

SZAFRAN – DAWNY ŚRODEK ZARADCZY NA WSPÓŁCZESNE DOLEGLIWOŚCI OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Saffron – an ancient remedy for contemporary diseases
of the central nervous system

Ewelina Sujkowska, Magdalena Sowa-Kućma (Rzeszów)

Streszczenie

Choroby związane z ośrodkowym układem nerwowym, takie jak zaburzenia neuropsychiatryczne (np. depresja, schizofrenia), czy choroby neurodegeneracyjne (np. choroba Alzheimera i Parkinsona) występują coraz częściej, szczególnie w społeczeństwach wysokorozwiniętych. Mają one olbrzymie skutki zdrowotne, ekonomiczne oraz społeczne. Są to zaburzenia o skomplikowanej, wieloczynnikowej etiologii, co sprawia, że większość dostępnych terapii wykazuje niską skuteczność i jest nakierowana głównie na łagodzenie wybranych objawów. Produkty pochodzenia naturalnego (w tym przede wszystkim rośliny lecznicze) są bogatym źródłem zróżnicowanych składników chemicznych, stąd mogą być skuteczniejsze, szczególnie w zwalczaniu chorób o złożonym podłożu, ze względu na ich oddziaływanie na wiele celów komórkowych. To wyjaśnia, dlaczego leki opracowywane z naturalnych produktów są szczególnie pożądane w kontekście terapii chorób układu nerwowego/mózgu. Spośród intensywnie badanych, szafran – znana i ceniona na całym świecie przyprawa, w której składzie zidentyfikowano wiele substancji o aktywności farmakologicznej, może stanowić obiecującą alternatywę w leczeniu schorzeń mózgu (bądź ich zapobieganiu). Upatruje się możliwości jego zastosowania (lub konkretnych substancji czynnych) w monoterapii lub też w połączeniu z klasycznymi lekami (terapia łączona), celem zwiększenia ich skuteczności i zmniejszenia liczby objawów niepożądanych.

Abstract

Central nervous system diseases, such as neuropsychiatric (e.g. depression, schizophrenia) or neurodegenerative diseases (e.g. Alzheimer's and Parkinson's disease), are becoming more frequent, especially in highly developed societies and have enormous health, economic and social consequences. The etiology of these disorders is usually complicated and multifactorial, which means that most of the available therapies show low effectiveness and are mainly focused on alleviating selected symptoms.

Natural products (principally medicinal plants) are a rich sources of diverse chemical constituents and thus may be more effective, especially in combating diseases of complex surfaces, due to their effects on many cell targets. This explains why drugs developed from natural products are particularly desirable in the context of nervous system/brain disease therapy.

Among the intensively studied, saffron - a well-known and appreciated worldwide spice, which contains many substances with pharmacological activity, may be a promising alternative in the treatment (or prevention) of brain diseases. Possibilities of its use (or specific active substances) will be provided in monotherapy or in combination with conventional drugs (combined therapy) in order to increase their effectiveness and reduce the number of side effects.

Wstęp

Naturalne produkty i substancje pozyskiwane z roślin, zwierząt i minerałów były podstawą leczenia chorób człowieka od dziesiątek tysięcy lat. Powszechnie było również posiadanie w rodzinie osoby, która miała wiedzę na temat zastosowania ziół i innych naturalnych środków w zwalczaniu różnych schorzeń. Rozwój cywilizacyjny sprawił, że wysokourbanizowane społeczeństwa zapomniały o skutecznych, pozyskiwanych wprost z przyrody lekach naszych przodków. Odejście od naturalnych środków roślinnych nastąpiło głównie z powodu braku interesów przemysłu farmaceutycznego (całe zioło nie podlega opatentowaniu). Na szczęście trwa swego rodzaju rewolucja w lecznictwie i ludzie zaczynają na nowo doceniać naturalnie występujące substancje o działaniu prozdrowotnym. Co istotne, badania naukowe dostarczają coraz więcej dowodów na ich skuteczność i konkurencyjność wobec wielu nowoczesnych leków, szczególnie ze względu na niską toksyczność i brak (lub ograniczoną liczbę) skutków ubocznych. Właściwie stosowana medycyna naturalna wspiera wrodzoną zdolność do leczenia i utrzymywania równowagi wewnętrznej (homeostazy) organizmu.

Spośród w/w źródeł naturalnych środków leczniczych, zioła zapewniają największą i najbardziej zróżnicowaną podaż. Są to rośliny o właściwościach leczniczych, aromatycznych i/lub kulinarnych. Wiele z preparatów/zioł, które obecnie wzbudzają coraz większe zainteresowanie w kontekście działania prozdrowotnego, już od setek lub dziesiątek lat znajdowało zastosowanie w leczeniu różnego rodzaju schorzeń. Brak jest jednak udokumentowanego naukowo ich działania oraz bezpieczeństwa, stąd coraz częściej dokonuje się szczegółowej analizy składu poszczególnych roślin leczniczych i bada wpływ albo całych ekstraktów, albo konkretnych wyizolowanych substancji na procesy zachodzące w organizmach żywych. Naturalne ekstrakty z reguły posiadają silne właściwości antyoksydacyjne i są stosowane jako bogate źródło przeciwutleniaczy. W tym miejscu należy podkreślić, że utlenianie jest bardzo ważnym procesem komórkowym, ponieważ pozwala na pozyskiwanie energii niezbędnej do funkcjonowania wszystkich organizmów żywych. Z drugiej strony niekontrolowane nasilenie procesów oksydacyjnych prowadzi do powstania reaktywnych form tlenu (wolnych rodników), które zaburzają prawidłowe funkcjonowanie organizmu poprzez oksydacyjne uszkodzenia ważnych molekuł komórkowych (DNA, białka, lipidy). Procesom oksydacyjnym najczęściej towarzyszą

procesy zapalne, a wszystko to w konsekwencji może prowadzić do rozwoju różnego rodzaju chorób. Stąd utrzymanie równowagi pomiędzy procesami pro- i antyoksydacyjnymi jest niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka.

Już starożytni Egipcjanie na ścianach świątyń, sarkofagów czy piramid przedstawiali wiele roślin leczniczych w postaci malowideł. Pierwsze zachowane zapisy dotyczące roślin leczniczych to sumeryjskie tabliczki z pismem klinowym, datowane na 4–2,6 tys. lat p.n.e. Wśród nich można znaleźć takie rośliny jak: seler, kolendra, cebula, kminek, czosnek czy jałowiec. Podobnie szafran, który już od czasów starożytnych uważany był za roślinę o właściwościach prozdrowotnych. Około 2700 lat p.n.e. w Chinach wykorzystywany był m.in. jako składnik mieszanek dla poprawy procesu trawienia. Ponadto przyprawa ta, ze względu na swoje walory, chętnie stosowana była od zamierzchłych czasów w kuchni, ale również jako składnik perfum oraz do barwienia tkanin. Szafran wykorzystywano także jako środek uspokajający, przeciwbólowy oraz przeciwskurczowy. Ponadto był cenionym afrodyzjakiem [16].

Współczesne badania dowiodły wielu z tych właściwości. Dla przykładu, u szczurów, po zastosowaniu naparu z szafranu obserwowano zwiększenie aktywności związanej z zachowaniami reprodukcyjnymi [18]. Wykazano również, że przyprawa łagodzi objawy zespołu napięcia przedmiesiączkowego (ang. *Premenstrual Syndrome*; PMS) [2]. Co więcej, w jednym z badań zasugerowano nawet, że szafran może wywierać znaczące działanie kardioprotekcyjne (działanie ochronne przed niedokrwieniem mięśnia sercowego) poprzez zachowanie hemodynamiki i funkcji lewej komory [22]. Odnotowano również silny efekt stymulujący ekstraktu *C. sativus* na β_2 -adrenoreceptory (receptory, poprzez które działa hormon oraz neuroprzebieżnik – adrenalina), czego konsekwencją jest rozkurcz mięśni gładkich [12]. Badania *in vitro* wykazały hamujące działanie szafranu i jednego z jego aktywnych składników, krocyny na agregację beta-peptydów amyloidu (proces prowadzący do cyto-/neurotoksyczności i zmian patologicznych np. w chorobie Alzheimera) i ich działanie ochronne przeciwko toksyczności wywołanej przez nadtlenek wodoru (H_2O_2 ; reaktywna forma tlenu indukująca oksydacyjne uszkodzenia w komórkach) w ludzkich komórkach neuroblastomy (nerwiak zarodkowy; złośliwy nowotwór układu nerwowego, najczęściej diagnozowany wśród noworodków i dzieci) [25][22]. Wskazuje się także, że wyciąg z szafranu posiada właściwości przeciwdepresyjne i przeciwnowotworowe, poprawia funkcje kognitywne (poznawcze)



Ryc. 1. Proces pozyskiwania szafranu - od uprawy po gotową do użytku przyprawę; a) pola krokusowe w Hiszpanii; b) kwiat krokusa z charakterystycznym słupkiem oraz trzema znamionami; c) ręczne pozyskiwanie znamion; d) wysuszone znamiona słupka (Zaadaptowano ze stron internetowych [41][42]).

oraz obniża stężenie cholesterolu we krwi [6]. Zalecany jest jako środek na serce, na uspokojenie, przeciwbólowy oraz pobudzający apetyt. Przyprawę stosuje się równie chętnie w kosmetyce, szczególnie ze względu na jej potencjał przeciwwzapalny i antyoksydacyjny (opóźnianie procesu starzenia się organizmu) [13]. Pomimo licznych dowodów potwierdzających prozdrowotne właściwości szafranu, należy pamiętać, że jego spożycie, podobnie jak i środków o aktywności farmakologicznej, może mieć również negatywne skutki. Ma to przede wszystkim związek z wielkością stosowanych dawek. Zaobserwowano, że spożycie już powyżej 1 g przyprawy może powodować zawroty głowy, okresowe oszołomienie, krwawienie z macicy czy podrażnienia przewodu pokarmowego, powodując zatrucia [36]. Pięciokrotnie wyższe dawki (powyżej 5 g) szafranu mogą wywoływać działanie poronne, zaś jednorazowe spożycie ok. 20 g przyprawy może doprowadzić do śmierci [40].

Wraz z odkrywaniem kolejnych zastosowań szafranu, rósł również popyt na tę niezwykłą przyprawę. Konsekwencją tego jest jego uprawa na dużą skalę na specjalnie przygotowanych terenach (szczególnie w pasie od Morza Śródziemnego przez Iran aż po Indie). Obecnie do największych producentów szafranu zaliczamy: Iran, Hiszpanię (przyprawa z Walencji jest ceniona najbardziej), Indie, Grecję, Maroko oraz Włochy [8]. Przyprawa ta, ze względu na pracochłonny sposób pozyskiwania, od zawsze była i w dalszym ciągu jest bardzo droga. Z tego powodu już w czasach średniowiecznych próbowano sprzedawać jej podróbki w postaci nagietka, safloru, mielonej kurkumy lub płatków aksamitki, za co groziła surowa kara (włącznie ze spaleniem na stosie) [36]. Według obszernej analizy oszustw dotyczących składników żywności, szafran jest jednym z najczęściej fałszowanych produktów. Współcześnie uważany jest za najdroższy (~10 tys. USD/1 kg; „czerwone złoto”) i najszlachetniejszy surowiec roślinny, co jest przede wszystkim konsekwencją niskiej wydajności jego upraw [5]. Szafran pozyskuje się z ręcznie zbieranych, a następnie suszonych znamion słupków krokusa uprawnego (szafran siewny; *łac. Crocus sativus*) (Ryc. 1). Jest to roślina cebulkowa z rodziny kosaćcowatych (*łac. Iridaceae*), pochodząca najprawdopodobniej z południowo-wschodniej Europy lub Azji Mniejszej [8]. Nazwa pochodzi od arabskiego słowa „Z’afaran”, co oznacza żółty [19]. Jest to bylina osiągająca ok. 15 cm wysokości, której cechą charakterystyczną stanowi kwiat w formie kielicha w kolorze fioletowo-liliowym ze znamieniem słupka o zabarwieniu pomarańczowo-czerwonym. Celem pozyskania 1 kg przyprawy należy zebrać ok. 150 tys. kwiatów

(450 tys. znamion). Z jednego kwiatu uzyskuje się ~0,006 g, zaś z jednego hektara upraw max. 20 kg szafranu.

Szafran – źródło substancji aktywnych o potencjalnych właściwościach leczniczych

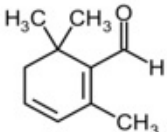
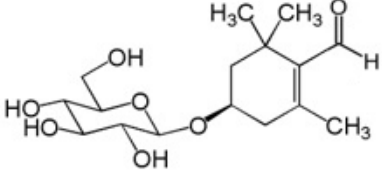
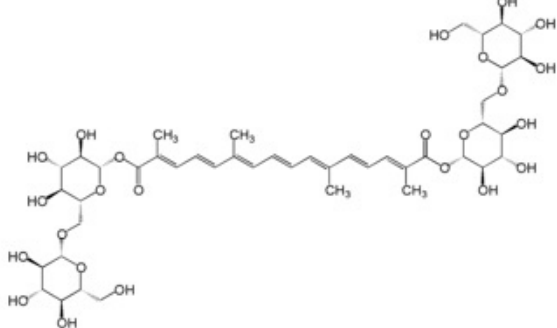
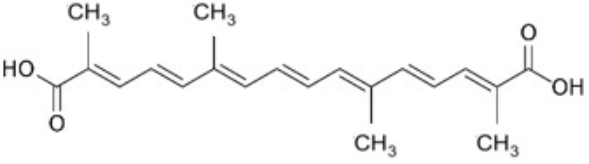
Wykorzystując metody chromatograficzne i spektrometryczne zidentyfikowano około 150 związków lotnych i nielotnych w znamieniu słupka rośliny, wśród których można wyróżnić kilka grup substancji, w tym: aldehydy monoterpenowe (safranal – jeden ze składników olejku eterycznego nadającego aromat przyprawie; pikrokrocynę – nadaje charakterystyczny, gorzkawy smak), karotenoidy (czerwonopomarańczowe barwniki takie jak: krocyna i krocetyna), monoterpenoidy (np. krokusatyny), izoforony i flawonoidy (np. kwercetyna) (Ryc. 2) [12]. W bogatym składzie szafranu stwierdzono również witaminy B₁ (tiamina) i B₂ (ryboflawina; największa ilość spośród wszystkich produktów spożywczych); pektyny; tłuszcze oraz węglowodany [5]. Zawartość poszczególnych składników może różnić się między innymi w zależności od regionu uprawy, ale także od temperatury suszenia przyprawy. Przykładowo suszenie w niskiej temperaturze (poniżej 30°C przez dłuższy czas, czyli 27–53 h) powodowało utratę krocyny, prawdopodobnie przez jej hydrolizę enzymatyczną (biodegradację). Z kolei wyższe temperatury (w czasie 2–4 h) prowadziły do zmiany pigmentu. Dlatego też stosuje się optymalną metodę suszenia w czasie ok. 4–7 h, w temperaturze 35–50°C [16].

Spośród 4 głównych składników bioaktywnych szafranu (krocyna, krocetyna, safranal, pikrokrocyna), karotenoidom przypisuje się największe właściwości lecznicze. Krocyna i krocetyna wykazują bardzo zróżnicowane profile farmakokinetyczne. Krocyna może ulegać hydrolizie do krocetyny (zarówno w świetle przewodu pokarmowego, jak i w komórkach błony śluzowej jelita w trakcie wchłaniania), która jest następnie wchłaniana do krwi i działa jako związek bioaktywny. Wykazano również, że podawanie krocyny jest lepsze, aniżeli bezpośrednio krocetyny, ze względu na niską rozpuszczalność tej drugiej w płynie jelitowym [16]. Co równie istotne, sama krocyna jest praktycznie niewchłaniana do krwi w niezmienionej postaci. Powtarzane doustne dawki krocyny nie prowadzą do kumulacji krocetyny w osoczu krwi, która wykazuje szybką eliminację. Krocetyna jest szeroko dystrybuowana w tkankach, posiada również zdolność przenikania bariery krew-mózg. Wiele badań *in vitro* oraz *in vivo* potwierdza fakt, że izomery karotenoidów, jako jedyne metabolity

znamienia słupka, docierają do krwioobiegu oraz ośrodkowego układu nerwowego (trans-krocetyna jako jedyny metabolit przenika przez barierę krew-mózg) [12]. W osoczu krwi zasadniczo notuje się niskie stężenie krocetyny, co wynika z jej słabego wiązania z albuminami - białkami transportującymi krwi. Krocetyna jest metabolizowana do mono- i diglukuronidów. Badania kliniczne przeprowadzone na zdrowych pacjentach wykazały, że po pojedynczym podaniu doustnym krocetyna osiągała maksymalne stężenie po ok. 4 godzinach od podania, a jej okres półtrwania wynosił 6–7,5 godziny. Istotnym jest, że krocetyna nie wykazywała żadnych poważnych efektów niepożądanych w dawkach do 22,5 mg [16]. Duże bezpieczeństwo wykazało również kliniczne, 7-dniowe doustne zastosowanie tabletek szafranu w dawce 200 lub 400 mg. Podobne obserwacje poczyniono także dla samej krocetyny podawanej zdrowym ochotnikom w dawce 20 mg przez okres 1 miesiąca. Ze względu na fakt, iż bioaktywne związki szafranu mogą wchodzić w interakcje z enzymami CYP (biorąc udział w detoksykacji organizmu), leki o tej samej funkcji mogą obniżać ich skuteczność farmakologiczną w sytuacji łącznego stosowania [5].

Potencjalne znaczenie i możliwości zastosowania szafranu w chorobach ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Schorzenia ośrodkowego układu nerwowego (lub z nim związane) należą do najczęściej występujących chorób na świecie [7], w tym również w Polsce. Wśród nich możemy wyróżnić choroby neuropsychiatryczne (np. schizofrenia czy zaburzenia depresyjne oraz lękowe), które coraz częściej diagnozowane są wśród osób młodych i związane są głównie z zaburzeniem funkcji układów neuroprzekaźnikowych w mózgu [4]. Drugą ważną grupę schorzeń OUN stanowią choroby neurodegeneracyjne, spośród których najczęściej diagnozuje się chorobę Alzheimera oraz chorobę Parkinsona, a częstość ich występowania wzrasta z wiekiem [31]. Ich przyczyną jest stopniowa degeneracja komórek nerwowych w mózgu. W obu przypadkach zaburzenia narastają stopniowo i prowadzą do coraz większych problemów, którymi w przypadku choroby Alzheimera są: zapominanie czy brak orientacji w czasie i przestrzeni, zaś w chorobie Parkinsona: niezgrabność, zaburzenia równowagi, problemy z rozpoczęciem ruchu, trudności

SAFRANAL	PIKROKROCZYNA
	
KROCZYNA	KROCETYNA
	

Ryc. 2. Struktury chemiczne wybranych substancji czynnych wyizolowanych z szafranu: (Opracowanie własne na podstawie artykułu [16])

ze wstawianiem czy wykonywaniem codziennych czynności (mycie, jedzenie, ubieranie się) [5].

Pomimo wielu dostępnych form farmakoterapii (w przypadku chorób psychicznych również psychoterapii), leczenie zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego w dalszym ciągu stanowi poważne wyzwanie, dlatego poszukuje się alternatywnych rozwiązań. Obecnie obserwuje się coraz większe zainteresowanie produktami pochodzenia naturalnego, które mogłyby znaleźć zastosowanie czy to w profilaktyce, czy też w terapii tych schorzeń. Główną zaletą ich stosowania jest fakt, że są lepiej tolerowane przez organizm człowieka i mają mniejsze spektrum skutków ubocznych.

Depresja

Badania ostatnich lat wskazują, że alternatywą w leczeniu objawów depresji może być szafran, a konkretniej występujące w znamieniu słupka krocyna oraz safranal, które hamują wychwyt zwrotny neuroprzekaźników – dopaminy, serotoniny oraz noradrenaliny [37]. Wiele badań sugeruje, że wyciąg z tej rośliny poprawia samopoczucie, zmniejsza stres oraz stany lękowe i zaburzenia snu [5]. Wykazano również, że krocyna może się przyłączać do miejsc w receptorach NMDA układu glutaminianergicznego (główny układ pobudzający w mózgu), zaś safranal pozytywnie działa na aktywność receptora GABA (najważniejszy neuroprzekaźnik hamujący aktywność neuronów w mózgu) [17], co wydaje się istotne ze względu na potwierdzoną rolę obydwu układów w patofizjologii zaburzeń depresyjnych. W innym badaniu zaobserwowano, że zastosowanie szafranu ma podobne efekty do antydepresyjnego działania fluoksetyny oraz imipraminy (klasyczne leki przeciwdepresyjne), których skuteczność jest związana ze zwiększeniem stężenia serotoniny i dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym [34]. Szczegółowy mechanizm działania szafranu oraz zawartych w nim substancji aktywnych jest stosunkowo słabo poznany. Niektóre badania *in vivo* oraz *in vitro* wskazują na jego właściwości antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne [23]. Ponadto sugeruje się, że przeciwdepresyjne właściwości szafranu mogą wynikać z jego wpływu na poziom BDNF (ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), czyli białka wydzielanego przez neurony, zaangażowanego w procesy plastyczności synaptycznej oraz pełniącego kluczową rolę w proliferacji, rozwoju i żywotności zarówno obwodowego, jak i centralnego układu nerwowego. Bezpośredni związek z BDNF wykazuje białko CREB (ang. *cAMP Response Element Binding*), które bierze udział w tworzeniu długotrwałej pamięci i jest

regulowane przez leki antydepresyjne. W hipokampie szczurów po długotrwałym podawaniu krocyny zaobserwowano istotny wzrost poziomu obydwu białek, z towarzyszącym zwiększeniem ekspresji neuropeptydu NGF (ang. *Nerve Growth Factor*, pełni ważną funkcję w regulowaniu aktywności neuronów), stąd mechanizm ten można uznać za jedną z prawdopodobnych molekularnych ścieżek zaangażowanych w aktywność przeciwdepresyjną szafranu [32][34]. Analiza biochemiczna poziomu w/w białek u zwierząt (szczurów), którym dootrzewnowo podawano sól fizjologiczną, wodny ekstrakt szafranu lub imipraminę (jako kontrolę pozytywną) przez 21 dni (odpowiednio 50 mg/kg/dzień oraz 10 mg/kg/dzień) wykazała zwiększenie ich poziomu. Co ważne, obserwowana skuteczność przeciwdepresyjna szafranu była praktycznie identyczna jak w sytuacji zastosowania imipraminy [32]. Wśród osób z zaburzeniami depresyjnymi często występuje zespół jelita drażliwego (ang. *Irritable Bowel Syndrome*; IBS), dlatego też poszukuje się leków o jak najszerszym mechanizmie działania. Najafabadi i wsp. porównali działanie szafranu i fluoksetyny w grupie 70 pacjentów pomiędzy 18 a 55 rokiem życia z IBS (z towarzyszącą depresją) i okazało się, że szafran równie skutecznie niwelował objawy IBS, jak i wykazywał działanie przeciwdepresyjne, które było porównywalne do fluoksetyny [24]. Ponadto metaanaliza 8 badań klinicznych wykazała, że spożywanie szafranu daje podobne efekty terapeutyczne jak w przypadku fluoksetyny (m.in. zwiększa poziom serotoniny – hamuje jej wychwyt zwrotny w synapsach, pozytywnie wpływa na plastyczność neuronów i neurogenezę różnych regionów mózgu, w tym w hipokampie i korze mózgowej), co stanowić może bezpieczniejszą alternatywę dla współczesnych i powszechnie stosowanych syntetycznych leków przeciwdepresyjnych [21]. Podobne wyniki dał również przegląd 12 badań dotyczących osób dorosłych z depresją łagodną lub umiarkowaną [9]. Co istotne, u 64 kobiet z występującą depresją poporodową (łagodną lub umiarkowaną) zastosowanie szafranu przez 6 tygodni wiązało się z podobną skutecznością przeciwdepresyjną jak komercyjne leki (fluoksetyna) [20]. Metaanaliza 23 prac naukowych wykazała również istotny wpływ suplementacji szafranem, zarówno w terapii wspomagającej, jak i monoterapii objawów depresji i lęku, w porównaniu z klasyczną farmakoterapią lub placebo [23].

Schizofrenia

Szafran, szczególnie dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym, może być prawdopodobnie jedną

ze wspomagających terapii dla chorych na schizofrenię. Potwierdzeniem tego są badania przeprowadzone m. in. na szczurach, u których poprzez podanie ketaminy wywołano objawy podobne do schizofrenii, takie jak: utrata pamięci, nadpobudliwość ruchowa oraz ataksja. Zastosowanie krocyny w dawce 50 mg/kg (przez 3 dni) łagodziło u nich zaindukowane objawy (nadpobudliwość, ataksja), co objawiało się zmianą zachowań społecznych (na podstawie testu interakcji społecznych) [14]. W innym teście behawioralnym – rozpoznawania nowych obiektów (ang. *Novel Object Recognition Task*; NORT; badanie opierające się na obserwacji zainteresowania zwierząt nowym i znanym już obiektem) wykazano, że krocyna (15 i 30 mg/kg) odwracała deficyty pamięci rozpoznawania wywołane wcześniejszym podaniem apomorfiny (szczurzy model schizofrenii) [28]. Potwierdzeniem skuteczności i zasadności stosowania szafran w łagodzeniu objawów schizofrenii są również wyniki badań klinicznych. Przegląd kilku opublikowanych prac wskazuje, że ekstrakty z szafranu są bezpieczne i dobrze tolerowane przez osoby chore na schizofrenię [26][35][34]. Co warto podkreślić, suplementacja wodnym ekstraktem szafranu oraz krocyną (po 30 mg) przez 12 tygodni była dobrze tolerowana, a ponadto zapobiegała nasileniu objawów zespołu metabolicznego (ang. *Metabolic Syndrome*, MS) wywołanego olanzapiną (lek z grupy neuroleptyków stosowany w leczeniu schizofrenii), co potwierdzono w badaniu z udziałem 61 pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią [10]. Badania te wskazują, że szafran lub jego substancje aktywne mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej schizofrenii.

Choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*; AD)

W kontekście choroby Alzheimera szczególnie interesujące wydaje się działanie krocyny ze względu na jej potencjalne właściwości neuroprotektcyjne oraz poprawiające procesy pamięci i myślenia. Istnieje kilka badań, w których krocyna wykazała działanie ochronne na neurony przed skutkami stresu oksydacyjnego i tym samym zapobiegała uszkodzeniom komórek [15][5]. Przykładowo, u szczurów, którym do komór mózgowych podano streptozotocynę (iniekcja wywołuje zaburzenia pamięci i procesów poznawczych; jest to zwierzęcy model choroby Alzheimera), a następnie krocynę (100 mg/kg), zaobserwowano poprawę zdolności poznawczych w labiryncie wodnym Morrisa (test do badania zdolności uczenia i zapamiętywania) [13]. Asadi i wsp. w modelu doświadczalnym choroby Alzheimera, polegającym na

domózgowej iniekcji beta amyloidu ($A\beta$) szczurom (z następowym zanikiem pamięci), wykazał poprawę wskaźników pamięci przestrzennej (opóźnienie ucieczki, przebyta odległość, spędzony czas w kwadracie) w labiryncie wodnym Morrisa po podaniu krocyny (5mg/ml). Autorzy zauważyli również, że krocyna zapobiegała rozwojowi AD poprzez hamowanie stresu oksydacyjnego oraz apoptozy wywołanych podaniem beta amyloidu [3]. W innym badaniu wykazano natomiast potencjalizujące działanie krocyny po jej łącznym zastosowaniu u szczurów wraz z memantyną (lek stosowany w leczeniu choroby Alzheimera, opierający się na blokowaniu receptora NMDA). Stwierdzono, że ko-administracja obydwu związków wpływa na poprawę pamięci oraz rozpoznawania [27]. Również u hospitalizowanych pacjentów z łagodnym upośledzeniem funkcji poznawczych (MCI; *Mild Cognitive Impairment*) szafran spowodował redukcję objawów [38]. Z kolei Mehdi Farokhnia i wsp. wykazali skuteczność ekstraktu szafranu (30 mg/dzień), która była podobna do memantyny (20 mg/dzień). Badanie to przeprowadzono u 64 pacjentów (kobiety i mężczyźni) w wieku około 60 lat ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera, zaś szafran i memantyna stosowane były przez okres 12 miesięcy. Pacjenci wykazali poprawę pamięci i myślenia oraz zdolności do wykonywania czynności codziennych [11]. Wykazano również, że suplementacja ekstraktem z szafranu (30 mg/dzień przez 22 tygodnie) miała podobny wpływ na poprawę funkcji poznawczych wśród osób z chorobą Alzheimera (w stopniu łagodnym oraz umiarkowanym) jak donepezyl (inhibitor cholinesterazy; 10 mg/dzień). Obserwowana skuteczność szafranu w tym badaniu wynikała prawdopodobnie z jego zdolności antyoksydacyjnych i pośrednio hamowania agregacji oraz odkładania się płytek amyloidowych [1].

Choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*; PD)

Podobnie jak w przypadku AD i innych zaburzeń, poszukuje się również naturalnych metod leczenia (lub jego wspomagania) choroby Parkinsona. Wykazano m.in., że kluczowe substancje czynne szafranu, tj. krocyna i krocetyna, hamują agregację i akumulację α -synukleiny. Wiele badań potwierdza również, że krocetyna działa ochronnie na neurony dopaminergiczne, zwiększając poziom antyoksydantów oraz zawartość dopaminy i jej metabolitów. Sugeruje się, że może ona hamować neurodegenerację neuronów, co jest główną przyczyną choroby [29]. Udowodniono również, że szafran może przyczynić się do odwracania występujących już uszkodzeń

neuronów dopaminergicznych i noradrenergicznych wywołanych przez metale ciężkie (m. in. ołów) [39]. Wykorzystując *Drosophila melanogaster* jako zwierzęcy model parkinsonizmu (u której wywołano neurotoksyczność rotenonem; ROT) zaobserwowano obniżenie śmiertelności muszek oraz poziomu parametrów stresu oksydacyjnego (reaktywnych form tlenu, wodorotlenków, azotanów) po podaniu krocyny. Ponadto związek ten poprawiał funkcje mitochondriów i aktywność acetylocholinoesterazy, co może być kluczowe w leczeniu PD [31]. Patomechanizm choroby Parkinsona obejmuje wiele ścieżek molekularnych (komórkowych) biorących udział w procesie neurodegeneracji. Wśród nich istotną rolę pełni szlak PI3K/Akt/mTOR, którego zahamowanie poprzez stres oksydacyjny i/lub stan zapalny związane jest z patogenezą PD. Salama i wsp. wykazali, że neuroprotektoryjne działanie krocyny (30 mg/kg) związane jest z aktywnością antyapoptotyczną poprzez stymulację osi PI3K/Akt/mTOR. Konsekwencją tego było zwiększenie stężenia dopaminy oraz obniżenie poziomu α -synukleiny [33]. Podanie krocyny (30 mg/kg) szczurom, u których wywołano deficyt pamięci 6-hydroksydopaminą (6-OHDA – to metoda śródmózgowego wlewu, polegająca na masowym niszczeniu neuronów dopaminergicznych), spowodowało obniżenie poziomu azotynów w hipokampie oraz poprawiło pamięć awersyjną [30]. Z kolei u samców myszy, u których wywołano objawy podobne do choroby Parkinsona za pomocą 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydynę (MPTP), po podaniu krocyny (30 mg/kg) zaobserwowano redukcję objawów choroby Parkinsona wywołaną MPTP, zmniejszenie śmierci komórek w istocie czarnej śródmózgowia oraz uszkodzeń nerwów dopaminergicznych [15].

Podsumowanie

Pomimo intensywnego rozwoju przemysłu farmaceutycznego oraz badań mających na celu opra-

cowanie nowych, skutecznych, bezpieczniejszych form terapii, wiele schorzeń, w tym związanych z dysfunkcjami układu nerwowego, nie ma w dalszym ciągu leków zapewniających efektywną profilaktykę lub umożliwiających skuteczne zwalczanie objawów. Dlatego też poszukuje się alternatywnych rozwiązań, między innymi stosując związki pochodzenia naturalnego, których największą zaletą jest niska toksyczność i stosunkowo małe spektrum objawów niepożądanych, co zdecydowanie zwiększa bezpieczeństwo terapii. Szafran od wieków znajdował swoje zastosowanie na wielu płaszczyznach jako składnik przypraw, czy też do barwienia tkanin, a ze względu na występowanie wielu substancji czynnych znalazł również zastosowanie jako roślina lecznicza. Opisanie szeregu substancji czynnych znajdujących się w składzie szafranu wyznaczyło nowe kierunki badań. Wiele z nich dowiodło jego antyoksydacyjnych właściwości. Stres oksydacyjny może prowadzić do uszkodzeń komórek, zaburzenia homeostazy organizmu i tym samym do rozwoju różnych schorzeń. Podwyższony poziom markerów stresu oksydacyjnego obserwuje się w wielu chorobach ośrodkowego układu nerwowego (depresja, schizofrenia, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona), co potwierdza zasadność stosowania związków o aktywności przeciwutleniającej, zarówno w ich profilaktyce, jak i leczeniu. Substancje takie jak te, które wchodzi w skład szafranu, mogą zatem w przyszłości znaleźć zastosowanie w monoterapii lub terapii łączonej (z innymi lekami) tych zaburzeń. Możliwość powszechnego zastosowania szafranu (lub poszczególnych substancji czynnych) w terapiach ośrodkowego układu nerwowego wymaga jeszcze wielu badań, jednocześnie dostępne już wyniki badań wskazują na celowość prowadzenia dalszych prac.

Bibliografia:

1. Adalier N., Parker H. (2016) Vitamin E, Turmeric and Saffron in Treatment of Alzheimer's Disease. Antioxidants, 40.
2. Agha-Hosseini M., Kashani L., Aleyaseen A., Ghoreishi A., Rahmanpour H., Zarrinara A.R., Akhondzadeh S. (2008) Crocus sativus L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 515-5199.
3. Asadi F, Jamshidi A.H., Khodaghohi F., Yans A., Azimi L., Faizi M., Vali L., Abdollahi M., Ghahremani M.H., Sharifzadeh M. (2015) Reversal effects of crocin on amyloid β -induced memory deficit: modification of autophagy or apoptosis markers. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 47–58.
4. Bernaras E., Jaureguizar J., Garaigordobi M. (2019) Child and adolescent depression: a review of theories, evaluation instruments, prevention programs and treatments. Frontiers in Psychology 10.

5. Bian Y., Zhao C., Lee S.M.Y. (2020) Neuroprotective Potency of Saffron Against Neuropsychiatric Diseases, Neurodegenerative Diseases, and Other Brain Disorders: From Bench to Bedside. *Frontiers in Pharmacology*, 11.
 6. Bostan H.B., Mehri S., Hosseinzadeh H. (2017) Toxicology effects of saffron and its constituents: a review, *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 110-121.
 7. Choudhury A., Chakraborty I., Banerjee T.S., Vana D.R., Adapa D., Kumar R., (2018) Effect and Disease Indicative Role of Inflammation in Neurodegenerative Pathology: A Mechanistic Crosstalk of Promise and Dilemma. *Neuropsychiatry*, 384- 394.
 8. Conduro C., Cincotta F., Tripodi G., Verzera A. (2016). *Journal of Essential Oil Research*, 221-227.
 9. Dai, L. Chen L., Wang W. (2020) Safety and Efficacy of Saffron (*Crocus sativus* L.) for Treating Mild to Moderate Depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 269–276.
 10. Fadaei F., Mousavi B., Ashtari Z., Ali beigi N., Farhang S., Hashempour S., Shahhamzei N., Zahra Bathaie S. (2014) Saffron Aqueous Extract Prevents Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia on Olanzapine Treatment: A Randomized Triple Blind Placebo Controlled Study. *Pharmacopsychiatry*, 156–161.
 11. Farokhnia M., Shafiee Sabet M., Iranpour N., Gougol A., Yekehtaz H., Alimardani R., Farsad F., Kamali-pour M., Akhondzadeh S. (2014) Comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with memantine in patients with moderate to severe Alzheimer’s disease: a double-blind randomized clinical trial. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 351–359.
 12. Fernández-Albarral J.A., Hoz R., Ramírez A.I., López-Cuenca I., Salobrar-García E., Pinazo-Durán M.D., Ramírez J.M., Salazar J.J., (2020) Beneficial effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular pathologies, particularly neurodegenerative retinal diseases. *Neural Regeneration Research*, 1408–1416.
 13. Finley J.W., Gao S. (2017) A Perspective on *Crocus sativus* L. (Saffron) Constituent Crocin: A Potent Water-Soluble Antioxidant and Potential Therapy for Alzheimer’s Disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1005-1020.
 14. Georgiadou G., Grivas V., Tarantilis P.A., Pitsikas N. (2014) Crocins, the active constituents of *Crocus sativus* L., counteracted ketamine-induced behavioural deficits in rats. *Psychopharmacology*, 717-726.
 15. Haeri P., Mohammadipour A., Heidari Z., Ebrahimzadeh-Bideskan A. (2018) Neuroprotective effect of crocin on substantia nigra in MPTP-induced Parkinson’s disease model of mice, *Anatomical Science International*, 119–127.
 16. Hosseini A., Razavi B.M., Hosseinzadeh, H. (2018) Pharmacokinetic Properties of Saffron and its Active Components. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 383–390.
 17. Hosseinzadeh H., Sadeghnia H. R. (2007) Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: Involvement of GABAergic and opioids systems. *Phytomedicine*, 256–262.
 18. Hosseinzadeh H., Ziaee T., Sadeghi A. (2008) The effect of saffron, *Crocus sativus* stigma, extract and its constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats. *Phytomedicine*, 491-4955.
 19. Kafi M., Kamili A. N., Husaini A. M., Ozturk M., Altay V. (2018) An Expensive Spice Saffron (*Crocus sativus* L.): A Case Study from Kashmir, Iran, and Turkey. *Global Perspectives on Underutilized Crops*, 109–149.
 20. Kashani L., Eslatmanesh S., Saedi N., Niroomand N., Ebrahimi M., Hosseinian M., Foroughifar T., Salimi S., Akhondzadeh S. (2016) Comparison of Saffron versus Fluoxetine in Treatment of Mild to Moderate Postpartum Depression: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Pharmacopsychiatry*, 64–68
 21. Khaksarian M., Behzadifar M., Behzadifar M., Alipour M., Jahanpanah F., Re T.S., Firenzuoli F., Zerbetto R., Bragazzi N.L. (2019) The efficacy of *Crocus sativus* (Saffron) versus placebo and Fluoxetine in treating depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychology Research and Behavior Management*, 297–305.
 22. Khazdair M.R., Boskabady M.H., Hosseini M., Rezaee R., M. Tsatsakis A. (2015) The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: A review, *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 376-391.
 23. Marx W., Lane M., Rocks T., Ruusunen A., Loughman A., Lopresti A., Marshall S., Berk M., Jacka F., Dean O.M. (2019) Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 557–571.
 24. Najafabadi B. T., Ghamari K., Ranjbar T. K., Noorbala A. A., Daryani N. E., Vanak, E., Akhondzadeh S. (2019) Therapeutic effects of saffron versus fluoxetine on Irritable Bowel Syndrome: a double-blind randomized clinical trial. *Advances in Integrative Medicine*, 6.
-

25. Papandreou M.A., Tsachaki M., Efthimiopoulos S., Cordopatis P., Lamari F.N., Margarity M. (2011) Memory enhancing effects of saffron in aged mice are correlated with antioxidant protection. *Behavioural Brain Research*, 197-204.
26. Pitsikas N. (2016) Constituents of Saffron (*Crocus sativus* L.) as Potential Candidates for the Treatment of Anxiety Disorders and Schizophrenia. *Molecules*, 26.
27. Pitsikas N., Tarantilis P.A. (2018) Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L. crocins and their combination with memantine on recognition memory in rats. *Behavioural Pharmacology*, 400–412.
28. Pitsikas, N., Tarantilis, P. A. (2017) Crocins, the active constituents of *Crocus sativus* L., counteracted apomorphine-induced performance deficits in the novel object recognition task, but not novel object location task, in rats. *Neuroscience Letters*, 37–42.
29. Priya, Kumar S., Gupta S.K. (2019) A Review on Therapeutic Potentials of Crocetin-A Carotenoid Derived from Saffron. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*, 54-62.
30. Rajaei Z., Hosseini M., Alaei H. (2016) Effects of crocin on brain oxidative damage and aversive memory in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 723–729.
31. Rao S.V., Yeniseti S.C., Rajini P.S. (2016) Evidence of neuroprotective effects of saffron and crocin in a drosophila model of parkinsonism. *Neurotoxicology*, 230-242.
32. Razavi B.M., Sadeghi M., Abnous K., Vahdati Hasani F., Hosseinzadeh H. (2017) Study of the Role of CREB, BDNF, and VGF Neuropeptide in Long Term Antidepressant Activity of Crocin in the Rat Cerebellum. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 1452-1462.
33. Salama, R. M., Abdel-Latif, G. A., Abbas, S. S., El Magdoub, H. M., Schaalán, M. F. (2019) Neuroprotective effect of crocin against rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Interplay between PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and enhanced expression of miRNA-7 and miRNA-221. *Neuropharmacology*, 107900.
34. Shafiee, M., Arekhi, S., Omranzadeh, A., Sahebkar, A. (2018). Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Affective Disorders*, 330-337.
35. Shaterzadeh-Yazdi, H., Samarghandian, S., Farkhondeh, T. (2018) Effects of Crocins in the Management of Neurodegenerative Pathologies: A Review. *Neurophysiology*, 302–308.
36. Sztaba D. (2009) Barwa szafranu, aromat cynamonu, smak kaparów – właściwości lecznicze biblijnych przypraw. *Farmacja Polska*, 29-40.
37. Talaei A., Hassanpour Moghadam M., Sajadi Tabassi S. A., Mohajeri S. A. (2015) Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 51–56.
38. Tsolaki, M., Karathanasi E., Lazarou I., Dovas K., Vrykoui E., Karakostas A., Georgiadis K., Tsolaki A., Adam K., Kompatsiaris I., Sinakos, Z. (2016). Efficacy and Safety of *Crocus sativus* L. in Patients with Mild Cognitive Impairment: One Year Single-Blind Randomized, with Parallel Groups, Clinical Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 129–133.
39. Tamegart L., Abbaoui A., Makbal R., Zroudi M., Bouizgarne B., Bouyatas M. M., et al. (2019). *Crocus sativus* restores dopaminergic and noradrenergic damages induced by lead in *Meriones shawi*: A possible link with Parkinson's disease. *Acta Histochemica*. 171–181.

Źródła internetowe:

40. Saffron: *Crocus sativus* L. 20.07. 2020. <https://www.drugs.com/npp/saffron.html>
41. www.pixabay.com;
42. <https://en.wikipedia.org/wiki/Saffron>

Mgr inż. Ewelina Sujkowska – specjalista inżynierjno-techniczny w Zakładzie Fizjologii Człowieka, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego. E-mail: esujkowska@ur.edu.pl

Dr hab. Magdalena Sowa-Kućma, prof. UR (ORCID ID: 0000-0001-5956-7229); kierownik Zakładu Fizjologii Człowieka, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego. E-mail: msowa@ur.edu.pl