

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**



МАСТЕР РАД

**ЈЕДИЊЕЊА БИЉНОГ ПОРЕКЛА КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИ**  
**НЕУРОПРОТЕКТИВНИ АГЕНСИ КОД ПАРКИНСОНОВЕ**  
**БОЛЕСТИ**

**Ментор:**

Доц. др Душан Томовић

**Студент:**

Сара Јанковић

Крагујевац, 2025. година

## САДРЖАЈ

УВОД .....	6
1.1. Неуроинфламација .....	7
1.2. Предмет и циљ рада.....	7
2. НЕУРОДЕГЕНЕРАТИВНЕ БОЛЕСТИ .....	9
2.1. Паркинсонова болест .....	10
3. ЈЕДИЊЕЊА БИЉНОГ ПОРЕКЛА КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИ НЕУРОПРОТЕКТИВНИ АГЕНСИ КОД ПАРКИНСОНОВЕ БОЛЕСТИ .....	17
3.1. Шафран ( <i>Crocus sativus L.</i> ).....	17
3. 2. Ресвератрол (RSV) .....	18
3.3. Канабиноиди ( <i>Cannabis Sativa</i> ).....	19
3.4. Куркума ( <i>Curcuma longa</i> ).....	19
3.5. Зелени чај ( <i>Camellia sinensis</i> ) .....	20
3.6. Гинко ( <i>Ginko biloba</i> ).....	22
3.7. Боб ( <i>Vicia fava</i> ) .....	22
3.8. Биоактивни састојци биљног порекла (полифеноли, терпени и алкалоиди).....	23
3.9. Гинсенг .....	26
3.10. Лековите биљке.....	27
4. РЕЗУЛТАТИ РАДА И ДИСКУСИЈА .....	29
4.1. Развој неуропротективних средстава за Паркинсонову болест .....	31
4.2. Дуван/никотин .....	32
4.2.1. Корист никотина у терапији Паркинсонове болести .....	34
4.3. Кафа ( <i>Coffea</i> ) .....	35
ЗАКЉУЧАК.....	38
ЛИТЕРАТУРА.....	39

## Скраћенице

DA

Допамин

PD

Паркинсонова болест

LD

Леводопа

A $\beta$

Амилоид- $\beta$

AB

Алцхајмерова болест

OS

Оксидативни стрес

SN

*Substantia nigra*

SNpc

*Substantia nigra pars compacta*

SNpr

*Substantia nigra pars reticulata*

ROS

Реактивна врста кисеоника

CNS

Централни нервни систем

KMB

Крвно-мождане баријере

DMS

Дубока стимулација мозга

iNOS

Индуцибилна азот-оксид синтетаза

Hb

Хемоглобин

MAO-B

Моноаминооксидазе-Б

LPS

Липополисахариди

RSV

Ресвератрол

CDC

Канабис

CBD

Канабидиол

THC

Тетрахидроканабинол

VSR

$\beta$ -кариофилен

THCV

Тетрахидроканабиварин

PPAR

Пролиферисани активаторски рецептори

CB2

Канабиноидни рецептор-2

EGCG

Епигалокатехин-3-галат

AMPK

Аденозин монофосфат

nAChRs

Никотински ацетилхолински рецептори

PCA

Протокатехинска киселина

PPH

Полифеноли

GABA

Гама-аминобутерна киселина

iPSC

Индуковане плурипотентне матичне ћелије

## УВОД

Мозак је најкомпликованији орган тела који се састоји од сложене мреже неурона и функционише као место интелигенције, памћења и когниције, покретач тела, чула и понашања. Састоји се од милијарде живаца, који су у редовној комуникацији путем трилиона веза, а које се називају синапсе. Мозак је изложен различитим облицима стреса, укључујући оксидативни стрес (OS) који је резултат коришћења кисеоника у телу и високог садржаја незасићених масних киселина. Нервне ћелије у средњем мозгу се споро разграђују, што доводи до проблема повезаних са кретањем и координацијом, што на крају резултира неуропатофизиологијом (1).

Неуродегенерација је повезана са прогресивним оштећењем неуронског ткива које узрокује неповратан губитак неуронске функције, накнадни пад когнитивне функције и моторичке активности. Међу неуродегенеративним болестима је и Паркинсонова болест, други неуродегенеративни поремећај после Алцхајмерове болести, који се углавном јавља код старије популације. Карактерише га синуклеипатија, где неурони у одређеном делу мозга трпе оштећења, што резултира моторичким знацима укочености мишића, тремора и постуралне нестабилности. Интрацитоплазматске инклузије допамина назване Левијева тела су идентификоване код пацијената. Погоршање неурона који производе допамин унутар *substantia nigra* (SN), са смањеним ослобађањем допамина у стријатуму, главни је узрок болести. SN се налази у средњем мозгу, иза влакана *crus cerebri* мождане петелјке. Састоји се од два региона: *substantia nigra pars compacta* (SNpc), која садржи допаминергичке неуроне, и *substantia nigra pars reticulata* (SNpr), која обухвата неуронске ћелије. У поређењу са другим неуронима, допаминергички неурони у SNpc су подложнији оксидативном стресу. SNpc се састоји од кластера ћелија које ослобађају неуротрансмитер допамин у стријатуму повезаном са базалним ганглијама. Базални ганглион је повезан са таламусом и моторним кортексом, који су повезани са контролом моторног излаза. Паркинсонова болест се претежно приписује губитку већине ћелија у SNpc региону. Фактори који су укључени у прогресију болести укључују реактивне врсте кисеоника (ROS), неуроинфламацију, митохондријалну дисфункцију, погрешно савијање протеина и агрегацију протеина, заједно са факторима животне средине (1).

## 1.1. Неуроинфламација

Неуроинфламација се генерално односи на сложен имуни одговор у централном нервном систему (CNS) на различите ендogene или егзогене стимулусе, као што су погрешно савијени протеини, токсини и патогени, што доводи до инфилтрације инфламаторних ћелија možданог ткива, глиозе, губитка неурона итд. Проинфламаторни медијатори, које производе микроглија, астроцити и друге имуне ћелије у процесу неуроинфламације, потискују диференцијацију и покрећу апоптозу и некроптозу неурона, повећавају производњу ексцитаторних неуротрансмитера и инхибирају пренос моноаминског неуротрансмитера, што на крају доводи до неуронске дегенерације. Амилоид- $\beta$  (A $\beta$ ), тау,  $\alpha$ -синуклеин и други погрешно савијени протеини се агрегирају у неуронима или међућелијским неуронима током упале, што формира неурофибриларне сплетове и сенилне плакове у možданој кори и хипокампусу, и генерише Левијева тела у *substantia nigra pars compacta*. Штавише, интегритет чврстих спојева ендотелних ћелија и компоненти базалне ламине је деградиран у инфламаторним стањима, што повећава пропустљивост крвно-мождане баријере (КМВ) и последично доводи до тога да леуцити нападају паренхим мозга. Стога, интервенција неуроинфламације може бити важна стратегија за лечење поремећаја мозга (2).

За флавоноиде, као врсту важних природних једињења, потврђено је да могу да ублажавају неуроинфламацију инхибирањем производње проинфламаторних медијатора, повећањем секреције антиинфламаторних фактора и модулацијом поларизације микроглије и астроцита, углавном путем сузбијања активације NLRP3 инфлазома, као и NF- $\kappa$ B, MAPK и JAK/STAT путева. Флавоноиди се налазе у разном воћу и поврћу и чине велику хетерогену групу деривата (3). Природни флавоноиди могу представљати основу за развој нових терапеутика, односно могу бити састојци различитих додатака исхрани. Експерименталне студије показале су улогу природних флавоноида код болести нервног система, што је доказано смањењем вишеструких проинфламаторних медијатора (2).

## 1.2. Предмет и циљ рада

Мастер рад „Једињења биљног порекла као потенцијални неуропротективни агенси код Паркинсонове болести“ је подељен на 4 дела. Први део, односно у уводу описана је дефиниција мозга и неуродегенерација која је повезана са прогресивним оштећењем неурона које узрокује неповратан губитак њихове функције, накнадни пад когнитивне функције и моторичке активности. У другом делу под насловом „Неуродегенеративне болести“, међу којима је и Паркинсонова болест, дата је анализа неуродегенерације а потом је описана

Паркинсонова болест кроз њену етиологију, патофизиологију, дијагнозу, терапију и (будућу) прогнозу. У трећем делу описана су једињења биљног порекла као потенцијални неуропротективни агенси код Паркинсонове болести, као и њихов утицај на лечење пацијената. У резултатима рада и дискусији описане су тврдње и запажања више различитих аутора на утицај једињења биљног порекла код пацијената са Паркинсоновом болешћу, као и развој неуропротективних средстава за поменуту болест. На крају је формиран закључак. У складу са предметом рада, циљеви рада су били:

1. Упознавање са неуродегенеративним болестима, међу које се сврстава и Паркинсонова болест;
2. Сагледавање значаја здраве исхране и физичке активности у смањењу ризика од појаве поменуте неуродегенеративне болести;
3. Увид у потенцијалну корист једињења биљног порекла као неуропротективних агенаса код Паркинсонове болести;
4. Наглашавање важности будућих истраживања која се баве испитивањем утицаја једињења биљног порекла као потенцијалних терапеутика код неуродегенеративних болести, као и истраживање и напредак у самом откривању PD, имајући у виду да болест не показује никакве клиничке симптоме у раној фази.

## 2. НЕУРОДЕГЕНЕРАТИВНЕ БОЛЕСТИ

Неуродегенеративне болести карактерише прогресивни губитак неурона у различитим регионима нервног система. Алцхајмерова болест (АВ) и Паркинсонова болест (РВ) су две најчешће неуродегенеративне болести које су постале претња у 21. веку и тренутно не постоји ефикасан третман за излечење ових врста болести. Неуродегенеративне болести су чешће код старије популације и она је у порасту широм света због повећаног удела старије популације. Развој неуродегенеративних болести код старијих особа је систематски са тенденцијом прогресивног тока што на крају може довести и до смртог исхода (3). Упркос њиховој високој преваленцији, тренутно не постоје лекови који модификују ток болести. У последњим деценијама, због потребе за развојем нових терапеутских опција за неуродегенеративне болести, истражује се неуропротективно дејство природних молекула, као што је ресвератрол. Ресвератрол је стилбен који се налази у неколико биљака, укључујући грожђе, боровнице, малине и кикирики. Студије су показале да ресвератрол показује неуропротективно дејство у експерименталним моделима (4).

Неуродегенерација је прогресивна дисфункција и нарушавање структуре и функције неурона. Овај процес се јавља код различитих болести које погађају централни нервни систем (CNS). Губитак специфичних популација неурона повезаних са функционалним неуронским мрежама одређује клиничку слику акутних и хроничних неуродегенеративних болести. Неуродегенеративна болест је општи термин за низ неуролошких поремећаја који првенствено погађају неуроне у CNS-у, што доводи до дефицита у специфичним можданим функцијама: памћење, кретање и когниција (5).

Акутна неуродегенерација је стање у којем се неурони брзо оштећују и обично умиру као одговор на изненадни трауматски догађај као што су повреда главе, мождани удари, церебрална или субарахноидна хеморагија и исхемијско оштећење мозга. Поремећај са хроничним током карактерише спора иницијација и погоршање током времена са различитим узроцима, што резултира прогресивним и неповратним уништењем специфичних неуронских популација. Хроничне неуродегенеративне болести укључују Алцхајмерову болест, Хантингтонову болест, Паркинсонову болест и амиотрофичну латералну склерозу. Оксидативни стрес доприноси у патофизиологији истражених неуродегенеративних болести. Неравнотежа у производњи реактивних врста кисеоника (ROS) и недовољан капацитет антиоксидативне одбране, што узрокује појаву оксидативног стреса, резултира оштећењем

ћелија, оштећењем система за поправку ДНК и митохондријалном дисфункцијом. Ово убрзава неуродегенеративни процес и прогресију неуродегенеративне болести (5).

## 2.1. Паркинсонова болест

Џејмс Паркинсон (1817), у свом раду под називом „Есеј о дрхтавој парализи“, описао је Паркинсонову болест (РВ) као прогресивну неуродегенеративну болест, коју карактерише селективни губитак допаминергичких неурона у регији људског средњег мозга познатом као *substantia nigra pars compacta* (SNpc). Дегенерација допаминергичких неурона доводи до смањења производње неуротрансмитера допамина, што се клинички манифестује кроз моторичке дисфункције као што су тремор руку, брадикинезија, постурална нестабилност и ригидност. Паркинсонова болест је такође повезана са присуством инклузија  $\alpha$ -синуклеина познатих као Левијева тела у *substantia nigra*. Међутим, основа селективног губитка неурона је још увек нејасна, јер се болест дијагностикује тек у узрадкованој фази (6). Процењује се да је 2016. године око шест милиона људи широм света имало Паркинсонову болест, што је 2,4 пута више од процењене преваленције за 1990. годину. И генетска предиспозиција и фактори околине укључени су у клиничку манифестацију Паркинсонове болести, при чему се старост сматра главним фактором ризика (4).

Паркинсонова болест (РВ) је друга најчешћа неуродегенеративна болест, после Алцхајмерове болести. Паркинсонову болест карактерише прогресивни губитак допаминергичких неурона у *substantia nigra pars compacta* (SNc) са последичном допаминергичком денервацијом стријатума, који прима пројекције SNc неурона. Резултујућа дисфункција нигростријаталног пута одговорна је за класичне моторичке симптоме, који укључују тремор у мировању, брадикинезију, ригидност и постуралну нестабилност. Научни докази указују на то да различити биолошки механизми - укључујући оксидативни стрес, неуроинфламацију, акумулацију и агрегацију  $\alpha$ -синуклеина ( $\alpha$ Syn), играју важну улогу у патогенези Паркинсонове болести. У централном нервном систему, након повреде, одвија се низ догађаја, укључујући производњу инфламаторних медијатора, регрутовање имуних ћелија у паренхим и активацију глијалних ћелија (микроглије и астроцита), што означава да је покренут процес познат као неуроинфламација. На почетку, неуроинфламација игра одбрамбену улогу против патолошке повреде. Међутим, упорна и неконтролисана активација овог процеса може постати штетна. Абнормално интензивирање активације глијалних ћелија у možданом ткиву, посебно у нигростријаталном подручју, пријављено је и код обдукција мозга пацијената са

Паркинсоновом болешћу и код животињских модела Паркинсонове болести. Упорна активација и микроглије и астроглије доприноси погоршању неуродегенеративног процеса, углавном кроз повећано ослобађање проинфламаторних фактора у екстрацелуларном простору, укључујући фактор туморске некрозе- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлеукин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-2, IL-6, интерферон- $\gamma$  и индуцибилну азот-оксид синтетазу iNOS (7).

- *Етиологија болести*

Етиологија Паркинсонове болести није јасно дефинисана јер болест не показује никакве клиничке симптоме у раној фази. У већини случајева, до тренутка када пацијент доживи прве клиничке симптоме, око 50–70% допаминергичких неурона је оштећено или дегенерисано. До сада, фактори који покрећу појаву ове болести остају непознати. Фактори повезани са патогенезом Паркинсонове болести укључују живот у руралним подручјима, пољопривредну активност и коришћење воде за пиће из бунара, јер ови фактори могу изазвати излагање неуротоксичним агенсима као што су пестициди и различити токсини из животне средине. Утврђено је да неки фактори попут редовне конзумације кофеина и чаја, као и пушења имају заштитне ефекте против појаве Паркинсонове болести (6).

- *Патофизиологија болести*

Болест је дефинисана као неуродегенеративни поремећај који показује различите врсте патофизиолошких симптома услед селективног губитка А9 допаминергичких (DA) неурона у SNpc и формирања интрацелуларног агрегата названог Левијево тело. Код патолошких инклузија,  $\alpha$ -синуклеин ( $\alpha$ -син) скраћен на карбоксилном крају се нагомилава и формирају се његове акумулације. Експресија хемоглобина (Hb) није ограничена само на еритроците, већ је евидентна и у неуронима (посебно је концентрисана у мезенцефалним допаминергичким неуронима). У физиолошком стању, утврђено је да је експресија неуронских Hb екстензивно ограничен на ћелијске органеле, укључујући једру, митохондрије и цитоплазму. Међутим, објављено је да када су допаминергички неурони изложени  $\alpha$ -syn-у, покренуто је формирање Hb- $\alpha$ -syn комплекса у митохондријама и цитоплазми, заједно са смањеним транспортом Hb из цитоплазме у митохондрије, ниским нивоима слободног митохондријалног Hb и агрегацијом Hb у једру, што доприноси оштећењу неуронских ћелија и патолошкој прогресији Паркинсонове болести. Дисфункционалност нерава постаје очигледна са веома широким спектром немоторних симптома, као што су аутономна дисфункција, поремећаји спавања,

сензорне абнормалности и когнитивно оштећење, заједно са неуропсихијатријским симптомима (1).

Паркинсонова болест је вишеструки поремећај који утиче на испољавање моторних и на немоторних симптома током развоја болести. У вези са испољавањем различитих симптома, Паркинсонова болест се може категорисати у три фазе: преклиничку, продромалну и клиничку. У преклиничкој фази, у системској нервној ћелији (SN) се започиње фиксна неуродегенерација, без приметних клиничких симптома. Након тога следи продромална фаза која траје више од 10 година и карактерише се непрекидним губитком неурона, али и неким немоторним симптомима. Након тога, фаза у којој 40–60% допаминергичких ћелија постаје нефункционално, праћена моторичким симптомима (тремор, ригидност и брадикинезија) карактерише се као почетна фаза болести код пацијената. Различитим студијама је показано да животни стил као и генетске, еколошке компоненте су неки од главних фактора за преклиничку фазу болести. У фази 2, ради бољег увида у биомаркере за рано откривање и дијагнозу болести неопходна су мерења  $\alpha$ -синуклеина у цереброспиналној течности, крви и периферном ткиву и скенирање транспортера допамина. Коначно, током клиничких фаза, мерљиви параметри везани за развој Левијевих тела и мултиплу системску атрофију идентификују се као биомаркери (1).

- *Дијагноза*

Приближно 60.000 људи се дијагностикује са Паркинсоновом болешћу сваке године у Сједињеним Америчким Државама, то је 14. водећи узрок смрти, при чему већина пацијената умире од компликација болести. Већина пацијената се консултује са својим лекаром опште праксе о симптомима пре него што потраже помоћ од специјалисте. Прогресија болести је променљива и клинички знаци се не могу користити за прецизно предвиђање прогресије. Интердисциплинарна тимска нега може ублажити вишеструке симптоме Паркинсонове болести (8).

Дијагноза Паркинсонове болести је клиничка, а кључне карактеристике укључују брадикинезију, ригидност и тремор. Најчешћи симптом код Паркинсонове болести је једнострано тремор у мировању, често локализован у дисталним мишићима шаке, који узрокује покрет котрљања пилуле. Неки пацијенти примећују осећај унутрашњег тремора. Ригидност обично почиње на страни тела погођеној тремором и може утицати на ход, допринети боловима у мишићима и погоршати држање (8).

Главни дијагностички знаци Паркинсонове болести су моторички симптоми, међутим, немоторички симптоми су такође чести и исцрпљујући. Немоторички симптоми који се често јављају пре моторичких симптома укључују поремећај спавања изазван брзим покретима очију, депресију, затвор, умор и олфакторну дисфункцију. Нека опсежна истраживања спроведена на пацијентима са Паркинсоновом болешћу показала су да скоро сви пацијенти пријављују немоторне симптоме, од чега су се психијатријски симптоми јављали најчешће. Повезани немоторни симптоми који се јављају касније могу укључивати аутономну дисфункцију као што су ортостатска хипотензија и уринарна дисфункција, што може утицати на квалитет живота и ниво неге пацијената. Неки немоторни симптоми као што су деменција и психоза јављају се код узнапредовале форме болести (8).

- *Терапија*

Физички преглед треба да обухвати процену смањених спонтаних или неконтролисаних покрета, тремора или равних или маскираних израза лица. Преглед хода треба да процени да ли постоји погрбљено држање, окретање *en bloc*, замрзавање (тј. изненадне пролазне застоје покрета) или постурална нестабилност. Брадикинезија, или опште успоравање покрета, укључује смањену ручну спретност, несигурне кораке, замрзавање хода и фестинирајући ход (тј. невољно убрзање хода). Неуролошки преглед треба да се фокусира на тонус мишића (нпр. зупчаник, оловна цев) и брадикинезију путем тестирања брзих наизменичних покрета. Погрешна дијагноза се често јавља због вишеструких симптома повезаних са Паркинсоновом болешћу и значајног клиничког преклапања са другим болестима. Пажљивим испитивањем тремора може се разликовати Паркинсонова болест од других узрока. Карактеристике које подржавају дијагнозу Паркинсонове болести су асиметрична клиничка моторна презентација, постепен почетак и брадикинезија. Нефармаколошко лечење болести подразумева (8):

1. Хирушке интервенције

Дубока стимулација мозга (DBS) је хируршка имплантација интракранијалне електроде у субталамично једро или глобус палидус интерна. DBS треба користити код пацијената који не постижу адекватну контролу леводопом и најефикаснији је код пацијената са значајним моторичким флукуацијама, дискинезијама и тремором. Раније упућивање је корисно за пацијенте са тешким симптомима.

## 2. Физичка активност

Пацијенте треба подстаћи да буду физички активни у складу са својим функционалним способностима јер је показано да вежбање побољшава функционалност и моторичке вештине. Часови у заједници намењени пацијентима са Паркинсоновом болешћу, као што су програми бокса и програми логопедске терапије специфични за Паркинсонову болест, могу помоћи у побољшању квалитета живота и могућем успоравању прогресије болести.

## 3. Исхрана

Пацијенти са Паркинсоновом болешћу имају већи ризик од саркопеније и остеопорозе. Леводопу треба давати најмање 30 до 45 минута пре оброка богатог протеинима. Саветује се учесталија конзумација медитеранске исхране која садржи маслиново уље доводи до значајног побољшања здравственог стања код пацијената са Паркинсоновом болешћу (3). Адекватне количине витамина D и калцијума треба уносити путем исхране или применом суплемената. Адекватан унос протеина и калорија може бити отежан због проблема са храњењем условљен тремором, ригидношћу, и смањеним апетитом услед одложеног гастроинтестиналног транзита.

## 4. Професионална нега

Пацијентима је често потребан професионални тим за негу како би се пружила свеобухватна нега у различитим фазама болести. Нега побољшава моторичке резултате и квалитет живота, и смањује резултате депресије. Поред лекара опште праксе и неуролога, чланови тима за негу могу укључивати социјалног радника, физиотерапеута, радног терапеута, психолога, фармацеута, дијететичара и логопеда.

Рехабилитација моторике у великој мери зависи од могућности моторичког учења. Моторичко учење представља скуп поступака повезаних са праксом или искуством који доводе до релативно трајне промене у способности кретања. Значајне одреднице моторичког учења огледају се у поступности у процесу усвајања моторичке вештине, остварљивости кроз понављено извођење моторичког задатка, зависности у одређеној мери од моторичких способности и укупних моторичких знања, учешћа свесне контроле извођења моторичког рада који опада са временом, као и у могућности увиђања и корекције грешака током реализације моторичког рада. За ефикасност моторичког учења од значаја је рани почетак моторичког

учења. Усмерена физичка активност има утицаја на механизме на молекуларном нивоу, који не делују само афирмативно на моторичке функције, већ и неуропротективно (9).

Физикална терапија представља незаобилазан део третмана, без обзира на фазу болести и начин лечења. Примена класичне физикалне терапије и окупационе терапије има за циљ помоћ особама у свакодневном функционисању. Кинезиотерапија је најфреквентније коришћен поступак у рехабилитацији. Кључни сегменти на које је могуће деловати кинезиотерапијом су: ход, баланс, постура, активности свакодневног живота и трансфера. Значајно је и извођење аутоматских активности, али и истовремено практиковање већег броја активности, такозвани „мултитаскинг” (9).

Хидротерапија је облик физикалне терапије која се примењује у свим узрасним добима и код великог броја патолошких стања. Вежбе у води су облик вежбања чија популарност расте у неурорехабилитацији. Водени амбијент нуди специфичне механичке предности због хидростатичких и хидродинамичких принципа потиска, вискозности и отпора. Моторичке активности се, у зависности од брзине и смера покрета, као и могућности коришћења многобројних водених реквизита, могу изводити олакшано или сасвим супротно, са додатним отпором, у складу са захтевима и рехабилитационим циљевима (9).

- *Прогноза*

Лекови који повећавају синаптичку доступност допамина, као што је леводопа и инхибитори ензима укључених у метаболизам допамина (нпр. карбидопа, ентакапон, разагилин), као и агонисти допаминских рецептора (нпр. прамипексол, ропинирол), прописују се пацијентима са Паркинсоновом болешћу. Развој нових третмана за борбу против неуродегенеративних болести захтева боље разумевање основних патофизиолошких процеса. Стога су промене протеостазе, митохондријалне функције, аутофагије, редокс статуса, метаболизма метала и калцијума, као и неуроинфламације и неурогенезе, постале потенцијалне терапијске мете лекова за које се очекује да модификују прогресију ове болести (4).

Прогресија Паркинсонове болести је променљива и тренутно не постоји доступна метода за предвиђање како ће се она развијати. Ниједна терапија, укључујући леводопу, није показала способност успоравања прогресије. Студија из 2012. године показала је да је приближно 77% пацијената имало лоше исходе (тј. смрт, постурална нестабилност или деменција) 10 година након почетка болести. Прелазак са ограничења која болест иницира (тј. тешкоће са

активностима) на инвалидитет (губитак независности) дешава се између три и седам година након почетка болести. Фактори ризика за брзо смањење моторичких функција укључују поодмакло доба и брадикинезију или ригидност као почетне симптоме. Изражен тремор, при почетку може предвидети спорије стопе прогресије болести. Индикатори ограниченог животног века и подобности за хоспицијску негу за пацијенте са Паркинсономом болешћу укључују проблеме са гутањем, аспирациону пнеумонију и губитак тежине који се приписује анорексији и тешкоћама у исхрани. Преваленција деменције код Паркинсонове болести је 40% и повећава се са трајањем болести и са старошћу. Психозе, најчешће слушне и визуелне халуцинације, као и параноидне заблуде јављају се код 20% до 40% пацијената са Паркинсономом болешћу и представљају најугрожавајуће факторе ризика за смештај пацијента у дом за негу (8). Директни и индиректни трошкови повезани са Паркинсономом болешћу, укључујући лечење, исплате социјалног осигурања и изгубљени приход, процењују се на 52 милијарде америчких долара годишње само у САД-у (2019. година). У трошкове нису укључени милиони долара који се сваке године улажу у потрагу за новим третманима за ове болести (4).

Тренутно не постоје лековити третмани за Паркинсонову болест, већ само фармакотерапија за управљање симптомима. Леводопа, прва линија терапије, користи се за надокнаду нивоа допамина како би се ублажио губитак допаминергичких инервација. Примена леводопе је обично праћена инхибитором декарбоксилазе као што је карбидопа, како би се ограничио њен периферни метаболизам. Хронична примена леводопе је повезана са дискинезијама и смањеном ефикасношћу лека, што отежава управљање симптомима током прогресије болести. Инхибитори моноаминооксидазе-Б (МАО-Б) или агонисти допаминских рецептора могу имати неуропротективне, као и симптоматске ефекте (10).

Лекови који су тренутно доступни за Паркинсонову болест не резултирају дуго очекиваним трајним терапеутским користима за пацијенте, и као такви, научници су сада усмерили своју пажњу на природна једињења, која могу имати обећавајући потенцијал. Неколико студија је документовало да различите лековите биљке и природна биоактивна једињења показују лековита својства. Многобројни биоактивни молекули, попут полифенола, терпена и алкалоида изоловани су из биљака. Њихова улога као потенцијалних терапеутика код Паркинсонове болести није занемарљива (1).

### 3. ЈЕДИЊЕЊА БИЉНОГ ПОРЕКЛА КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИ НЕУРОПРОТЕКТИВНИ АГЕНСИ КОД ПАРКИНСОНОВЕ БОЛЕСТИ

Природна фитобиоактивна једињења у лечењу Паркинсонове болести, или другим речима, нутритивни суплементи, показали су терапеутску вредност у студијама заснованим на доказима и нису показали нежељене ефекте након дужег уноса, отварајући пут ка коришћењу здравих алтернативних стратегија за борбу против неуродегенеративних болести. Тренутно се улажу све већи напори у истраживање како би се боље разумела њихова улога у Паркинсоновој болести (11).

Студије спроведене последњих година фокусирају се на истраживање терапеутског потенцијала великог броја природних једињења за неуродегенеративне болести, посебно оних добијених из биљних екстраката. Кроз историју, традиционална медицина је заговарала употребу неких биљака у медицинске сврхе што је била основа за проучавање механизма деловања и безбедности многобројних екстраката и једињења изолованих из биљака (4). Различита природна једињења која се проучавају због свог неуропротективног потенцијала су описани кроз наредна подпоглавља.

#### 3.1. Шафран (*Crocus sativus L.*)

У природној медицини расте интересовање за *Crocus sativus L.*, вишегодишњу биљку без стабљике која припада породици *Iridaceae*, а гаји се у већини медитеранских земаља, као и у Ирану, Индији и Кини. Њени активни састојци су дуго проучавани као антиоксидативни, антиинфламаторни и неуропротективни биолошки агенси у третману различитих стања дегенеративне патологије. На основу традиционалне природне медицине и недавних биомедицинских истраживања, назначено је да *C. sativus* и његова биоактивна једињења поседују антиканцерогена, антимулагена, антигенотоксична и антимикуробна дејства, а показали су се и као ефикасни у третманима неуродегенеративних поремећаја. Биохемијска анализа пречишћеног екстракта *C. sativus* показала је да су каротеноиди (кроцини, кроцетин, пикрокроцин и сафранал) и гликозиди (кверцетин и кемпферол) његови главни биоактивни састојци. Занимљиво је да је студија, користећи кроцин ( $\alpha$ -кроцин; 20 mg/kg) и кроцетин (50 mg/kg) против трауматске повреде мозга код мишева, документовала њихове неуроинфламаторне заштитне ефекте уз ублажавање степена неуролошког оштећења, едема мозга, смањење активације микроглије, ослобађање неколико проинфламаторних цитокина и

смањење апоптозе изазване липополисахаридом (LPS) у органотипским културама хипокампуса. Генерално говорећи, ова једињења изолована из шафрана остварују своју неуропротективну активност путем антиинфламаторних, антиоксидативних и имунорегулаторних путева, што представља поуздан имуномодулациони одговор код неуродегенеративних патологија као што је Паркинсонова болест (11).

Ова биљка се такође користи као релаксант глатких мишића у иранској традиционалној медицини. У студијама на животињама се сугерише да шафран и његове компоненте имају корисне ефекте код неуродегенеративних поремећаја (12).

### 3. 2. Ресвератрол (RSV)

Ресвератрол (3,4,5-трихидрокси-*trans*-стилбен) је природни полифенол који је први пут изолован из корена биљке бели кукурик (*Veratrum grandiflorum Loes*). Такође је екстрахован из корена биљке јапански чвораст коров (*Polygonum cuspidatum*) који се често користи у традиционалној кинеској и јапанској медицини. Ресвератрол се може наћи у разним биљкама као што су петолисни бршљан (*P. quinquefolia L.*), пеонија (*Paeonia lactiflora*) и бели дуд (*Morus alba*), као и у неколико уобичајених намирница попут бобичастог воћа, кикирикија, црвеног грожђа (13).

Експериментална студија је показала да стилбеноиди, попут ресвератрола, показују антиоксидативну и антиинфламаторну активност, што доводи до неуропротекције. RSV може имати синергијске ефекте када се примењује у комбинацији са прекурсором допамина L-дopa, који је и даље главни третман доступан пацијентима са Паркинсоновом болешћу. Ово је важно јер примена RSV може омогућити употребу нижих доза L-дopa, чиме се смањују његови нежељени ефекти, који су један од главних проблема у његовој клиничкој употреби. Важно је напоменути да су неке студије откриле да RSV показује бољу ефикасност када се примењује у наночестицама у поређењу са применом слободног RSV, а даља истраживања би требало боље да истраже ефекте RSV наночестица против неуродегенеративних болести (4).

Ресвератрол ублажава моторичку дисфункцију, повећава ниво допамина и његових метаболита, смањује експресију  $\alpha$ -синуклеина и побољшава антиоксидативни статус, као и да смањује неуроинфламаторне реакције и регулише митохондријалну дисфункцију (13).

### 3.3. Канабиноиди (*Cannabis Sativa*)

Канабис је једногодишња зељаста цветница пореклом из источне Азије и широко се гаји кроз историју због бројних примена, од употребе као извор индустријских влакана и уља из семена, до примене у исхрани, рекреацији и медицини. Иако је описано преко 500 различитих једињења, фитоканабиноиди изведени из канабиса (CDC) и ресвератрол (RSV) могу бити корисни неуропротективни агенси за Паркинсонову болест због својих антиоксидативних и антиинфламаторних својстава. Тетрахидроканабинол (THC) и канабидиол (CBD) су главни фитоканабиноидни састојци биљке канабиса и делују на канабиноидне рецепторе. *Cannabis sativa* такође садржи мноштво фитохемикалија, укључујући мање фитоканабиноиде  $\beta$ -кариофилен (VSR) и тетраhydroканабиварин (THCV). VSR је компонента етеричног уља канабиса и етеричних уља цимета, црног бибера и оригана. Ова једињења могу показати неуропротективну активност путем агонистичких ефеката на канабиноидни рецептор-2 (CB2), а без показивања психоактивних ефеката THC. VSR делује противупално путем активације чланова породице нуклеарних рецептора пероксизомских пролиферисаних активаторских рецептора (PPAR) (10).

Клиничко испитивање употребом канабиноида (CBD) и RSV-а код особа са Паркинсоновом болешћу показало је да је примена CBD-а побољшала моторичке покрете и квалитет сна, са само благим нежељеним ефектима. Дакле, ефикасност CDC-а и RSV-а је доказана и подаци из клиничких испитивања подржавају потенцијалну безбедност CBD-а и RSV-а код људи. *In vivo* студије на глодарима су показале да су ова природна једињења ефикасна у неуропротекцији код Паркинсонове болести и да показују симптоматске користи. Међутим, и даље постоји потреба за спровођењем дугорочних студија које прате испољавање моторичких и немоторичких симптома Паркинсонове болести, као и за додатним студијама које разматрају користи од формулација и деривата неуропротективних средстава са побољшаном биодоступношћу. Свеукупно гледано, потребна су даља клиничка испитивања спроведена на људима како би се размотрила корист од примене неуропротективних средстава за пацијенте са раном фазом или раним почетком Паркинсонове болести (10).

### 3.4. Куркума (*Curcuma longa*)

Широко коришћена у југоисточној Азији у медицинске сврхе, и као зачин, куркума је ризоматозна зељаста вишегодишња биљка из породице ђумбира (*Zingiberaceae*). Куркумин (диферулоилметан) је главни природни фенол куркуме, флавоноид који показује интринзична

антиоксидативна, антиинфламаторна и антиканцерогена својства (11). Показано је да куркумин помаже у регенерацији неурона активирањем Trk/PI3K сигналних путева који подижу нивое BDNF у моделу Паркинсонове болести. Сматра се да куркумин делује тако што смањује нивое TNF- $\alpha$  и каспазе, а истовремено повећава нивое BDNF (3). Куркумин, природни полифенол изведен из куркуме, има снажне антиоксидативне ефекте уклањањем реактивних врста кисеоника и повећањем ендogene антиоксидативне одбране, као што је глутатион, чиме ублажава оксидативни стрес. Куркумин омета агрегацију алфа-синуклеина, чиме потенцијално смањује формирање Левијевих тела која су карактеристична за Паркинсову болест. Преклиничка студија сугерише да куркумин може спречити губитак неурона у *substantia nigra* уклањањем реактивних кисеоничних врста, повећањем активности глутатиона и инхибирањем агрегације  $\alpha$ -синуклеина. Упркос предодређеној ниској биодоступности, недавни напредак у технологији формулације, као што су препарати на бази фосфолипида, микроемулговани и наномицеларни препарати, побољшали су његову системску апсорпцију чиме је повећан његов терапеутски потенцијал. Заједно, ови неуропротективни механизми позиционирају куркумин као кандидата за ублажавање симптома Паркинсонове болести (14).

Формулације куркумина показују потенцијалне користи, као што су побољшан квалитет сна и смањење моторичког погоршања, значајна побољшања моторичких симптома или тежине умора. Будућа истраживања треба да дају приоритет великим, мултицентричним рандомизованим контролисаним испитивањима користећи стандардизоване мере исхода и репрезентативне популације пацијената како би се потврдили ови прелиминарни налази и утврдило које подгрупе пацијената са Паркинсоновом болести могу имати највећу корист од суплементације куркумином. Такве студије требало би да имају за циљ идентификацију оптималних режима дозирања, процену дугорочне безбедности и истраживање фармакокинетичких интеракција са конвенционалним терапијама. Поред тога, истраживања која повезују периферне и централне биомаркере биће неопходна за разјашњавање потенцијалних ефеката куркумина на модификацију болести (14).

### **3.5. Зелени чај (*Camellia sinensis*)**

Зелени чај се прави од екстракта листова биљке *Camellia sinensis* који садржи фитохемикалије, као што су полифеноли и кофеин. Полифеноли који се налазе у зеленом чају укључују епигалокатехин-3-галат (EGCG), епикатехин галат, епикатехине и флаваноле (кемпферол, кверцетин и мирицетин) који имају антиоксидативне, антиканцерогене, антиинфламаторне и антирадијационе биохемијске ефекте *in vitro*. EGCG, поред својих бројних биоактивних

користи, укључујући антиоксидативна, својства уклањања ROS, хелатирања гвожђа и антиапоптогичка својства, често се користи у биолошкој терапији Паркинсонове болести. Међу главним предностима које га чине атрактивним једињењем за терапију Паркинсонове болести издвајају се његова способности да лако пролази кроз крвно-моздану баријеру и активира АМПК пут (протеин киназе активирани аденозин монофосфатом). Овај молекуларни механизам неуропротективног ефекта посредованог EGCG-ом заснива се на повећању нивоа  $Ca^{2+}$  у цитозолу, чиме се утиче на активност  $Ca^{2+}$ /калмодулин-зависне протеин киназе (CaMKK $\beta$ ). Активација АМПК регулише митохондријалну биогенезу путем PGC-1 $\alpha$  и митофагије, чиме одржава пул енергетски активних митохондрија неопходних за преживљавање допаминергичких неурона. Поред тога, *in vivo* студија је показала да EGCG спречава губитак допаминергичких неурона изазван МРТР-ом у *substantia nigra* инхибирањем неуронске синтазе азот-оксида. Недавно је утврђено да EGCG такође има имуномодулаторне ефекте у различитим моделима Паркинсонове болести, регулишући периферне процесе повезане са упалом, обнављајући реакције понашања и штитећи од масивне допаминергичке неуронске дегенерације изазване МРТР-ом. Стога је вероватно да неуропротективни ефекти посредовани EGCG представљају вишеструко ефикасну нутрацеутску стратегију против различитих облика Паркинсонове болести (11).

Истраживање последњих деценија фокусирано је на испитивање потенцијалних здравствених користи полифенола у зеленом чају за превенцију неколико болести, укључујући и неуролошке болести (15).

Менделова студија рандомизације је открила да конзумирање 3 или више шољица зеленог чаја дневно смањује ризик од Паркинсонове болести и указује да је већи унос зеленог чаја повезан са споријом стопом прогресије болести. Природно порекло EGCG-а и његова способност да се апсорбује у дигестивном тракту и прође крвно-моздану баријеру такође су привукли велику пажњу као потенцијално клиничко терапеутско средство за Паркинсонову болест последњих година. Дугорочни и вишеструки експерименти испитивања испољавања различитих облика понашања показали су да EGCG ублажава анксиозност код пацијената са Паркинсоновом болешћу, али уз то побољшава спонтане моторичке способности и побољшава снагу мишића и функцију моторичке координације. Истраживање је показало да EGCG може имати потенцијални превентивни ефекат на Паркинсонову болест смањењем првог уноса токсичних  $\alpha$ -syn кратких фибрила од стране микроглије (15).

Напредак у лечењу пацијената са Паркинсоном болешћу постигнут је последњих деценија. Међутим, важно је нагласити да су ефекти фармаколошке терапије и хируршке интервенције били незадовољавајући због манифестованих нежељених ефеката и немогућности да ефикасно успоре или инхибирају смрт допаминергичких неурона. Стога су превенција Паркинсонове болести и рана интервенција од највеће важности. У том погледу, EGCG има велики потенцијал као природни производ. Резултати студије нуде експерименталне доказе који подржавају употребу зеленог чаја као природне дијететске интервенције за превенцију Паркинсонове болести у будућности (15).

### 3.6. Гинко (*Ginkgo biloba*)

Гинко билоба је биљка из рода *Ginkgo* у породици *Ginkgoaceae*. Екстракт листа гинка билобе (EGb) је показао значајну биолошку активност. Добро је познато да су лактони и флавоноли главне активне компоненте EGb-а. Флавоноли гинка имају антиоксидативне и антиинфламаторне ефекте. Гинколид Б је дитерпеноидни лактон. Може заштитити нервне ћелије од оштећења и побољшати когницију и памћење. Протокатехинска киселина (РСА), главни представник из класе органских киселина, има многе биолошке активности, укључујући неуропротективне и антиоксидативне ефекте. Студија је показала да РСА може инхибирати апоптозу ћелија РС12 и стимулирати пролиферацију ћелија ради лечења Паркинсонове болести (16). EGb761 је екстракт из лишћа дрвета гинко билоба. Утврђено је да се може користити као антиоксидативно и неуропротективно средство у различитим стањима, попут исхемије, оксидативног стреса и  $\beta$ -амилоидне индуковане токсичности. EGb761 садржи 24% флавоноида и 6% терпеноида (познатих као гинколиди и билобалиди). Клинички, ефекти екстракта гинко билобе су тестирани код различитих неуролошких поремећаја, укључујући Паркинсонову болест. Имајући у виду да је важан окидач Паркинсонове болести оксидативни стрес, EGb761 може ефикасно да га спречи. Може се закључити да екстракт гинка билобе може бити коадјутант у лечењу Паркинсонове болести, што даје акценат на његове позитивне ефекте (17).

### 3.7. Боб (*Vicia faba*)

Клиничка студија је такође показале да боб, биљка из породице пасуља и грашка, примењен први пут код нелечених пацијената, појачава допаминергичке ефекте неуротрансмисије и повећава ниво допамина у плазми за 200 до 500 пута. Штавише, када се примењује код пацијената који су хронично лечени L-дора или другим лековима, боб је безбедан и ефикасан

нутрацеутик за пацијенте са Паркинсоновом болешћу, способан да изазове значајан ефекат на нивое катехоламина (допамина и норадреналина). Боб је валидан нутрацеутик са антиинфламаторним, неуропротективним и антиоксидативним ефектима, који показује одличну способност модулације неуроендокрине функције код Паркинсонове болести. У садашњим и будућим терапијским смерницама, боб треба примењивати у комбинацији са антинеуродегенеративним лековима. Овај природни производ је ефикасан у ублажавању прогресије Паркинсонове болести код пацијената. Такође, показује одличну способност модулације неуроендокрине функције код оболелих од ове болести (11). Научно истраживање доказује да конзумирање биљке боб (*Vicia faba*) може довести до значајног побољшања моторичких способности код пацијената са Паркинсоновом болешћу (12).

### **3.8. Биоактивни састојци биљног порекла (полифеноли, терпени и алкалоиди)**

Многи полифеноли, терпеноиди и алкалоиди показују своја могућа корисна својства у *in vitro* и *in vivo* моделима неуродегенеративних поремећаја, посебно Паркинсонове болести. У биоактивне састојке, као снажни терапеутици за лечење Паркинсонове болести, спадају (1):

- **Полифеноли**

У последњој деценији, научни докази потврђују да су природни молекули, укључујући полифеноле (РРН), способни да ублаже патобиолошке процесе укључене у неуродегенеративне болести. Конкретно, РРН штите неуроне од реактивних врста кисеоника (ROS) повећавајући активност NAD-зависне деацетилазе сиртуин-1 (SIRT1) и ублажавају неуроинфламаторни процес модулирањем регулатора сигналних путева капа-лаких ланаца нуклеарног фактора активираних Б ћелија. Поред тога, РРН може индуковати раст неурита, повећати ћелијску антиоксидативну одбрану и регулисати транскрипционе факторе који доприносе преживљавању и експресији гена циљањем на различите молекуларне путеве, као што су екстрацелуларна сигнално регулисана киназа 1/2, фосфатидилинозитол 3-киназа/Akt и путеви протеин киназе активирани митогеном. Важно је напоменути да РРН такође смањује токсичност изазвану погрешно савијеним агрегатима  $\alpha$ Syn и амилоидним  $\beta$  протеинским олигомерима. Сва ова својства представљају јаке доказе да РРН једињења могу бити потенцијалне терапијске опције код пацијената са Паркинсоновом болешћу (7).

Сваки молекул РРН може истовремено деловати на различите патофизиолошке механизме, обнављајући оксидативну хомеостазу, смањујући неуроинфламаторне процесе и

побољшавајући клиренс  $\alpha$ Syn. Сви заједно, ови ефекти доводе до смањења неуродегенеративног процеса у нигростријаталном путу са последичним побољшањем моторичких перформанси без нежељених ефеката (7).

Полифеноли су секундарни метаболити биљка и обично се налазе у поврћу, воћу, орашастим плодовима и семенкама. Поседују више фенолних јединица ( $C_6H_5OH$ ) са хидроксилним групама (-OH) директно везаних за угљеникове атоме из ароматичног бензеновог прстена. Утврђено је да полифеноли показују потенцијална терапеутска својства. Исхрана богата полифенолима показала је значајне модулаторне ефекте на патофизиолошке механизме многих хроничних болести, првенствено код дијабетеса, кардиоваскуларних и неуродегенеративних болести, што је доказано у неколико експерименталних и клиничких студија, где је потврђен њихов значајан профилактички и терапеутски потенцијал. Све већи број научних доказа показује да суплементација полифенолним једињењима ограничава ризик од неуродегенеративних поремећаја. Утврђено је да неколико ових једињења имају способност да заштите ћелије од оксистерола (нпр. 7-кетохолестерол), ублаже митохондријалну дисфункцију и оштећења ћелија. Полифенолна једињења (ресвератрол, кверцетин и апигенин), показала су потенцијалну активност уклањања реактивних врста кисеоника (ROS) изазваних оксистеролима и тиме делују на ROS. Они поседују утицајна антиоксидативна својства захваљујући свом потенцијалу уклањања слободних радикала и хелатном дејству гвожђа. Поред тога, додатно је документовано да показују антивирусна, антибактеријска, антиинфламаторна, антиканцерогена и неуропротективна својства. Утврђено је да биљни полифеноли остварују неуропротективне способности тако што спречавају агрегацију погрешно савијених протеина, доприносе очувању когнитивних функција и памћења, регулишу стварање реактивних врста кисеоника (ROS), модулишу неуроинфламације и лучења неуротрофина, као и способност заштите нервних ћелија након излагања неуротоксинима (1)

Најзначајније врсте полифенола, њихови нутритивни извори, као и начин на који остварују ефекте приказани су у **Табели 1**.

**Табела 1.** Биљни полифеноли који могу имати неуропротективне способности

Врста полифенола	Нутритивни извори	Начин остваривања ефекта
Кверцетин	Црни лук, јабуке, чај, купусњаче и орашасте плодови	Штити ткива малог мозга од неуротоксичности и оксидативног стреса
Апигенин	Грожђе, першун, целер и поморанџе	Смањење експресије и концентрације TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 и TGF- $\beta$
Гинколна киселина	Листови гинка билобе	Промовише аутофагијом зависно чишћење $\alpha$ -син агрегата
Хризин	Цветови <i>Oroxylum indicum</i> , <i>Passiflora incarnata</i> и <i>Passiflora caerulea</i> , печурке, пчелињи прополис и мед	Повећава експресију Nrf2, активира MEF2D, смањује регулацију антиапоптотског протеина Bcl-2
Ванилин	Природна ванила	Смањује прекомерну експресију iNOS, COX-2, IL-1 $\beta$ и IL-6 регулацијом ERK1/2, p38 и NF- $\kappa$ B сигнализације
Цимет	Биљка <i>Cinnamomum osmophloeum</i>	Спречава оксидативни стрес изазван H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

- **Терпени**

Терпени су једно од најраспрострањенијих једињења у биљном царству. Поседују највећу молекуларну различитост међу секундарним метаболитима. Терпени се углавном добијају из четинара (клеке, јеле, бора). Углавном су то угљоводоници који чине главне биоактивне

компоненте природних производа, укључујући етерично уље, восак и смолу. Терпеноиди имају биолошки и фармаколошки потенцијал, укључујући антиканцерогено, антивирусно, антиинфламаторно, антифунгално, антихипергликемијско, антипаразитско и антимикубно дејство.

- **Алкалоиди**

Алкалоиди показују широк спектар биолошких улога као што су антидепресив, еметик, диуретик, антимикубно, антивирусно, антихипертензивно, антиинфламаторно, антитуморско, антихолинергично, миорелаксантно, хипоалгезијско и симпатомиметичко дејство. Студија аутора Kumari et al. (2023) је показала да бројне алкалоидне компоненте поседују модулаторни ефекат на неуронску активност у стањима као што је Паркинсонова болест. Стога се показало да су алкалоиди биљни метаболити који имају полифармаколошко дејство, као и утицај у развоју лекова за лечење Паркинсонове болести.

### **3.9. Гинсенг**

Као што је познато, најважнија карактеристика Паркинсонове болести су поремећаји кретања. Гинсенозид Rg1 ублажава моторички дефицит изазван МРТР-ом. Поред тога, гинсенозид Rg1 ублажава смањење експресије антитирозин хидроксилазе и повећање експресије  $\alpha$ -синуклеина у *substantia nigra* и стријатуму. Дакле, гинсенозид Rg1 може бити потенцијална терапеутска опција код Паркинсонове болести делујући на смањење нивоа  $\alpha$ -синуклеина у SN и стријатуму. Поред тога, гинсенозид Rg1 би могао да ублажи морталитет и смањи ниво TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 у *substantia nigra pars compacta* (SNpc). Гинсенозид Rg1 не само да је могао повећати број CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Т ћелија и проценат CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> регулаторних Т ћелија, већ је могао и да смањи број CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т ћелија. JB-1, антагонист рецептора инсулину сличног фактора раста-I (IGF-IR), и гинсенозид Rg1 су тестирани у одређеном моделу. Резултати су показали да је гинсенозид Rg1 побољшао ротационо понашање изазвано апоморфином, али је JB-1 блокирао овај ефекат. Поред тога, гинсенозид Rg1 је побољшао експресију гена TH, транспортера допамина и Bcl-2 након 6-OHDA лезија, али JB-1 је и даље антагонизују ове ефекте гинсенозида Rg1. Стога је ефекат овог гинсенозида уско повезан са његовом способношћу да активира IGF-IR сигнални пут. Поред тога, неуропротективни ефекти гинсенозида Rg1 су такође били блокирани помоћу Dickkopf-1, који је антагонист Wnt сигналног пута. Сматра се да Wnt/ $\beta$ -катенин сигнални путеви играју важну улогу у Паркинсоновој болести (18).

### 3.10. Лековите биљке

Лековите биљке се користе у многим заједницама и земљама вековима због своје ефикасности, прихватљивости и упоредиво мањег броја нежељених ефеката од хемијски синтетисаних лекова. Ове биљке су одавно познате широм света по својим јединственим и вредним предностима. Истраживања су такође показала да ове биљке имају посебан статус због очувања здравља а у различитим заједницама због антиоксидативног дејства фенолних једињења идентификованих у њима, поред њихове економске вредности. Данас биљке играју важну улогу у откривању нових терапијских приступа који се користе у лечењу различитих болести. Терапијски ефекти лековитих биљака и њихових једињења у лечењу Паркинсонове болести, посматрани су у *in vivo* и *in vitro* условима. Иако је већина биљних екстраката и њихових активних састојака проучавана на моделима Паркинсонове болести *in vivo*, неки од њих су до сада испитивани само на ћелијским моделима (19).

У последњој деценији, лековите биљке и биоактивни састојци показали су се као обећавајући ресурси за истраживање лекова за Паркинсонову болест. Ефикасност неких лековитих биљака у облику различитих формулација које су испитиване у последњих пет година (2019-2023), са механизмом деловања за лечење Паркинсонове болести представљени су у **Графичком приказу 1**.



**Графички приказ 1.** Лековите биљке као потенцијалним терапеутским својствима код Паркинсонове болести

Поред горенаведених, остале лековите биљке ефикасне код Паркинсонове болести су (19):

1. Месечево семе (*Tinospora cordifolia*): повећава ниво допамина; смањује ниво МДА; повећава активност митохондријалног комплекса; побољшава локомоторну активност;
2. Дрвенасти божур (*Paeonia suffruticosa*): повећава удаљеност кретања у тесту отвореног поља; повећава ниво укупног стријаталног допамина; ублажава последице губитка допаминергичких неурона;
3. Водени екстракт листова махунарке *Albizia adianthifolia* W. Wight (*Leguminosae*) има антиоксидативни потенцијал и може помоћи у управљању неуролошким абнормалностима услед Паркинсонове болести;
4. Црни ким (*Nigella sativa* L.) је једна од биљних врста која успева у већем делу света. Семе ове лековите биљке се додаје као адитив за храну и зачин персијској храни, укључујући хлеб, киселе краставчиће и салате. Утиче на побољшање пажње, памћења и когниције и смањење анксиозности (12).

Неки симптоми попут затвора, губитка чула мириса, смањена мимика лица, тих и монотон говор, поремећај сна и вртоглавице могу претходити месецима до деценијама пре постављања клиничке дијагнозе Паркинсонове болести. Постоји значајан простор за коришћење модалитета ајурведског лечења и за немоторне и за предиспозицијске карактеристике болести. Ајурведа има индивидуализовани приступ у лечењу Паркинсонове болести, специфичан за патогенезу. Постоје најмање три клиничке користи које се могу добити од Ајурведе за боље лечење Паркинсонове болести (20):

1. Смањење учесталости и тежине нежељених ефеката конвенционалне терапије;
2. Побољшање немоторних симптома;
3. Утицај на неуродегенеративни процес од продромалне фазе па надаље.

Важна ајурведска лековита биљка за Паркинсонову болест је љубичасти пасуљ (*Mucuna pruriens* L.). Поред тога што је природни извор леводопе, семе љубичастог пасуља има додатне предности у побољшању когнитивне функције, смањењу дискинезије и побољшању расположења (20).

#### 4. РЕЗУЛТАТИ РАДА И ДИСКУСИЈА

Pathak-Gandhi & Vaidya (2017) тврде да се са повећањем стреса у животу, повећава и учесталост болести нервног система. Неуролошке болести представљају огроман терет за живот и здравље људи. Болести нервног система имају велики утицај на живот и рад пацијената и могу чак довести до ситуација које су угрожавајуће по живот. Са старењем становништва и повећањем очекиваног животног века у савременом друштву, предвиђа се да ће се број случајева са Паркинсоновом болешћу удвостручити до 2030. године (21).

У центру проблема је истраживања које се односи на неуродегенеративне болести и њихово лечење. Zheng и сарадници (2018) тврде да се лечење болести нервног система углавном своди на лекове и хируршко лечење. Међутим, пацијенти често не могу да се придржавају конвенцијалне терапије. Поред тога, дуготрајна употреба лекова може довести до акумулације лекова и тровања. Хируршко лечење често повећава шансе за инфекцију и доводи до других дисфункција. Имајући у виду наведене податке, последњих година, западне земље користе природну медицину за лечење болести нервног система, што се сматра обећавајућом методом истраживања (18). У **Табели 2.** приказане су лековите биљке са терапеутским потенцијалом код Паркинсонове болести.

**Табела 2.** Лековите биљке са терапеутским потенцијалом код Паркинсонове болести

Лековита биљка	Терапеутски потенцијал
Шафран ( <i>Crocus sativus L.</i> )	Антиканцерогена, антимулагена, антигенотоксична и антимикуробна дејства.
Бели кукурик ( <i>Veratrum grandiflorum Loes</i> ), јапански чвораст коров ( <i>Polygonum cuspidatum</i> ), петолисни бршљан ( <i>P. quinquefolia L.</i> ), пеонија ( <i>Paeonia lactiflora</i> ), бели дуд ( <i>Morus alba</i> )	Ублажавају моторичку дисфункцију, повећавају ниво допамина и његових метаболита, смањују експресију $\alpha$ -синуклеина и побољшавају антиоксидативни статус, смањују неуроинфламаторне реакције и регулишу митохондријалну дисфункцију.
Канабиноиди ( <i>Cannabis sativa</i> )	Побољшава моторичке покрете и квалитет сна.
Куркума ( <i>Curcuma longa</i> )	Побољшан квалитет сна, значајна побољшања моторичких симптома, смањује формирање Левијевих тела.
Зелени чај ( <i>Camellia sinensis</i> )	Ублажава анксиозност, побољшава спонтане моторичке способности и побољшава снагу мишића и функцију моторичке координације.
Гинко ( <i>Ginkgo biloba</i> )	Заштита нервних ћелија од оштећења, побољшање когниције и памћења, спречавање оксидативног стреса.
Боб ( <i>Vicia fava</i> )	Одлична способност модулације неуроендокрине функције, ублажавање прогресије болести, способност модулације неуроендокрине функције, побољшање моторичких способности.
Гинсенг	Ублажава моторички дефицит и ублажава смањење експресије антитирозин хидроксилазе, повећава експресију $\alpha$ -синуклеина у <i>substantia nigra</i> и стријатуму.

Препреке које се јављају у развоју неуропротективних стратегија су (22):

1. Мултифакторска етиологија: укључује генетске и факторе околине, варијабилност у патогенези Паркинсонове болести, недостатак раних биомаркера;
2. Животињски модели само делимично имитирају Паркинсонову болест у погледу етиологије, патологије и мера понашања, разлике у фармакокинетици и фармакодинамици лекова. Другим речима, режим лечења стандарним терапијским опцијама на животињским моделима није погодан за пацијенте са Паркинсоновом болешћу због разлика у метаболизму лекова, фармакокинетици и фармакодинамици. Још једна препрека у развоју ефикасних неуропротективних стратегија је немогућност разликовања акутних и дугорочних ефеката лека.

Неопходна су континуирана преклиничка и клиничка истраживања како би се решила ова питања и идентификовали циљани неуропротективни лекови (22).

#### **4.1. Развој неуропротективних средстава за Паркинсонову болест**

Quik и сарадници (2013) наводе да иако је развој лекова довео до бројних средстава за симптоматску контролу моторичких оштећења код Паркинсонове болести, још увек не постоје одобрени лекови који могу да успоре прогресију болести. Један од разлога за то се односи на неизвесност у погледу узрока Паркинсонове болести. Све више доказа указује да је изложеност агенсима из животне средине, као што су фунгициди, хербициди, пестициди и метали, повезана са повећаним ризиком од Паркинсонове болести. Поред тога, специфични генски дефекти су повезани са фамилијарним и спорадичним облицима Паркинсонове болести, укључујући мутације у LRRK2, алфа-синуклеину, паркину, DJ-1, PINK1. Разумевање фактора укључених у етиологију Паркинсонове болести и како они посредују у накнадним патолошким променама је неопходно за развој рационалних неуропротективних стратегија. Штавише, ово знање може довести до идентификације раног биомаркера за Паркинсонову болест. Симптоми се јављају само када већ постоји значајна неуронска дегенерација, односно рано откривање би омогућило примену заштитних третмана пре појаве симптома болести. Све већи број *in vitro* и *in vivo* истраживања поткрепљује чињенице да различити агенси могу бити корисни за неуропротекцију од нигростријаталног оштећења. Лекови који се проучавају укључују једињења која модулирају митохондријалну функцију, а то су креатин, коензим Q и

антиоксиданс глутатион. Трофички фактори, имуномодулатори и блокатор калцијумових канала исрадипин су тестирани у погледу способности да одложе прогресију болести (22).

#### 4.2. Дуван/никотин

У истраживању Lin и сарадника (2025) наводи се да су епидемиолошке студије откриле занимљиво запажање да је инциденца Паркинсонове болести нижа међу пушачима. Ово откриће је подстакло истраживање активних компоненти у дувану које би могле ефикасно да интервенишу у прогресији болести. Иако пушење има негативне ефекте на неуронску структуру, неуротрансмисију и когнитивне функције, многобројне студије су показале да је пушење повезано са мањим ризиком од Паркинсонове болести (ПБ). Никотин је природни алкалоид који се првенствено налази у биљкама дувана (*Nicotiana tabacum*). Никотин, као главна компонента дувана, се не препоручује због негативних утицаја на кардиоваскуларни систем, а постоји и озбиљан ризик за изазивање различитих карцинома. Међутим, никотин је такође агониста никотинских ацетилхолинских рецептора (nAChRs) и игра регулаторну улогу у ослобађању неуротрансмитера, неуронској екситабилности и когнитивним функцијама. Стога су никотински ацетилхолински рецептори (nAChR), који су мете никотина, привукли пажњу због својих потенцијалних неуропротективних ефеката. Ови рецептори играју кључну улогу у неуронској комуникацији и регулацији и могу играти важну улогу у модулацији патологије Паркинсонове болести (23).

Пушење је повезано са смањеном учесталосту Паркинсонове болести. Преко 50 студија спроведених током последњих пола века доследно показује смањену преваленцију Паркинсонове болести међу пушачима у поређењу са онима који никада нису пушили. Ова инверзна веза између Паркинсонове болести и пушења је у корелацији са повећаним интензитетом и трајањем пушења, израженија је код садашњих у поређењу са бившим пушачима, смањује се са годинама након престанка пушења и примећена је код различитих врста дуванских производа. Дуван и његови производи сагоревања садрже хиљаде хемикалија, од којих (скоро) свака може побољшати интегритет неурона (22).

Истраживање показује да никотин активира nAChR на допаминергичким неуронима, који су кључни за регулисање ослобађања неуротрансмитера и неуронске екситабилности. Поред својих ефеката на допамин, никотин побољшава неуронску функцију регулисањем ослобађања других неуротрансмитера, као што су глутамат и гама-аминобутерна киселина (GABA). Вишеструка активност никотина укључује балансирање екситаторних и

инхибиторних сигнала, смањење оксидативног стреса и упале и побољшање неуронских фактора раста, што сугерише његову потенцијалну улогу у решавању сложених неуролошких изазова Паркинсонове болести (23).

*In vitro* студија која користи људске допаминергичке неуроне изоловане из индукованих плурипотентних матичних ћелија (iPSC) пружила је кључне увиде (23):

1. Никотин (10  $\mu$ M) активира  $\alpha 7$  nAChR да би смањио олигомеризацију  $\alpha$ -синуклеина и митохондријалну фисију у неуронима пацијената са Паркинсоновом болешћу, (те ефекте блокира селективни антагониста  $\alpha$ -бунгаротоксин);
2. Активација  $\alpha 6\beta 2$  nAChR у SH-SY5Y ћелијама промовише раст неурита путем фосфорилације ERK/CREB, што појачава доказе о неуропротекцији никотина.

Према наводима Lin и сарадника (2025) будућа истраживања требало би да се концентришу на: разјашњавање улоге nAChR у генетским подтипovima Паркинсонове болести (нпр. носиоци GBA или SNCA мутација); развој стратегија за модификовање болести усмерених на интеракције nAChR-лиганда изван симптоматског ублажавања и интегрисања мултиомичких приступа за идентификацију биомаркера повезаних са nAChR који предвиђају терапијски одговор. Поред тога, потребно је нагласити релевантност новог истраживачког правца у оквиру традиционалног приступа проучавању Паркинсонове болести, уз свеобухватну анализу улоге nAChR рецептора имајући у виду генетске, еколошке и молекуларне факторе. Неопходна је резултате добијене на животињским моделима потврдити на људским биолошким узорцима како би све истражено имало клинички смисао. Ефикасним повезивањем фундаменталних истраживања и клиничке праксе могуће је очекивати развој прецизнијих, дијагностичких и терапијских стратегија за Паркинсонову болест у блиској будућности (23).

Никотин утиче на допаминергичку активност делујући на никотинске рецепторе (nAChR) на допаминергичким терминалима и модулирајући ослобађање допамина. Такво дејство никотина може на крају довести до његових укупних функционалних ефеката, укључујући заштиту од нигростријаталног оштећења. Бројне експерименталне студије су показале да примена никотина побољшава допаминергички интегритет у стријатуму глодара и мајмуна. Никотин има неуропротективна својства само када се примењује пре и током, али не и након нигростријаталног оштећења. Показује заштитне ефекте према бројним токсичним агенсима у

различитим деловима мозга, што је од значаја код Паркинсонове болести, у којој су неуронска оштећења присутна у структурама централног и периферног нервног система (22).

#### 4.2.1. Корист никотина у терапији Паркинсонове болести

Никотин, као заштитно средства од нигростријаталног оштећења, такође може бити користан и у смањењу дискинезија које настају дуготрајном употребом леводопе код Паркинсонове болести. Све наведено указују да никотин може бити користан (22).

Резултати клиничких испитивања и студија случаја показали су да је третман никотином побољшао симптоме у пет од десет објављених студија, без ефекта у четири и са погоршањем у једној. Разлог за ове различите исходе може се односити на варијације у начину примене никотина (фластер, жвакаћа гума, интравенозно), неадекватну дозу, време или трајање (дани до недеље) лечења, као и разлике у фазама напредовања болести и врсти испитивања (отворено наспрам двоструко слепог). Тренутни налази дају убедљиве доказе да никотин може бити користан за лечење дискинезија изазваних леводопом и за неуропротекцију од даљег напредовања болести. Важно питање у вези са терапијским лечењем јесте који би био најефикаснији систем за испоруку никотина пацијентима са Паркинсоновом болешћу. Употреба дувана није опција јер доводи до бројних здравствених проблема (кардиоваскуларних болести, плућних болести и друга неповољних здравствених стања) и смањује очекивани животни век због карцинома који се доводе у везу са конзумирањем дувана. Што се тиче оптималног заштитног потенцијала, показано је да никотин може да смањи неуронско оштећење код животињских модела паркинсонизма, али не показује способност обнављања оштећених неурона. Ови налази указују на то да би терапијска интервенција била најефикаснија у раној фази Паркинсонове болести. Плацебо- контролисано клиничко испитивање, које је тренутно у току и процењује дејство трансдермалних никотинских фластера код новодијагностикованих пацијената, очекује се да ће помоћи у процени неуропротективног потенцијала никотина у Паркинсоновој болести (22).

Обимни докази из епидемиолошких и основних истраживачких студија указују на то да никотин може представљати агенс са потенцијалом заштите од Паркинсонове болести. Пошто никотин делује на nAChR, подаци сугеришу да примена никотина и/или nAChR агониста у раној фази Паркинсонове болести може успорити и/или зауставити прогресију болести (очување моторичких као и немоторичких функција, укључујући проблеме са мирисом и аутономним функцијама, поремећаје спавања, депресију и бол). Поред неуропротективне

улоге, лечење никотином може директно побољшати неке од немоторних компликација, јер је у литератури показано да акутно примењен никотин и/или nAChR лекови олакшавају когнитивне перформансе, смањују бол и ублажавају депресију код експерименталних животињских модела (22).

### 4.3. Кафа (*Coffea*)

Кафа је род ниских биљка (дрво или грм) из породице броћева (*Rubiaceae*). Мноштво је биљака које спадају у род кафе, које чине велики број разних врста и подврста биљака различитог састава плода.

Кофеин (1,3,7-триметилксантин) је најшире коришћени психостимуланс у западним земљама. Присутан је у кафи, чају, енергетским напицима, у неколико безалкохолних пића и какау. Након конзумирања, кофеин се брзо апсорбује кроз гастроинтестинални тракт, а највиша концентрација кофеина у крви достиже се 30-60 минута након уноса. Сличне концентрације кофеина налазе се у мозгу, што указује на то да кофеин може лако да пређе крвно-моздану баријеру, због своје хидрофобне природе. Просечни нивои конзумирања кофеина изазивају будност и смањују умор, што доводи до бољих перформанси у психомоторним задацима који захтевају брзе реакције. Хронични унос кофеина ублажава оксидативни стрес и побољшава функцију митохондрија у условима изазване неуротоксичности. Такође, кофеин повећава активност глутатион S-трансферазе и инхибира поремећај мембране црвених крвних зрнаца и апоптозу. Показано је да кофеин утиче на патофизиологију неуродегенеративних поремећаја међу којима је и Паркинсонова болест (24).

Kolahdouzan & Namadeh (2017) тврде да усаглашени епидемиолошки и преклинички подаци указују на то да кофеин може пружити неуропротекцију од основне дегенерације допаминергичких неурона. Контролисано испитивање код 61 пацијента показало је да је лечење кофеином (200 mg/дан током прве 3 недеље и 400 mg/дан током друге 3 недеље) побољшало скоро „на укупној скали“ за процену Паркинсонове болести за 4,7 поена а у сегменту процене моторичких функција за 3,2 поена. У 27-годишњој студији (1968-1995) праћења 8004 америчко-јапанских мушкараца (45-68 година), они који су пили  $\geq 28$  кафа (794 g кафе, што је еквивалентно 421 mg кофеина) имали су пет пута мањи ризик од развоја Паркинсонове болести у односу на оне који нису пили (25). Друга студија која је испитивала старије мушкараце и жене (61 година) открила је да је конзумација више од 5 шољица кафе дневно у периоду 1995-1996. била повезана са мањим ризиком од Паркинсонове болести, у односу на оне који нису користили. Исто испитивање је показало да мушкарци који су

пријавили конзумирање две шоље/дан (274 mg/дан кофеина) или више кафе имали су око 50% мањи ризик ( $RR=0,54$ ,  $CI=0,37-0,80$ ) од Паркинсонове болести него они који нису пили кафу. Жене које су пријавиле конзумирање 3,2 шоље/дан (435 mg/дан кофеина) кафе имале су 40% мањи ризик од Паркинсонове болести ( $RR=0,61$ ,  $CI=0,34-1,09$ ) него оне које су конзумирале врло мало кофеина (5,6 mg/дан). Ризик од Паркинсонове болести нижи је код жена у односу на мушкарце (24).

Студија је показала да кофеин може побољшати издржљивост и покретљивост током физичког вежбања, вероватно због свог стимулативног ефекта и карактеристика да ублажи бол. Такође, може побољшати способност учешћа у свакодневним активностима и побољшати квалитет живота пацијената са Паркинсоновом болешћу. Аутори Postuma и сарадници (2012) тврде да лечење кофеином код пацијената са Паркинсоновом болешћу има потенцијалне моторичке користи. Фокус треба усмерити на испитивање потенцијала кофеина да побољша квалитет живота код пацијената са неуродегенеративним болестима у погледу покретљивости и функционалних исхода. Даља истраживања метаболита кофеина могу пружити детаљнији увид у заштитне механизме кофеина код Паркинсонове болести (24).

Први докази о потенцијалном неуропротективном ефекту кофеина произилазе из Хонолулу програма, велике проспективне студије са 8004 мушкарца јапанско-америчког порекла током 30 година праћења. Студија је открила да дневна конзумација 784 mg/kg или више кафе током средњег животног доба смањује ризик од развоја Паркинсонове болести у доби од 65 година за 5 пута у поређењу са особама које не пију кафу. Ren и сарадници (2020) наводе да су бенефити кофеина код Паркинсонове болести (21):

1. Неуроинфламација је укључена у патогенезу Паркинсонове болести. Све више доказа показује да неуроинфламаторни одговор регулисан реактивном микрогигијом игра важну улогу у неуродегенерацији допаминарних неурона. Показано је да кофеин штити допаминергичке неуроне активацијом антиоксидативних сигналних путева, као што су фактор 2 (Nrf2)-Keap1 повезан са нуклеарним фактором еритроидом 2 и коактиватор 1-алфа рецептора активираних пролифератором пероксизома гама (PGC-1 алфа);
2. Кофеин може модулирати патолошке процесе који се јављају код Паркинсонове болести регулисањем активности аутофагије. Аутофагија је одбрамбени и заштитни механизам у еукариотским ћелијама за постизање разградње абнормалних протеина и оштећених органела помоћу три типа процеса аутофагије: микроаутофагија, макроаутофагија и аутофагија посредована шапероном (CMA). Паркинсонова болест је

у суштини болест погрешног савијања протеина; карактерише је абнормална акумулација и агрегација погрешно савијених  $\alpha$ -Syn. Све више доказа показује да аберантна регулација аутофагије доприноси агрегацији  $\alpha$ -Syn и  $\alpha$ -Syn-индуковане неуродегенерације код Паркинсонове болести.

## ЗАКЉУЧАК

На основу целокупног рада можемо доћи до закључка да ће број случајева који се односе на Паркинсонову болест, узевши у обзир старење становништва, савремени начин живота праћен стресом, бити у порасту, односно предвиђа се да ће се до 2030. године број случајева удвостручити.

Према истраживањима многих студија, лекови и хирушко лечење не дају значајне резултате у заустављању болести. Због тога су последњих година западне земље фокусиране на коришћење природне медицине која се сматра обећавајућом методом. Једињења биљног порекла као потенцијални неуропротективни агенси код Паркинсонове болести су: шафран, ресвератрол (налази се у бобичастом воћу, кикирикију, црвеном грожђу), канабиноиди, куркума, зелени чај, гинко билоба, боб, биоактивни састојци биљног порекла (полифеноли, терпени, алкалоиди), гинсенг и лековите биљке (сибирски женшен, здравац, црни ким, дрвенасти божур, месечево семе...).

Епидемиолошке студије које се односе на развој неуропротективних средстава за ПБ откриле су да је развој истоимене болести мање учестао међу пушачима, јер никотин делује као стимуланс централног нервног система и може представљати лек са потенцијалом заштите од ПБ и његова примена у раној фази може зауставити или успорити прогресију болести (нпр. успоравање смањења моторичких и когитивних функција, смањење учесталости депресије и болних сензација). Поред никотина, ту је и кафа, односно кофеин, који такође има неуропротективно дејство. Неколико студија је показало да кофеин може побољшати перформансе вежбања, због својих стимулативних ефеката и механизма за смањење бола. Такође може побољшати и способност учешћа у свакодневним активностима и самим тим побољшати квалитет живота пацијената са Паркинсоновом болешћу.

У будућности су неопходна континуирана преклиничка и клиничка истраживања како би се решиле препреке које се јављају у развоју неуропротективних стратегија код Паркинсонове болести. Такође, неопходно је и унапређење метода и технологија које ће имати улогу у раном откривању болести, идентификовање нових неуропротективних лекова и једињења биљног порекла а који ће имати позитиван утицај на заустављање или успоравање болести.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nitu Kumari, Santosh Anand, Kamal Shah, Nagendra Singh Chauhan, Neeraj K. Sethiya, Manmohan Singhal. Emerging Role of Plant-Based Bioactive Compounds as Therapeutics in Parkinson's Disease. *Molecules*. 2023;28(22): 7588.
2. Yu Chen, Fu Peng, Ziwei Xing, Junren Chen, Cheng Peng, Dan Li. Beneficial effects of natural flavonoids on neuroinflammation. *Frontiers in Immunology*. 2022;13: 1006434.
3. Bharath Kumar Velmurugan, Baskaran Rathinasamy, Bharathi Priya Lohanathan, Varadharajan Thiyagarajan, Ching-Feng Weng. Neuroprotective Role of Phytochemicals. *Molecules*. 2018;23(10): 2485.
4. Bruno Dutra Arbo, Corinne André-Miral, Raif Gregorio Nasre-Nasser, Lúcia Emanuéli Schimith, Michele Goulart Santos, Dennis Costa-Silva, Ana Luiza Muccillo-Baisch, Mariana Appel Hort. Resveratrol Derivatives as Potential Treatments for Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12: 103.
5. Nur Shafika Mohd Sairazi, K. N. S. Sirajudeen. Natural Products and Their Bioactive Compounds: Neuroprotective Potentials against Neurodegenerative Diseases. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020: 6565396.
6. Kasthuri Bai Magalingam, Ammu Kutty Radhakrishnan, Nagaraja Haleagrahara. Protective Mechanisms of Flavonoids in Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015: 314560.
7. Claudio Giuliano, Silvia Cerri, Fabio Blandini. Potential therapeutic effects of polyphenols in Parkinson's disease: in vivo and in vitro pre-clinical studies. *Neural Regeneration Research*. 2020;16(2): 234–241.
8. Anne D. Halli-Tierney, Jacquelynn Luker, Dana G. Carroll. Parkinson Disease. *American Family Physician*. 2020;102(11): 679-691.
9. Љиљана Шимпрага, Марија Трајков, Драгана Кљајић. Паркинсонова болест-реhabилитационе могућности. Београдска дефектолошка школа.. 2020;26(3): 83-98.
10. Samay Prakash, Wayne G Carter. The Neuroprotective Effects of Cannabis-Derived Phytocannabinoids and Resveratrol in Parkinson's Disease: A Systematic Literature Review of Pre-Clinical Studies. *Brain Sci*. 2021;11(12): 1573.
11. Carrera Iván, Cacabelos Ramón. Current Drugs and Potential Future Neuroprotective Compounds for Parkinson's Disease. *Current Neuropharmacology*. 2019;17(3): 295–306.
12. Mohammad Reza Khazdair, Majid Kianmehr, Akbar Anaeigoudari. Effects of Medicinal Plants and Flavonoids on Parkinson's Disease: A Review on Basic and Clinical Evidences. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2020;11(2): 224–232.

13. Cheng-Fu Su, Li Jiang, Xiao-Wen Zhang, Ashok Iyaswamy, Min Li. Resveratrol in Rodent Models of Parkinson's Disease: A Systematic Review of Experimental Studies. *Front Pharmacol.* 2021;12: 644219.
14. Yu-Hsien Chang. (2025). Curcumin as a potential therapeutic agent for Parkinson's disease: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology.* 2025;16: 1593191.
15. Jianing Shen, Junhua Xie, Liyuan Ye, Jian Mao, Shihao Sun, Weiwei Chen, Sijia Wei, Sisi Ruan, Linhai Wang, Hangcui Hu, Jingjing Wei, Yao Zheng, Zhouyan Xi, Ke Wang, Yan Xu. Neuroprotective effect of green tea extract (-)-epigallocatechin-3-gallate in a preformed fibril-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2024;35(6): 421–430.
16. Tingting Wu, Xianying Fang, Jiahui Xu, Yan Jiang, Fuliang Cao, Linguo Zhao. Synergistic Effects of Ginkgolide B and Protocatechuic Acid on the Treatment of Parkinson's Disease. *Molecules.* 2020; 25(17): 3976.
17. K. Tanaka, R. F. S- Galduróz, L. T. B. Gobbi, J. C. F. Galduróz. Ginkgo Biloba Extract in an Animal Model of Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Current Neuropharmacology.* 2013;11(4): 430–435.
18. Mengmeng Zheng, Yizhou Xin, Yujuan Li, Fangxue Xu, Xiaozhi Xi, Hong Guo, Xiaowei Cui, Hui Cao, Xi Zhang, Chunchao Han. Ginsenosides: A Potential Neuroprotective Agent. *Biomed. Res. Int.* 2018: 8174345.
19. Zahra Rabiei, Kamal Solati, Hossein Amini-Khoei. Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review. *Pharmaceutical Biology.* 2019;57(1): 355–362.
20. Namyata Pathak-Gandhi, Ashok D B Vaidya. Management of Parkinson's disease in Ayurveda: Medicinal plants and adjuvant measures. *Journal of Ethnopharmacology.* 2017;197: 46-51.
21. Xiangpeng Ren, Jiang-Fan Chen. Caffeine and Parkinson's Disease: Multiple Benefits and Emerging Mechanisms. *Frontiers in Neuroscience.* 2020;14: 602697.
22. Maryka Quik, Xiomara A Perez, Tanuja Bordia. Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Movement Disorder.* 2013; 27(8): 947–957.
23. Xia Lin, Qian Li, Min Pu, Hao Dong, Qinghua Zhang. Significance of nicotine and nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2025;17: 1535310.
24. Kolahdouzan Mahshad, Hamadeh Mazen J. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2017;23(4): 272–290.
25. G. Webster Ross, Robert D. Abbott, Helen Petrovitch, David M. Morens, Andrew Grandinetti, Ko-Hui Tung, Caroline M. Tanner, Kamal H. Masaki, Patricia L. Blanchette, J.

David Curb, Jordan S. Popper, Lon R. White. Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease. JAMA. 2000;283(20):2674-2679.