktu/>, staženo 4. 3. 2014
- <sup>318</sup> [http://www.starlife.cz/int/products/product\\_detail.asp?lng=cz&ID=1950](http://www.starlife.cz/int/products/product_detail.asp?lng=cz&ID=1950), staženo dne 5. 3. 2014
- <sup>319</sup> <http://www.brainstart.cz>, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>320</sup> <http://www.bwy.cz/brahmi.php>, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>321</sup> <http://www.bwy.cz/gotu-kola.php>, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>322</sup> <http://www.lekarna.cz/brainway-iq-lift-cps-60/>, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>323</sup> <http://eshop.farmax.cz/bumet-tbl-30/>, staženo dne 6. 3. 2014
- <sup>324</sup> [http://www.starlife.cz/int/products/product\\_line.asp?lng=cz&product\\_line=bh](http://www.starlife.cz/int/products/product_line.asp?lng=cz&product_line=bh), staženo dne 5. 3. 2014
- <sup>325</sup> [http://www.imunotop.cz/Curcumed\\_curcumin\\_kurkuma.aspx](http://www.imunotop.cz/Curcumed_curcumin_kurkuma.aspx), staženo dne 6. 3. 2014

- <sup>326</sup> <http://www.davinciacademia.cz/produkty/ginkgomax-lecitin/o-produktu/>, staženo dne 6. 3. 2014
- <sup>327</sup> <http://www.evitality.cz/doplňky-stravy/dmae-503mg-bitartate-complex-tbl-50>, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>328</sup> <http://eshop.farmax.cz/esencialni-fosfolipidy-forfte-cps-50-10/>, staženo dne 6. 3. 2014
- <sup>329</sup> [http://www.walmark.eu/cz/stranky/aktualni\\_nabidka\\_produkту.aspx?nl\\_product\\_id=49&name=GinkoStim](http://www.walmark.eu/cz/stranky/aktualni_nabidka_produkту.aspx?nl_product_id=49&name=GinkoStim), staženo dne 5. 3. 2014
- <sup>330</sup> [http://www.starlife.cz/int/products/product\\_detail.asp?lng=cz&ID=2723](http://www.starlife.cz/int/products/product_detail.asp?lng=cz&ID=2723), staženo dne 5. 3. 2014
- <sup>331</sup> <http://www.oskarsalus.cz/obchod/zdravi/cholesterol/lecitamin-vanilka/>, staženo dne 5. 3. 2014
- <sup>332</sup> <http://dregrt.eu/sk/30-long-life.html>, staženo dne 5. 3. 2014
- <sup>333</sup> <http://www.muller-pharma.cz/produkty/mozkovit/>, staženo dne 6. 3. 2014
- <sup>334</sup> <http://www.nefdesante.cz/lecitin-x40x->, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>335</sup> <http://www.nefdesante.cz/omega-3-x39x->, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>336</sup> <http://www.nefdesante.cz/-zensen-200-mg-x46x->, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>337</sup> <http://www.angelini.cz/wps/wcm/connect/cz/home/produkty/volne-prodejne-produkty/neuritogen-tablety>, staženo dne 4. 3. 2014
- <sup>338</sup> [http://www.starlife.cz/int/products/product\\_detail.asp?lng=cz&ID=2730](http://www.starlife.cz/int/products/product_detail.asp?lng=cz&ID=2730), staženo dne 5. 3. 2014
- <sup>339</sup> [http://www.starlife.cz/int/products/product\\_detail.asp?lng=cz&ID=7244](http://www.starlife.cz/int/products/product_detail.asp?lng=cz&ID=7244), staženo dne 5. 3. 2014

## **ABSTRAKT**

Nejedlý, J.: Nutraceutika 5. Látky využitelné jako adjuvans při léčbě Alzheimerovy choroby, Diplomová práce, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, Hradec Králové 2014, 102 s.

Analýzou odborné zahraniční a domácí literatury byla vypracována literární rešerše věnující se patofyziologii Alzheimerovy choroby a možnosti využití nutraceutických přípravků jako adjuvans při terapie tohoto onemocnění.

V kapitole Alzheimerova choroba byly uvedeny jednotlivé patologické procesy vedoucí k rozvoji této choroby, rizikové faktory, klinický obraz nemoci a stručný přehled současné farmakoterapie.

V hlavní části práce s názvem Nutraceutika byl představen ucelený přehled a rozdělení látek (rostlinných extraktů), které mohou být využity při ovlivňování průběhu Alzheimerovy choroby podle mechanismu účinku. Jednotlivé látky byly v práci rozděleny na antioxidanty, kognitiva a nootropika a tradiční fytofarmaka využívaná u Alzheimerovy choroby. V kapitole Nutraceutika v České republice byly vypsány jednotlivé přípravky, jež jsou k dispozici na trhu v České republice a mohou být užívány jako adjuvans v terapii Alzheimerovy choroby.

Závěrem bylo uvedeno zhodnocení (klady, zápory, případné interakce) látek a přípravků, které byly v práci uvedeny s návrhem na jejich využitelnost. Bylo potvrzeno, že nutraceutika mají důležitou roli jako adjuvans v terapii Alzheimerovy choroby.

Klíčová slova: metabolity rostlin, Alzheimerova choroba, adjuvantní použití, perspektivní zdroje



## **ABSTRACT**

Nejedly, J.: Nutraceuticals 5. Compounds usable as an adjuvant in the treatment of Alzheimer's disease. Diploma thesis, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Department of Pharmaceutical Botany and Ecology, Hradec Kralove 2014, 102 p.

This literature review, dealing with the pathophysiology of Alzheimer's disease and possible use of nutraceutical products as an adjuvant in the therapy of the disease, has been done by analysis of foreign and domestic literature.

In the chapter Alzheimer's disease, various pathological processes, leading to the development of the disease and also risk factors, clinical picture and a brief indications of currently used treatment, were introduced.

The main part of thesis called Nutraceuticals has introduced a comprehensive overview and categorization of compounds (plant extracts) which can be used in influencing of Alzheimer's disease by the mechanism of action. In the chapter Nutraceuticals in Czech Republic, various product and supplements were listed, which are available on the market in Czech Republic and could be used as an adjuvant in the therapy of Alzheimer's disease.

Finally, it was shown the evaluation (pros, cons, potential interaction) of substances and supplements, which have been state in the thesis, with a proposal for their usability. It was confirmed that nutraceuticals have an important role as an adjuvant in the therapy of Alzheimer's disease.

Key words: plant metabolites, Alzheimer's disease, adjuvant use, prospective sources