

Wspomaganie neuroprotekcyjne organizmu poprzez suplementację

Neuroprotective support of the body through supplementation

dr n. farm. Dorota Pastok,
Regionalny Szpital w Kołobrzegu

Nr art. Lek.202210.05

■ **Słowa kluczowe:** suplementy w neuroprotekcji, kwas foliowy, cytykolina, udar mózgu, selen, stres oksydacyjny, choroby nowotworowe, choroby neurodegeneracyjne.

■ **Streszczenie:** Suplementacja w neuroprotekcji poprawia jakość życia, zmniejsza częstość występowania choroby Alzheimera, Parkinsona i innych chorób neurodegeneracyjnych.

■ **Keywords:** neuroprotective supplements, folic acid, folate, cytykolin, safety, selenium, oxidative stress, cancers, neurodegenerative diseases.

■ **Abstract:** Supplementation in neuroprotection improves the quality of life, reduces the incidence of Alzheimer's, Parkinson's and other neurodegenerative diseases.

■ Wprowadzenie

Zanim nasz mózg zacznie się starzeć, najpierw dojrzeje. Proces dojrzewania zachodzi już w życiu płodowym. Natomiast starzenie się rozłożone jest w czasie. Na ten proces mają wpływ między innymi styl życia, dieta, aktywność fizyczna i umysłowa. Najważniejsze jest, aby nieustannie stymulować swój mózg, ponieważ osoby aktywne mają mniejsze szanse na zachorowanie na chorobę Alzheimera, otępienie naczyniopochodne, choroby neurodegeneracyjne lub patologię niedokrwienną mózgu [1].

Neuroprotekcja to działanie poprzez stosowanie środków farmakologicznych, których celem jest utrzymanie lub jak najbardziej oszczędne zmniejszenie liczby neuronów w możliwie optymalnym stanie, gdy wskutek chorób czy urazów czaszkowo-mózgowych dochodzi do ich

uszkodzenia. Jednocześnie mózg, który uległ uszkodzeniu, stopniowo przystosowuje się do zmian spowodowanych przez chorobę (lub uraz) – obrazowo można powiedzieć, że przebudowuje się tak, by uzupełnić i zastąpić uszkodzone części. Proces ten nazywamy neuroplastycznością [1,2].

Suplementacja neuroprotekcyjna ma zastosowanie zarówno w ochronie zagrożonych komórek nerwowych przed uszkodzeniem, jak i w uzupełnianiu leczenia farmakologicznego.

Poprzez suplementację takimi związkami jak: witamina B compositum, kwas foliowy, selen, magnez, cytykolina, urydyna czy kwasy tłuszczowe – kwas alfa-liponowy (ALA), kwas gamma-liponowy (GLA), możemy zwiększyć sprawność komórek nerwowych.

■ Preparaty wspierające neuroprotekcję Witamina B compositum

To wielowitaminowy produkt, który zawiera m.in.: tiaminę (witamina B₁), ryboflawinę (witamina B₂), pirydoksynę (witamina B₆), nikotynamid (witamina PP). Witaminy z grupy B odgrywają ważną rolę w działaniu naszego organizmu. Uczestniczą w wielu procesach zachodzących w organizmie na poziomie komórkowym – w oddychaniu tkankowym i przemianie mediatorów ośrodkowego układu nerwowego, wspomagają także pracę przewodu pokarmowego i układu krążenia [3,4,5,6].

Niedobór witamin z grupy B najczęściej powoduje pojawienie się objawów ze strony układu nerwowego, takich jak: zmęczenie, bezsenność, wahania nastroju, depresja, zaburzenia pamięci, drętwienie kończyn, czy osłabienie organizmu [4].

W odniesieniu do układu krążenia niedobór tych witamin może być przyczyną niedokrwistości megaloblastycznej (brak witaminy B₁₂ i kwasu foliowego) oraz nieregularnego rytmu serca, kołatania serca, podwyższonego poziomu cholesterolu LDL [4].

Suplementacja witaminą B compositum ma szczególne znaczenie w takich schorzeniach jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona czy Huntingtona, stwardnienie zanikowe boczne. Witaminy z grupy B wpływają na utrzymanie homeostazy, chronią przed pogorszeniem funkcji poznawczych [7,8].

Zapotrzebowanie na witaminy z grupy B wzrasta szczególnie w takich przypadkach jak: stany podgorączkowe, oparzenia, alkoholizm czy ciąża i karmienie. Wskazane jest suplementowanie tych witamin w chorobach przewlekłych i wyniszczających oraz schorzeniach żołądkowo-jelitowych [5].

Dawkowanie witamin z grupy B powinno odbywać się zgodnie z zaleceniami RWS (referencyjnej wartości spożycia) i indywidualnego zapotrzebowania [4]. Najczęściej zaleca się przyjmowanie 1 tabletki 3 do 5 razy na dobę (w przypadku osób dorosłych).

Przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na substancje zastosowane w suplemencie. Działania niepożądane pojawiają się najczęściej ze strony układu pokarmowego [4,5].

Naturalne źródła witaminy B to przede wszystkim produkty pochodzenia zwierzęcego, jak mięso, jajka, nabiał. Ich źródłem są również produkty roślinne: rośliny strączkowe, pełne ziarna zbóż, warzywa – banany, ziemniaki, papryka, a także drożdże [4].

Kwas foliowy

Należy do witamin z grupy B, jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania i rozwoju organizmu. Szczególną rolę odgrywa w suplementacji u kobiet przed ciążą, jak też w trakcie ciąży, ponieważ zmniejsza ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej i może poprawić rozwój neurologiczny i funkcję mózgu [9,10,11].

Kwas foliowy wpływa na poziom homocysteiny, tj. aminokwasu odpowiadającego za nasz ogólny stan zdrowia. Wskazane jest utrzymywanie jej niskiego lub średniego poziomu, aby nie dopuścić do chorób serca, zawałów czy wylewów.

Niski poziom kwasu foliowego we krwi osłabia pracę mózgu i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem demencji, co wpływa na zwiększenie ryzyka obniżenia funkcji poznawczych u osób starszych.

Przy niskim poziomie spożycia kwasu foliowego (< 150 mikrogramów/dzień) i wysokim (>1 mg/dzień) pojawia się ryzyko raka. Przegląd Światowych Badań nad Rakiem ani Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności nie zgłaszają ryzyka zachorowań na raka na poziomie fizjologicznym [11]. W USA funkcjonuje Narodowy Program Toksykologii Stanów Zjednoczonych i Narodowy Komitet Doradczy ds. Żywności, który monitoruje negatywne skutki wysokiego spożycia kwasu foliowego [13].

Dobowe zapotrzebowanie dorosłej osoby na kwas foliowy wynosi ok. 0,4 mg. Wzrasta u kobiet w ciąży i w okresie karmienia, a także u osób nadużywających alkoholu [10,12]. Przy stosowaniu kwasu foliowego mogą pojawić się

działania uboczne ze strony przewodu pokarmowego, tj.: biegunka, wzdęcia czy nudności.

Naturalnym źródłem kwasu foliowego są owoce cytrusowe i zielone liściaste warzywa (szpinak, jarmuż, brokuły, awokado) oraz wątroba wołowa i jaja. Kwas foliowy dodawany jest do żywności, głównie do mąki, gotowych płatków owsianych i chleba.

Selen

Selen jest mikroelementem odkrytym w 1817 r. przez szwedzkiego chemika i naukowca Berzeliusa [15]. W roku 1957 K. Scharztz i C.M. Foltz w wyniku swoich badań zauważyli, że selen w wysokich stężeniach jest toksyczny, natomiast w mniejszych stanowi ważny składnik dla prawidłowego funkcjonowania organizmu [15].

Selen wchodzi w skład dwóch aminokwasów – selenometioniny oraz selenocysteiny, które budują istotne dla ludzkiego organizmu enzymy: peroksydazy glutationowe, reduktazy tioredoksynowe, dejonidazy jodotyroninowe i selenoproteiny, takie jak np. selenoproteina. Peroksydazy glutationowe oraz reduktazy tioredoksynowe mają antyoksydacyjne właściwości i chronią komórkę przed szkodliwym działaniem reaktywnych form tlenu. Działanie to wykorzystuje się we wspomaganiu leczenia różnych typów nowotworów oraz chorób neurodegeneracyjnych, m.in. choroby Parkinsona czy choroby Alzheimera [14,16,17]. Natomiast dejonidazy jodotyroninowe biorą udział w konwersji hormonów tarczycy, co pozwala na wykorzystanie suplementacji selenem w chorobie Gravesa-Basedova oraz w niedoczynności tarczycy. Podawanie selenu może także wzmocnić układ odpornościowy, ponieważ selen wpływa pozytywnie na limfocyty B i T oraz makrofagi [14].

Należy pamiętać, aby nie przekraczać zalecanych dawek. W Polsce dzienne spożycie to ok. 65 µg/dzień dla mężczyzn, 40 µg/dzień dla kobiet. Selen przyjmowany w nadmiarze jest toksyczny i może przyczynić się do selenozy oraz pośrednio do rozwoju cukrzycy typu 2 [14].

W Stanach Zjednoczonych w 2000 r. Narodowa Akademia Nauk Stanów Zjednoczonych (NAS – National Academy of Sciences) opublikowała dane dotyczące zalecanych dawek selenu w diecie. Ustalono, że średnie dziennie zapotrzebowanie na selen (EAR – *Estimated Average Requirements*) oraz zalecana dawka w diecie (RDA – *Recommended Dietary Allowance*) wynoszą dla dorosłych kobiet oraz mężczyzn 45 µg selenu/dzień. Według raportu Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) w 2008 r. referencyjna dawka dobowego spożycia selenu (definiowana jako RDI – *Reference Daily Intake*) wynosiła 70 µg/dzień [20,21].

W środowisku naturalnym selen występuje w formie organicznej i nieorganicznej. Organiczne związki selenu charakteryzują się lepszą biodostępnością i niższą toksycznością w porównaniu do nieorganicznych. Najlepiej przyswajalną formą selenu jest selenocysteina absorbowana przez jelito cienkie [18,19].

Naturalnym źródłem selenu są mięso i ryby. Można go też znaleźć w orzechach brazylijskich, makaronie czy płatkach owsianych [19].

Magnez

Pierwiastek ten został odkryty w 1808 r. Jest szeroko rozpowszechniony w przyrodzie, ponieważ jest niezbędny do życia wszystkich żywych organizmów [25,26]. Bierze udział w wielu przemianach metabolicznych, aktywując ok. 300 enzymowych szlaków przemian białek i węglowodanów, lipidów oraz kwasów nukleinowych [22,23]. Wywierając wielokierunkowy wpływ na organizm człowieka, znalazł zastosowanie w terapii i profilaktyce wielu schorzeń. Wykazano, że magnez wpływa na układ krążenia – układ bodźcowo-przewodzący serca, działa przeciwnie do wapnia, zwalniając przewodnictwo i pobudliwość mięśnia sercowego, przeciwdziała też jego niedotlenieniu. Magnez uczestniczy również w regulacji ciśnienia tętniczego.

W wieloletnich badaniach neuropsychiatrycznych wykazano wpływ magnezu na układ

nerwowy. Kilkuletnie obserwacje kliniczne wykazały, że regularne przyjmowanie magnezu zmniejszyło ryzyko wystąpienia udaru mózgu [24,25]. Zmniejszony poziom magnezu zaobserwowano w mózgu w hipokampie u chorych na chorobę Alzheimera.

Ponadto obniżony poziom magnezu hamuje syntezę i uwalnianie parathormonu, co prowadzi do niedoboru witaminy D₃ i hipokalemii, tym samym odgrywa istotną rolę w rozwoju i mineralizacji kości [24,25].

Tonizująco-rozluźniający efekt mięśniowy magnezu jest wykorzystywany w leczeniu uzupełniającym chorób przebiegających ze zwiększoną spastycznością, stanów po urazach mózgu i rdzenia kręgowego [23].

Niedobór magnezu dotyczy praktycznie każdego układu w organizmie człowieka. Najczęściej spotykanymi objawami są: uczucie zmęczenia, osłabienie funkcji kognitywnych (koncentracji i pamięci) oraz zwiększona podatność na stres. Ze strony układu krążenia objawami niedoboru magnezu są: kołatanie serca, zaburzenia rytmu o charakterze tachykardii, arytmii, nadciśnienia tętniczego lub bóle o charakterze wieńcowym. Niedobór magnezu przyczynia się do występowania zaburzeń nastroju, zwiększonej pobudliwości nerwowej, stanów lękowych lub zaburzeń depresyjnych. Może być też przyczyną objawów obwodowych, takich jak skurcze mięśni, drżenie i mrowienie kończyn, powiek i warg oraz osłabienia siły mięśniowej.

Zapotrzebowanie na magnez jest uzależnione od wielu czynników: wiek, płeć, ciąża, choroby towarzyszące czy przyjmowane leki. Średnie dzienne zapotrzebowanie na magnez wynosi 320 mg dla kobiet i 420 mg dla mężczyzn [25,26,27].

Naturalnym źródłem magnezu są zielone warzywa (szpinak, rośliny strączkowe – groch, fasola, soja), owoce oleiste (orzechy, pestki dyni, migdały, daktyle), zboża i jego produkty (otręby, kasza gryczana), rodzynki, banany, gorzka czekolada, kakao. Niektóre czynniki, takie jak

witamina B₆ i D₃, laktoza, selen, parathormon, insulina czy środowisko o niskim pH poprawiają wchłanianie magnezu [22,25]. W przypadku niedostatecznego wchłaniania z diety lub zwiększonego zapotrzebowania wskazana jest suplementacja doustna magnezu.

Cytykolina

To egzogenna forma cytydino-5-difosfocholiny, która bierze udział w wytwarzaniu fosfatydylocholiny i biosyntezie fosfolipidów błonowych ulegających degradacji do kwasów tłuszczowych i wolnych rodników w trakcie niedokrwienia mózgu. Ponadto cytykolina uczestniczy w przywracaniu aktywności mitochondrialnej ATP-azy i błony Na+K+ATP-azy, hamuje aktywność fosfolipazy A2 i przyspiesza ustępowanie obrzęku mózgu w różnych modelach doświadczalnych [28].

Cytykolina wpływa na szybszą poprawę stanu klinicznego u chorych po udarze mózgu oraz na polepszenie funkcji poznawczych w otępieniu [29,30-33]. W połączeniu z lewodopą poprawia sprawność motoryczną w PD (*Parkinson's disease*, choroba Parkinsona) i zmniejsza częstość występowania jej działań niepożądanych, wpływa także na poprawę pamięci u osób starszych oraz poprawia koncentrację uwagi u chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym. Ma zastosowanie w chorobie Parkinsona, co udokumentowano w 1974 r. w Japonii [29,30]. Badania potwierdzają wpływ cytykoliny na układ nerwowy pacjentów podczas terapii uzależnienia od kokainy i marihuany oraz we wspomaganie przez cytykolinę terapii choroby afektywnej dwubiegunowej. W 1981 r. odkryte zostały właściwości ochronne cytykoliny w odniesieniu do komórek nerwowych (neuronów). Cytykolina wykazuje właściwości neuroprotektoryjne nie tylko u ludzi, ale również u zwierząt [34].

Jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez chorych, nawet w dużych dawkach [28]. Cytykolinę podaje się maksymalnie w ilości 2000 mg/dobę. Nie ma ustalonej dawki dla dzieci i mło-

dzieży. Natomiast w chorobie Parkinsona dla wzmocnienia lewodopy ustalona została dawka 1000–1200 mg doustnie. W otępieniu z dużym obszarem niedokrwienia mózgu dawka wynosi 1000 mg/dobę.

Przeciwwskazaniem do stosowania cytykoliną jest nadwrażliwość na ten składnik, zwiększona aktywność parasympatycznego układu nerwowego. Należy zachować ostrożność u astmatyków oraz pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy, ponieważ lek może powodować skurcze oskrzeli [31].

Urydyna – monofosforan urydyny

Jest to związek naturalnie występujący w organizmie człowieka. Monofosforan urydyny stanowi źródło nukleozydu, który wchodzi w skład RNA (kwasu rybonukleinowego). W organizmie człowieka bierze on udział w syntezie fosfolipidu, który jest istotnym składnikiem błon komórek nerwowych. Dlatego urydyna stanowi wsparcie dla działania całego układu nerwowego.

Suplementy urydyny stosuje się najczęściej w celu złagodzenia bólów kręgosłupa i w nerwobólach, przyjmując 1 tabletkę dziennie, doustnie [35].

Kwas alfa-liponowy ALA

Jest kwasem tłuszczowym zbudowanym z grupy kwasów karboksylowych, który ma zbliżone działanie do preparatów witaminowych. W niewielkich ilościach syntetyzowany jest w ciele człowieka, dlatego duże znaczenie ma suplementacja zewnętrzna.

Prozdrowotne działanie ALA wynikają głównie z jego właściwości przeciwutleniających. Neutralizuje m.in. działanie wolnych rodników, które wywołują stres oksydacyjny. Na skutek stresu oksydacyjnego dochodzi do szybszego uszkodzenia DNA komórek, co prowadzi do ich starzenia, a także zwiększonego ryzyka chorób cywilizacyjnych: nowotworów, chorób układu nerwowego i krążeniowego [36,38]. ALA stosuje się w profilaktyce chorób neurodegenera-

cyjnych, tj. choroby Parkinsona i Alzheimer. W 2013 r. w czasopiśmie *Journal of Neurodegenerative Diseases* została opublikowana praca, która potwierdza skuteczność kwasu alfa-liponowego w spowolnieniu rozwoju choroby Alzheimer, a w konsekwencji w oddaleniu uciążliwych objawów [37].

ALA jest wykorzystywany w cukrzycy. Wykazuje działanie hipoglikemizujące, obniżające poziom glukozy we krwi, zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę. Ponadto podwyższa poziom glutationu, który pozytywnie wpływa na działanie układu metabolicznego, w tym na trzustkę [36,42]. ALA ma zastosowanie zwłaszcza w neuropatii cukrzycowej (to wskazanie jest zarejestrowane w Polsce), której towarzyszą między innymi takie dolegliwości jak mrowienie, drętwienie, ból [42].

Jest stosowany również w schorzeniach serca, ponieważ redukuje ciśnienie i wpływa na obniżenie cholesterolu [36].

W celach leczniczych zaleca się przyjmowanie 200–600 mg dziennie kwasu ALA [39,40], a w celach profilaktycznych 100–200 mg [40].

W przypadku przedawkowania mogą pojawić się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Do najczęściej spotykanych należą: bóle brzucha, wymioty, wysypka, obniżony poziom cukru we krwi [41].

Naturalnym źródłem kwasu alfa-liponowego są mięso i podroby, a także warzywa, np. brokuły, brukselka, groch, szpinak, pomidory, ziemniaki i olej lniany.

Kwas gamma-linolenowy (GLA)

Kwas ten należy do niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). Jest prekursorem prostaglandyny PGE1, która wykazuje m.in. działanie przeciwzapalne, rozszerzające naczyń krwionośnych oraz przeciwzakrzepowe.

Na jego syntezę korzystnie wpływają: cynk, witaminy B₃, B₆, C i E oraz magnez. Natomiast negatywne działanie na powstawanie GLA mają takie czynniki jak: wiek, picie kawy i alkoholu,

obniżony poziom insuliny, niedoczynność tarczycy oraz podwyższenie poziomu glikokortykosteroidów. W ludzkim ciele GLA produkowany jest w znikomych ilościach [43], dlatego wskazana jest suplementacja tym kwasem.

Badanie z udziałem 203 pacjentów wykazało, że stosowanie kwasu alfa-liponowego w połączeniu z kwasem gamma-linolenowym i rehabilitacją przez 6 tygodni skuteczniej wpływa na redukcję nasilenia bólu neuropatycznego w porównaniu z samą rehabilitacją [44].

Inne badania potwierdziły skuteczność GLA w leczeniu neuropatii cukrzycowej. Podgórska J. opisuje, że bardzo dobre wyniki osiągnięto w badaniu przeprowadzonym na 111 pacjentach z neuropatią cukrzycową. Pacjenci, którym podawano 480 mg GLA przez rok, uzyskali znaczącą poprawę wszystkich objawów i parametrów, jak np. siła mięśniowa, odruchy ścięgnowe, odczuwanie zimna i ciepła czy czucie powierzchowne w porównaniu z placebo [43].

Przeprowadzono dwa podwójne zaślepiene badania kliniczne z randomizacją, które wykazały, że u pacjentów przyjmujących GLA przez okres 6–12 miesięcy doszło do zmniejszenia objawów, co zapobiegło pogorszeniu stanu chorych z neuropatią cukrzycową [45,46].

Pozytywne wyniki otrzymano w badaniu nad zastosowaniem GLA w profilaktyce nowotworowej. W badaniu klinicznym prowadzonym nad glejakiem mózgu zaobserwowano wydłużone przeżycie u pacjentów, którzy otrzymywali 1 mg GLA do płynu mózgowo-rdzeniowego przez 7 dni [43].

W innym badaniu suplementacja kwasami NNKT omega-3 w znaczący sposób również dała pozytywne efekty, zmniejszając ryzyko arytmii, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu czy nagłej śmierci sercowej u pacjentów z przebytym zawałem [43,49].

Dzienna dawka dobową GLA to 2,8 g na dobę. Wśród rzadko spotykanych objawów niepożądanych wymienia się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, tj. nudności, biegunkę oraz wzde-

cia. Dlatego zaleca się przyjmowanie GLA wraz z jedzeniem [43,47].

Naturalnym źródłem GLA są oleje pochodzące z nasion wiesiołka, ogórecznika i czarnej porzeczki [43,48].

Podsumowanie

Neuroprotekcja odgrywa ważną rolę, ponieważ chroni komórki nerwowe zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym i obwodowym układzie nerwowym, gdy dochodzi do ich uszkodzenia w wyniku chorób, urazów czaszkowo-mózgowych, stresu, nadużywania alkoholu czy zażywania narkotyków. Stosując suplementy neuroprotektoryjne, możemy zapobiec rozpoczęciu lub opóźnieniu ich degradacji. Suplementacja opisywanymi w artykule substancjami wpływa pozytywnie na funkcje poznawcze, m.in. na pamięć, skupienie uwagi, szybkość przetwarzania informacji. Istotną rolę odgrywa również dieta, a szczególnie zalecana jest dieta śródziemnomorska oraz umiarkowana aktywność fizyczna. Powyższe składniki mają znaczący wpływ na poprawę jakości życia. © P

Nadesłano: 05-09-2022

Adres do korespondencji: lekwpolisce@medyk.com.pl

Piśmiennictwo:

1. <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/aktualności/183741,neuroprotekcja> pobrano 30.08.2022.
2. Bordet R, Lestage P, Onteniente B. The concept of neuroprotective agents as a treatment modulator in the development of brain diseases. *Therapies*, 2007; vol.62: s.463-472 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
3. Mikkelsen K, Stojanovska L, Apostolopoulos V. The Effects of Vitamin B in Depression. *Curr Med. Chem.* 2016;23(38):4317-4337. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27655070/> pobrano 19.07.2022.
4. <https://biostymina.pl/witamina-b-complex> pobrano 31.08.2022.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitaminum B compositum.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitaminum B compositum – tabletki drażowane <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/46986,Vitaminum-B-Compositum> pobrano 19.08.2022.
7. Rai SN, Singh P, Steinbusch H.W.M. I wsp. The Role of Vitamins in Neurodegenerative Disease: An Update. *Biomedicines* 2021;22;9(10):1284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34680401/> pobrano 19.07.2022]
8. Moris MC, Schneider JA, Tangney ChC. Thoughts on B-vitamins and dementia, *Alzheimers Dis* 2006;9(4):429-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16917152/> pobrano 19.07.2022].
9. Martha S. Field, Patrick J. Stover. Safety of folic acid. *Pubmed, Ann N.Y Acad Sci* 2018; Feb 1414(1):59-71.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Acidum Folicum Hascó.
11. Jägerstad M. Folic acid fortification prevents neural tube defects and may also reduce cancer risks. *Pubmed, Acta Paediatr* 2012; Oct.101(10):1007-12.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Folacid.
13. Field MS, Stover PJ. Safety of folic acid. *Pubmed, Ann N.Y Acad Sci* 2018; Feb;1414(1):59-71.
14. Klecha B., Bukowska B. Selen w organizmie człowieka – charakterystyka pierwiastka i potencjalne zastosowanie terapeutyczne, *Brom. Chem. Toksykol.* XLIX 2016 4:818-829.

15. Oldfield JE. A brief history of selenium research: From alkali disease to prostate cancer (from poison to prevention). *J. Anim. Sci. Online Supplement* 2002;11:1.
16. Flis-Borsuk A., Śliwa L., Suchocka Z., Borsuk J., i wsp.. Seleniotriglicerydy nadzieją w zwalczaniu nowotworów. *Biul.Wydz.Farm., WUM* 2016,3:17-24 <https://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/1603Flis-Borsuk.html> pobrano 10.08.2022.
17. Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. *J.Biol.Chem.* 2009;284(2):723-727.
18. Rayman M.P., Infante H.G., Sargent M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. *Br J Nutr* 2008;100(2):238-252.
19. Duntas LH, Benvega S. Selenium: an element for life. *Endocrine* 2014;48(3):756-775.
20. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press 2000 <https://www.nap.edu/read/9810/chapter/1>.
21. Selenium and a Reduced Risk of Site-specific Cancers, FDA-2008-Q-0323 <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/LabelingNutrition/ucm168527.htm>.
22. Papierkowski A. Znaczenie magnezu w praktyce lekarskiej. Część I. Przyczyny i objawy zaburzeń gospodarki magnezowej. *Medycyna Rodzinna* 2002;1:31-34.
23. Toruńska-Stawińska K. Zaburzenia gospodarki magnezowej i ich znaczenie w neurologii <https://podyplomie.pl/neurologia/32557,zaburzenia-gospodarki-magn>.
24. Rybicka M., Baranowska-Bosiacka I., Żyłuk B. i wsp. The role of magnesium in migraine pathogenesis. Potential use of magnesium compounds in prevention and treatment of migraine headaches. *J. Elem.* 2012;17(2):345-56.
25. Szymczyk H. Magnez – pierwiastek niezbędny do prawidłowego funkcjonowania organizmu. *Farmacja Współczesna*, 2016;9:217-223.
26. Banczerz B., Duś-Żukowska M., Cichy W., Matusiewicz H. Wpływ magnezu na zdrowie człowieka. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012;7(6):359-366.
27. Wiciński M., i wsp. Wpływ doustnej suplementacji magnezu na kondycję psychofizyczną. Wybrane problemy kliniczne, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2019(13);1:30-35.
28. Kowal. P. Zastosowanie cytykoliny w chorobach układu nerwowego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016;12,(1):42-45.
29. Nicolson G.L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 1972 (175);4023:720-31.
30. Borkenhagen LF, Kennedy E.P. The enzymatic synthesis of cytidine diphosphate choline. *J. Biol Chem*, Aug.1957(227);2:951-62.
31. Lewgond W., Stańczyk A. Cytykolina – co wiemy o niej dziś. *Aptekarz Polski* 2020 www.aptekarzpolski.pl pobrano 25.08.2022.
32. Gundermann KJ, et al. Activity of Essential Phospholipids (EPL) from Soybean in Liver Diseases *Pharmacol Rep* 2011;63(3):643-9.
33. Garieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. *CNS Drugs* 2014;28:185-193.
34. Hurtado ., Lizasoain I, Angeles Moro M. Neuroprotection and Recovery, Recent Data at the Bench on Citicoline, 2010 www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.597435.
35. www.Neuropatia.com.pl/urydyxen pobrano 10.08.2022.
36. Łukaszewicz M. Skuteczne leczenie neuropatii cukrzycowej kwasem alfa-liponowym – znaczenie sposobu przyjmowania leku w formie doustnej. *Praktyka Lekarska, Zeszyty Specjalistyczne* 2014;18:115.
37. Fava A, i wsp. The effect of lipoic acid therapy on cognitive functioning in patients with Alzheimer's Disease. *J. Neurodegener Dis.* 2013:454253.
38. Matuszak M., Suliburska J. Cukrzyca 2 typu – terapia wspomagająca. Wybrane suplementy oraz rola probiotyków i aktywności fizycznej. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013;4(2):64-69.
39. Kulczyński B. Kwas alfa-liponowy – nieznanzy składnik o znanych właściwościach <https://www.zdrowiebezlekow.pl/blog/kwas-alfa-liponowy>. <https://neuropatia.com.pl/thioneuron-500/> pobrano 10.08.2022.
40. Łabuz-Roszak B. Kwas α-liponowy w chorobach układu nerwowego. <https://podyplomie.pl/aktualności/07769,kwas-liponowy-w...> pobrano 10.08.2022.
41. <https://neuropatia.com.pl/thioneuron-500/> pobrano 10.08.2022.
42. <https://biotechnologia.pl/farmacja/nieocienione-wlasciwosci-farmakologiczne> pobrano 10.08.2022.
43. Ranieri M., Sciuscio M., i wsp. The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of black pain effect on health-related quality of life. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2009; 22(3Suppl):45-50. <https://doi.org/10.1177/03946320090220S309>.
44. Jamal GA The use of gamma linolenic acid in the prevention and treatment of diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine: A journal of the British Diabetic Association* 1994;11(2):145-149 <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb02010x>
45. Keen H., Payan J., i wsp. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-linolenic acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care* 1993;16(1):8-15 <https://doi.org/10.2337/diacare.16.1.8>.
46. Gamma Linolenic Acid (GLA). *Natural Medicines* 2020.
47. Golovenko E., Lyashenko S., i wsp. Gamma-linolenic Acid from Fifty-seven Ribes Species and Cultivars. *Plant Foods Nutr.* 2021;Sep.76(3);385-393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34328593>.
48. Das UN. Cell Membrane Theory of Senescence and the Role of Bioactive Lipids in Aging, and Aging Associated Diseases and Their Therapeutic Implications. *Biomolecules* 2021; Feb 8;11(2):241 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567774/>