

*Zygmunt Zdrojewicz¹, Damian Pypno², Bartosz Bugaj², Krzysztof Cabala², Mateusz Waracki²

Próby zastosowania szalwii w leczeniu zaburzeń poznawczych i choroby Alzheimerera

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski

²Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Dziekan Wydziału: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Sobieszcańska

APPLICATIONS OF SALVIA IN TREATING COGNITIVE DISORDERS AND ALZHEIMER'S DISEASE

SUMMARY

Salvia (Salvia officinalis) has been famous for its medical properties for many years. The most known species is the common salvia – a herb that has been used in the ancient Greece by figures such as Hipocrates. Other therapeutically relevant species include clary sage (Salvia sclarea), red sage (Salvia miltiorrhiza), Greek sage (Salvia triloba) and Spanish sage (Salvia lavandulaefolia).

Developing effective methods of treating neurodegenerative diseases has become one of the most important challenges in the modern, constantly aging society. Alzheimer's disease (AD), the most common condition in this group affecting older individuals, is characterized by progressive and irreversible mental degradation that leads to dementia. Globally, the total number of people affected by AD has already reached about 24 million, but it is expected to rise even higher. Various species of salvia have been analyzed as a potential method of improving cognitive functions and preventing memory loss. Researches on murine models have shown that the rosmarinic acid and tanshinones prevent the formation of β -amyloid plaques, which are the key element in the pathogenesis of AD. Moreover, it has been proven that said substances present neuroprotective properties due to their role in the antioxidation processes.

The goal of this dissertation is to present neuroprotective properties of substances present in various salvia species. Original articles and reviews were used to summarize the results of studies referring to the topic.

KEYWORDS: SALVIA – ALZHEIMER'S DISEASE – COGNITIVE DISORDERS – ROSMARINIC ACID – TANSHINONES

Wstęp

Szałwia jest jedną z ważniejszych roślin zielarskich uprawianych przez człowieka. Nazwa *Salvia* wywodzi się od łacińskiego *salvare* (czuć się dobrze) lub *salvus* (zdrowy) (1). Ma ona wielokierunkowe zastosowania lecznicze, kosmetyczne i kulinarne. To roślina z rodziny Jasnotowatych – *Lamiaceae*, dawniej nazywanej Wargowe (*Labiatae*). Istnieje wiele gatunków,

z których najważniejsza jest szalwia lekarska (*Salvia officinalis*). Jest to roślina wieloletnia o silnym, aromatycznym, kamforowym zapachu. Kwitnie w czerwcu i lipcu. Pochodzi z obszaru śródziemnomorskiego, uprawiana w Ameryce Północnej, Europie, również w Polsce. Znana była już w starożytnej Grecji jako roślina lecznicza i przyprawowa, opisywali ją Dioskurides, Hipokrates, Pliniusz. W średniowieczu o zastosowaniu leczniczym szalwii pisała św. Hildegarda, a edyktem Karola Wielkiego roślina ta została wprowadzona do uprawy w Europie (2, 3). Surowcami zielarskimi są liść szalwii (*Folium Salviae*) oraz ziele szalwii (*Herba Salviae*) służące do pozyskiwania olejku szalwiowego na drodze destylacji z parą wodną (3). Uzyskany w ten sposób olejek eteryczny to olejek dalmatyński (4). Liście i ziele szalwii zawierają takie same, różniące się ilościowo substancje czynne. W liściach występuje 1-2,5% olejku eterycznego, zawierającego tujon (do 50%). Obok tujonu, głównymi składnikami olejku są cyneol – do 15%, kamfora – do 8%, borneol, octan borneolu i pinen. Poza tym liście zawierają gorzki lakton karnozol, do 8% garbników (w tym kwas rozmarynowy), triterpeny, saponiny, germakranikol, flawonoidy, kwasy organiczne, witaminy B₁, P, C, karoten, związki żywicowe i sole mineralne. Wyciągi z liści działają antyseptycznie i grzybobójczo (olejek, karnozol), ściągająco i przeciwzapalnie (garbniki), rozkurczowo, żółciopędnie, przeciwcukrzycowo, moczopędnie, tonizująco, uspokajająco, hamują także wydzielanie potu oraz laktację (2-7).

W lecznictwie znaczenie ma także tradycyjne chińskie zioło lecznicze – szalwia czerwonokorzeniowa (*Salvia miltiorrhiza*), której surowcem leczniczym są korzenie. Zawierają one związki biologicznie czynne, takie jak flawonoidy, kwasy fenolowe, di- i triterpenoidy oraz steroidy; chromatograficznie zaś oznaczono kwas rozmarynowy, kwas salwianolowy B, a także tansinony (związki diterpenowe typu abie-

tanu) stosowane w chorobach układu krążenia (8). Wykorzystywana jest również szalwia muskatołowa (*Salvia sclarea*) zawierająca m.in. do 4,6% kwasu rozmarynowego oraz do 5% olejku eterycznego. Jako lek stosowana jest przy problemach żołądkowych, przeciw skurczom jelit i wzdęciom, a także przeciw bieguncce. Odwary z ziela wykorzystywane są jako środki przeciwpotne (1, 2).

Celem pracy jest przedstawienie ochronnego wpływu na układ nerwowy substancji zawartych w różnych gatunkach szalwii.

Etiologia choroby Alzheimerera

Choroba Alzheimerera (AD) to najczęściej występująca choroba neurodegeneracyjna u osób w wieku podeszłym. Powoduje postępującą i nieodwracalną degradację psychiczną, prowadzącą do otępienia. Mikroskopowo uwidacznia się blaszki starcze, zawierające głównie złogi amyloidu β oraz zwyrodnienie neurofibrylarne (9). Tym zmianom towarzyszy często reaktywna mikroglejoza oraz utrata neuronów, istoty białej i synaps. Mechanizmy etiologiczne pozostają niejasne, ale prawdopodobnie są spowodowane przez czynniki zarówno środowiskowe, jak i genetyczne. W samych tylko Stanach Zjednoczonych szacunkowe koszty opieki zdrowotnej związane z AD ocenia się na 172 mld dolarów rocznie (10). Globalna częstość występowania demencji oceniana jest na 24 mln osób, a dodatkowo przewiduje się, że będzie podwajać się co 20 lat, co najmniej do 2040 roku. Liczba osobników zagrożonych również będzie wzrastać, ponieważ społeczeństwo z roku na rok jest coraz starsze (11).

AD jest wiodącą przyczyną otępienia rozpoczynającego się upośledzeniem pamięci. Nieuchronnie dotyka wszystkich funkcji intelektualnych i prowadzi do całkowitej zależności dotyczącej podstawowych czynności życia codziennego oraz do przedwczesnej śmierci. Spośród czynników zwiększających ryzyko zachorowania na AD wyróżnia się: choroby sercowo-naczyniowe, palenie tytoniu, cukrzycę typu II, otyłość, urazy głowy. Czynniki chroniące to: edukacja, zajęcia rekreacyjne umysłowe, np. czytanie lub zaangażowanie społeczne, dieta śródziemnomorska, aktywność fizyczna (11).

Zwiększanie zdolności poznawczych oraz poprawa nastroju po zastosowaniu szalwii

W jednym z badań, opartych na podwójnie ślepej próbie oraz placebo, zastanawiano się nad krótkofalowymi skutkami działania szalwii hiszpańskiej na pamięć. Badanie przeprowadzono na grupie wolon-

tariuszy, w skład której wchodziło 18 kobiet i 2 mężczyzn. Średnia wieku wynosiła 19,7 roku, a przedział wiekowy – 18-31 lat. Szalwia przyjmowana była w formie olejowej w dawkach 50, 100, i 150 μ l, a czas między poszczególnymi dawkami niezbędny na wydalenie leku z organizmu wynosił 7 dni. Badanie pamięci na podstawie modelu badania funkcji poznawczych CDR (Cognitive Drug Research) przeprowadzane było przed przyjęciem leku, a następnie po 1, 2,5, 4, i 6 godz. po jego zażyciu (12).

System CDR obejmuje różne testy, za pomocą których próbuje się scharakteryzować elementy poznania, takie jak uwaga, pamięć krótko- i długoterminowa; obejmuje także pomiar funkcji motorycznych (13).

Dawka 50 μ l skutkowała poprawą tzw. natychmiastowego odtwarzania słów po 1 i 2,5 godz. od podania leku. Z kolei po dawce 100 μ l poprawa następowała po 2,5 godz. Podobny efekt obserwowano w przypadku odtwarzania słów z opóźnieniem – poprawa była zależna od dawki i następowała po takim samym czasie (12).

Badacze przeprowadzili drugą próbę na 24-osobowej grupie mężczyzn i kobiet ze średnią wieku 23,2 roku i przedziałem wiekowym 18-37 lat. Lek podawano w dawkach 25 i 50 μ l. Pozostała część eksperymentu przebiegała identycznie. Tym razem zauważono poprawę natychmiastowego odtwarzania słów po 1 i 4 godz. od spożycia. Nie zauważono natomiast zróżnicowania działania w zależności od zastosowanej dawki. Naukowcy tłumaczyli ten efekt niestabilnością leków poprawiających funkcje poznawcze (12).

W innym badaniu zastosowano dawki jak w drugiej próbie (preparat olejowy podawano w ilości 25 i 50 μ l), lecz poza oceną CDR zastosowano także wzrokowo-analogową skalę Bond-Lader do oceny nastroju. Wyniki badań uzyskane z analizy 5 podstawowych czynników poznawczych z modelu CDR wskazują, że w obydwu dawkach doszło do poprawienia szybkości pamięci, a dla dawki 25 μ l także pamięci długotrwałej. Zauważalna była również poprawa nastroju oraz wzrost samodzielnie ocenianego spokoju, a po dawce 50 μ l zaobserwowano także objawy zadowolenia i czujności (14).

Kolejne badanie, również z podwójnie ślepą próbą oraz placebo, zostało przeprowadzone na grupie 30 osób, ze średnią wieku 24,4 roku. Tym razem użyto dawek 300 oraz 600 mg oleju z szalwii lekarskiej. Na początku oraz po 1 i 4 godz. od podania leku oceniano nastrój badanych za pomocą skali Bond-Lader. Na początku i po 20 min od podania leku przeprowadzono także badanie w ramach tzw. Inwentarza Stanu i Cech Lęku STAI, po przeprowadzeniu testu

DISS. Test DISS jest to badanie eksperymentalne, składające się z zestawu czterech zadań poznawczych i psychomotorycznych prezentowanych na ekranie. Badacze wykorzystali go jako czynnik stresogenny do oceny nastroju wolontariuszy przed zadziałaniem i po zadziałaniu leku (15). STAI jest narzędziem do samodzielnego mierzenia obecności i nasilenia aktualnych objawów lęku i uogólnionej skłonności do niepokoju (16). Ustalono, że obie dawki oleju szalwiowego doprowadziły do poprawy nastroju przed przeprowadzeniem testu DISS – mniejsza obniżała niepokój, a wyższa zwiększała czujność, spokój oraz zadowolenie. Jednakże po zadziałaniu stresu efekt mniejszej dawki zniknął. Ponadto wyższa dawka leku poprawiała wyniki rozwiązywanych zadań w teście DISS w obydwu sesjach po spożyciu szalwii, natomiast mniejsza tylko w pierwszej. Na podstawie tego badania autorzy stwierdzili, że po spożyciu szalwii dochodzi do zależnego od dawki polepszenia nastroju oraz zwiększenia zdolności poznawczych u młodych zdrowych ochotników (15).

Powyżej opisane doświadczenia prowadzone były z udziałem ludzi młodych i zdrowych. W 2008 roku opublikowano natomiast wyniki badania przeprowadzonego na populacji ludzi starszych. Każdy z 20 uczestników miał powyżej 65 lat, natomiast średnia wieku wynosiła 73 lata. W badaniu także zastosowano placebo oraz podwójnie ślepą próbę. Naukowcy oceniali zdolności poznawcze po spożyciu określonych dawek szalwii, tj. 167, 333, 666 i 1332 mg. Badanie przeprowadzano przed przyjęciem leku oraz po 1, 2,5, 4 i 6 godz. od jego przyjęcia. Posłużył do tego test CDR.

Stwierdzono, że po dawce 333 mg dochodziło do zwiększenia wydajności pamięci w każdej sesji. Tymczasem po zastosowaniu placebo uzyskiwano charakterystyczny spadek zdolności poznawczych. Niewiele gorsze efekty występowały po zastosowaniu 167 mg. Natomiast po podaniu wyższych dawek leku efekt był niewielki lub niezauważalny. Po dawce 333 mg obserwowano również u badanych osób wzrost zdolności skupiania uwagi (17).

Na podstawie powyższych badań wysnuto wnioski, że po zastosowaniu szalwii lekarskiej i hiszpańskiej efekty lecznicze były wynikiem częściowego lub całkowitego hamowania aktywności enzymów: acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy (12, 14, 15, 17).

Właściwości kwasu rozmarynowego

W swoich doświadczeniach Iuvone i wsp. (18) wykazali, że szalwia lekarska może być skuteczna u pacjentów z łagodną i umiarkowaną chorobą Alzheimera.

W badaniu oceniono wpływ standaryzowanego wyciągu z liści *S. officinalis* i jego substancji czynnej, kwasu rozmarynowego (RA), na β -amyloid ($A\beta$), wywołujący szkodliwy wpływ na sznurki komórki mózgowe. Inkubacja komórek z $A\beta$ przez 24 godz. spowodowała ich śmierć, ale efekt ten został zmniejszony przez wyciąg z liści szalwii oraz substancję czynną – RA. Stężenie RA w *S. officinalis* wynosi 39,3 mg/g. Jest ono tylko niewiele mniejsze od zawartości tego związku w *Mentha spicata*. Natomiast *Rosmarinus officinalis*, uważany w wielu krajach za główne źródło RA, zawiera mniej omawianego związku (19). Kwas ten hamuje powstawanie reaktywnych form tlenu, peroksydację lipidów, fragmentację DNA, aktywację kaspazy-3 oraz hiperfosforylację białka tau. Przemawia to za neuroochronnym działaniem tego gatunku szalwii (18).

Kolejne badania właściwości RA, także przeprowadzone na modelu zwierzęcym, wykazały, że zapobiegał on upośledzeniu pamięci u myszy. Otrzymywały one codziennie dootrzewnowo kilka dawek RA, poprzedzonych iniekcją substancji powodującej wzrost poziomu $A\beta$. Najniższa skuteczna dawka chroniła organizm przed nitrowaniem białek pod wpływem podawanego dożylnie nadtlenuoazotynu. Przy tej samej dawce RA następowało również zahamowanie, nitrowanie białek i upośledzenie pamięci poznawczej u zwierząt doświadczalnych. Działanie tłumaczono zmianami przez RA rodnika azotowego (20).

W badaniu *in vivo* przeprowadzonym na mysim modelu AD, RA podawany drogą pokarmową hamował zarówno oligomeryzację, jak i odkładanie $A\beta$. Dlatego okazał się najbardziej interesującą substancją zapobiegającą rozwojowi AD u zwierząt spośród innych badanych związków fenolowych. Masa ciała i przeżywalność zwierząt nie różniły się istotnie pomiędzy grupami: leczoną i kontrolną, co sugeruje brak niekorzystnego wpływu tych związków w badanych stężeniach i czasie leczenia (21).

Następnie próbowano wyjaśnić chemiczne i neurofizjologiczne podstawy działania związków fenolowych, w tym RA. Wykazano zależne od dawki hamowanie późniejszego etapu oligomeryzacji $A\beta$. Inną techniką przedstawiono stabilizację $A\beta$ i zatrzymywanie konwersji do struktury β . Możliwe jest, że RA powstrzymuje agregację przez wiązanie z oligomerami (dimery, trimery) i w ten sposób zapobiega neurotoksyczności. Inną możliwością jest wiązanie RA do różnych struktur monomerów. Wyniki sugerują, że związki fenolowe zapobiegają powstawaniu deficytów pamięci pod wpływem $A\beta$. Inną możliwością jest to, że polifenole spowalniają procesy związane ze starzeniem się organizmu, takie jak zaburzenia czynności synaps mózgowego hipokampa (22).

W trzech modelach śmierci neuronów *in vitro* wykazano, że RA jest w stanie chronić neurony przed uszkodzeniem (23). Maksymalne działanie ochronne (LD_{50}) odpowiadało dawce 100 $\mu\text{mol/l}$. Neuroochronne działanie RA wydaje się być związane z właściwościami przeciwutleniającymi, zmiataniem rodników oraz zdolnością zapobiegania śmierci neuronów (23). W innym doświadczeniu wykazano, że RA może chronić dojrzałe komórki nerwowe przed toksycznym działaniem chromu (24). Ponadto wykazano, że RA ochrania mysie komórki nerwiaka zarodkowego przed szkodliwym działaniem H_2O_2 , co sugeruje, że RA może służyć jako potencjalny lek zapobiegający chorobom neurodegeneracyjnym powstającym pod wpływem stresu oksydacyjnego (25).

Neuroochronne działanie tanszinoonów

Kim i wsp. (26) przeprowadzili z kolei badania szaławii czerwonorzeniowej oraz na występujących w tej roślinie związkach terpenoidowych (tanszinoonach), takich jak tanszinoon I (TI), tanszinoon IIa (TIIa), kryptotanszinoon (CTS) i 15,16-dihydrotanszinoon (DT). Naukowcy podawali wyżej wymienione związki myszom, u których za pomocą skopolaminy wywoływano zaburzenia procesu uczenia się i pamięci. Okazało się, że tanszinoony znacznie hamowały wywoływane upośledzenie poznawcze. Następnie zmierzono aktywność enzymu acetylocholinoesterazy (AChE) w homogenatach mózgu badanych zwierząt. Stwierdzono, że CTS i DT efektywniej hamowały aktywność AChE niż TI i TIIa. Wyniki te wskazują, że tanszinoony mogą być wykorzystane do leczenia zaburzeń funkcji poznawczych, a ich korzystne działanie zachodzi w dużym stopniu na drodze poprawy sygnalizacji układu cholinergicznego (26). Następnie próbowano wyjaśnić, czy efekt poprawy zaburzeń pamięci związanych z wiekiem, wywołany przez *S. miltiorrhiza*, zależy od hamowania aktywności AChE. Przeprowadzono badania *in vitro* i wykazano, że ekstrakt wodny z korzenia tego gatunku szaławii, którego głównymi związkami były kwas salwianolowy B oraz kwas rozmarynowy, hamował aktywność AChE w zależności od stężenia (27).

Doświadczenie przeprowadzone na szczurach ze zmianami neuropatologicznymi indukowanymi za pomocą domózgowego podania $\text{A}\beta$ wykazało, że TIIa ma właściwości ochronne wobec neuronów korowych. Wyniki badaczy sugerują, że TIIa może być skuteczny w leczeniu AD w związku z jego działaniem przeciwutleniającym i właściwością hamowania AChE (28). W innym doświadczeniu wykazano, że zarówno TI, jak i TIIa hamują *in vitro* tworzenie złoogów $\text{A}\beta$, powodują rozdzielanie wstępnie uformowanych włókien $\text{A}\beta$

oraz chronią komórki mózgowe przed toksycznością indukowaną przez $\text{A}\beta$ (29). Wykazano, że CTS także wykazuje działanie neuroochronne, reguluje metabolizm białka prekursora $\text{A}\beta$ i tłumi odkładanie $\text{A}\beta$ na drodze działania α -sekreazy (30). W pracy Mei i wsp. (31) udowodniono skuteczność CTS w kontekście hamowania agregacji $\text{A}\beta$ i toksycznego wpływu na komórki ludzkiego nerwiaka zarodkowego. Ponadto CTS znacząco zmniejszał apoptozę komórek indukowaną przez $\text{A}\beta$ oraz podwyższony poziom reaktywnych form tlenu w tych komórkach (31). Sugeruje to, że również CTS może być wykorzystany w leczeniu lub zapobieganiu rozwojowi AD.

Wnioski

1. Różne gatunki szaławii zawierają substancje czynne, które mogą być wykorzystane w leczeniu choroby Alzheimera.
2. Szaławia lekarska oraz szaławia hiszpańska poprawiają krótkotrwanie oraz w sposób zależny od dawki funkcje poznawcze i nastrój zdrowych ochotników.
3. Kwas rozmarynowy wykazuje działanie neuroochronne, m.in. dzięki właściwościom przeciwutleniającym. Hamuje także powstawanie amyloidu β , kluczowego elementu w patogenezie choroby Alzheimera.
4. Tanszinoony mogą być przydatne w leczeniu funkcji poznawczych. Działają przeciwutleniająco, hamują aktywność enzymu acetylocholinoesterazy oraz tworzenie złoogów amyloidu β i zmniejszają ich toksyczny wpływ na komórki nerwowe.
5. Poznanie mechanizmu działania naturalnych substancji pozwoli na uzyskanie syntetycznych związków, o większej skuteczności leczenia choroby Alzheimera.

Piśmiennictwo

1. Fecka I, Gleńsk M, Kowalczyk A. Rośliny lecznicze świata. MedPharm, Wrocław 2008; 283-4.
2. Strzelecka H, Kowalski J. Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa. PWN, Warszawa 2000; 538-40.
3. Senderski ME. Prawie wszystko o ziołach. Ofic Wyd-Poligr Adam, Podkowa Leśna 2004; 598-603.
4. Noculak-Palczewska A. Leksykon roślin leczniczych. MedPharm, Wrocław 2010; 451-4.
5. Borkowski B, Lutomski J, Skrzydlewska E. Rośliny lecznicze w fitoterapii. Inst Rośl Przetw Ziel, Poznań 1994; 476.
6. Kosiński M, Krzyściak-Kosińska R. Atlas ziół. Pascal, Bielsko-Biała 2008; 239.
7. Kędzia A. Aktywność olejku szaławiiowego wobec bakterii beztlenowych. Post Fitoter 2006; 2:66-70.
8. Ożarowski M, Mikołajczak P, Bobkiewicz-Kozłowska T i wsp. Neuroaktywne związki roślin leczniczych z rodziny *Lamiaceae* wykazujące potencjalnie korzystne działanie w leczeniu choroby Alzheimera. Herba Pol 2009; 55(4):148-63.
9. Ochudło S, Opala G. Choroby neurozwyrodnieniowe przebiegające z otępieniem. [W:] Podemski R (red.). Kompendium Neurologii. Via Medica, Gdańsk 2011; 357-9.
10. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Biochem Phar-

- macol 2014; 88(4):640-51. **11.** Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(8):a006239. **12.** Tildesley N, Kennedy D, Perry E i wsp. *Salvia lavandulaefolia* (Spanish Sage) enhances memory in healthy young volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75(3):669-74. **13.** Majkowicz M, Walden-Gałuszko K, Zdun-Ryżewska A i wsp. Badania wpływu leków na funkcje poznawcze w modelu Cognitive Drug Research. *Psychoonkol* 2007; 12(1,2):6-11. **14.** Tildesley N, Kennedy D, Perry E i wsp. Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of *Salvia lavandulaefolia* essential oil to healthy young volunteers. *Physiol Behav* 2005; 83(5):699-709. **15.** Kennedy DO, Pace S, Haskell C i wsp. Effects of cholinesterase inhibiting sage (*Salvia officinalis*) on mood, anxiety and performance on a psychological stressor battery. *Neuropsychopharmacol* 2006; 31(4):845-52. **16.** Julian LJ. Measures of anxiety. *Arthritis Care Res* 2011; 63(S11):S467-72. **17.** Scholey AB, Tildesley NT, Ballard CG i wsp. An extract of *Salvia* (sage) with anticholinesterase properties improves memory and attention in healthy older volunteers. *Psychopharmacol* 2008; 198(1):127-39. **18.** Iuvone T, De Filippis D, Esposito G i wsp. The spice sage and its active ingredient rosmarinic acid protect PC12 cells from amyloid-beta peptide-induced neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317(3):1143-9. **19.** Shekarchi M, Hajimehdipour H, Saeidnia S i wsp. Comparative study of rosmarinic acid content in some plants of *Labiatae* family. *Pharmacogn Mag* 2012; 8(29):37-41. **20.** Alkam T, Nitta A, Mizoguchi H i wsp. A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by Aβ₂₅₋₃₅. *Behav Brain Res* 2007; 180(2):139-45. **21.** Hamaguchi T, Ono K, Murase A i wsp. Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid-beta aggregation pathway. *Am J Pathol* 2009; 175(6):2557-65. **22.** Ono K, Li L, Takamura Y i wsp. Phenolic compounds prevent amyloid β-protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. *J Biol Chem* 2012; 287(18):14631-43. **23.** Fallarini S, Miglio G, Paoletti T i wsp. Clovamide and rosmarinic acid induce neuroprotective effects in *in vitro* models of neuronal death. *Br J Pharmacol* 2009; 157(6):1072-84. **24.** Dashti A, Soodi M, Amani N. Cr (VI) induced oxidative stress and toxicity in cultured cerebellar granule neurons at different stages of development and protective effect of rosmarinic acid. *Environ Toxicol* 2014; doi: 10.1002/tox.22041. **25.** Ghaffari H, Venkataramana M, Jalali Ghassam B i wsp. Rosmarinic acid mediated neuroprotective effects against H₂O₂-induced neuronal cell damage in N2A cells. *Life Sci* 2014; 113(1-2):7-13. **26.** Kim DH, Jeon SJ, Jung JW i wsp. Tanshinone congeners improve memory impairments induced by scopolamine on passive avoidance tasks in mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 574(2-3):140-7. **27.** Yin GW, Li YM, Shan HJ i wsp. Interactions of acetylcholinesterase with salvianolic acid B and rosmarinic acid from *Salvia miltiorhiza* water extract investigated by NMR relaxation rate. *Chinese Chem Lett* 2008; 19(6):747-51. **28.** Liu T, Jin H, Sun QR i wsp. The neuroprotective effects of tanshinone IIA on β-amyloid-induced toxicity in rat cortical neurons. *Neuropharmacol* 2010; 59(7-8):595-604. **29.** Wang Q, Yu X, Patal K i wsp. Tanshinones inhibit amyloid aggregation by amyloid-β peptide, disaggregate amyloid fibrils, and protect cultured cells. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4(6):1004-15. **30.** Mei Z, Zhang F, Tao L i wsp. Cryptotanshinone, a compound from *Salvia miltiorhiza* modulates amyloid precursor protein metabolism and attenuates beta-amyloid deposition through upregulating alfa-secretase *in vivo* and *in vitro*. *Neurosci Lett* 2009; 452:90-5. **31.** Mei Z, Yan P, Situ B i wsp. Cryptotanshinone inhibits β-amyloid aggregation and protects damage from β-amyloid in SH-SY5Y cells. *Neurochem Res* 2012; 37(3):622-8.

otrzymano/received: 03.10.2015

zaakceptowano/accepted: 14.10.2015

Adres/address:

*prof. zw. dr hab. n. med. Zygmunt Zdrojewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii
i Leczenia Izotopami
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
tel. +48 (71) 784-25-54
e- mail: zygmun@zdrojewicz.wroc.pl