

Wpływ kwasu γ -linolenowego oraz honokiolu na funkcje skóry

The influence of γ -linolenic acid and honokiol on skin functions

Aleksandra Lesiak^{1,2}, Magdalena Ciężyńska²

¹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. M. Kierstan, J. Narbutt, A. Lesiak w Łodzi

STRESZCZENIE

Dieta oraz związana z nią podaż nienasyconych kwasów tłuszczowych odgrywają istotną rolę w patogeniezie schorzeń dietozależnych. Kwas γ -linolenowy (GLA) jest omega-6 wielonienasyconym kwasem tłuszczowym, pełniącym w organizmie ludzkim ważne biologiczne funkcje, będąc niezbędnym substratem do produkcji eikozanoidów. Jest również jednym ze składników błon komórkowych, który dodatkowo zaangażowany jest w procesy transportu i utleniania cholesterolu. Wyniki ostatnich badań dotyczących korzystnego wpływu suplementacji GLA na przebieg wielu schorzeń, w tym również dermatologicznych, są bardzo obiecujące. Wspierają one hipotezę, że GLA jest niezbędnym kwasem tłuszczowym dla prawidłowej funkcji skóry, która sama nie jest w stanie go syntetyzować. Niedobory GLA stwierdzono w przebiegu wielu przewlekłych chorób skóry, takich jak: atopowe zapalenie skóry, łuszczyca czy wyprysk. Dlatego zachowanie optymalnej struktury i funkcji skóry w dużej mierze zależy od dostarczonego egzogennie GLA. Bogatym źródłem tego kwasu są oleje roślinne, powszechnie wykorzystywane w medycynie ludowej. Ponadto tradycyjnie stosowany w medycynie wschodniej honokiol wykazuje pleiotropowe działanie również w przewlekłych chorobach dermatologicznych, nie tylko ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne czy antyoksydacyjne, ale również swój wpływ neuroprotektyny. Honokiol poprzez łagodne działanie przeciwłękowe i przeciwdepresyjne wpływa na poprawę nastroju oraz zwiększa jakość życia u pacjentów z problemami dermatologicznymi.

Forum Derm. 2017; 3, 4: 152–156

Słowa kluczowe: honokiol, kwas γ -linolenowy, choroby skóry

ABSTRACT

The diet and related supply of unsaturated fatty acids play an important role in the pathogenesis of diet-related disorders. γ -linolenic acid (GLA) is an omega-6 polyunsaturated fatty acid that has important biological functions in the human body, being an indispensable substrate for the production of eicosanoids. It is also one of the components of cell membranes, which is additionally involved in the processes of cholesterol transport and oxidation. The results of recent studies on the beneficial effects of GLA supplementation are very promising, including dermatological diseases. They support the hypothesis that GLA is an essential fatty acid for the normal function of the skin, which itself is unable to synthesise it. GLA deficiencies were found in many chronic skin diseases, such as: atopic dermatitis, psoriasis and eczema. Therefore, the preservation of the optimal structure and function of the skin largely depends on the exogenously supplied GLA. The rich source of this acid are vegetable oils commonly used in folk medicine. In addition, honokiol traditionally used in eastern medicine has a pleiotropic effect also in chronic dermatological diseases, not only because of its anti-inflammatory or antioxidant properties, but also because of its neuroprotective effect. Honokiol, by mild anxiolytic and antidepressant effects, improves the mood and increases the quality of life in patients with dermatological problems.

Forum Derm. 2017; 3, 4: 152–156

Key words: honokiol, γ -Linolenic acid, skin diseases

WSTĘP

Rosnąca społeczna świadomość istnienia związku między dietą a ogólnym stanem zdrowia prowadzi do tworzenia coraz większej liczby badań analizujących, w jaki sposób czynniki dietetyczne mogą wpływać na stan skóry. Skóra jest największym organem ludzkim, który funkcjonalnie połączony jest z wieloma procesami zachodzącymi w organizmie, przez to pozostającym w silnej korelacji z innymi

układami — zwłaszcza z przewodem pokarmowym. Posiada szczególną zdolność do magazynowania substancji chemicznych dostarczanych wraz z pożywieniem, dlatego odpowiednia dieta u osób chorujących na przewlekłe dermatozy jest często ważną składową terapeutyczną. Podstawą leczenia dietetycznego jest wyeliminowanie pokarmów alergizujących, drażniących czy nietolerowanych, jak również zastosowanie składników łagodzących przebieg der-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, prof. nadzw., Dermoklinika Centrum Medyczne s.c., ul. Kościuszki 93, 90–436 Łódź, e-mail: lesiak_ola@interia.pl

matoz, takich jak na przykład substancje o właściwościach przeciwzapalnych.

Badania nad wpływem czynników diety na dynamikę rozwoju schorzeń związanych z żywieniem od dłuższego czasu kierują zainteresowania naukowców na grupę niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). Wyjątkowość tych substancji wynika z faktu, że organizm ludzki nie jest ich w stanie sam wyprodukować, a są one niezbędnymi substratami do wytwarzania wielu aktywnych biologicznie eikozanoidów wykazujących działanie antyproliferacyjne i przeciwzapalne [1].

W ostatnich latach wyizolowano ponadto dużą liczbę biologicznie aktywnych składników mających wielofunkcyjną aktywność w badaniach eksperymentalnych. Stwierdzono, że honokiol uzyskany z drzewa rodzaju *Magnolia spp.* ma właściwości antyangiogenne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe, nie wykazując przy tym żadnej toksyczności [2]. Te odkrycia zwiększyły zainteresowanie wprowadzeniem zarówno wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, jak i honokiolu jako nowych środków terapeutycznych również w dermatologii.

NIEZBĘDNE NIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE

W ciągu ostatnich dwóch dekad przeprowadzono wiele badań klinicznych, które potwierdziły ogromną rolę nienasyconych kwasów tłuszczowych zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu licznych chorób. Udowodniono, że długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe mają wpływ na wiele procesów, takich jak wzrost i rozwój organizmów, wspierają układ nerwowy, modulują wrodzoną i nabytą odporność, kształtują przebieg chorób nowotworowych, przewlekłych infekcji wirusowych, bakteryjnych i pasożytniczych, zapalenia stawów oraz chorób skóry [3, 4].

Wielonienasycone cząsteczki tłuszczu o długich łańcuchach z nienasyconymi (podwójnymi) wiązaniami mają ogromną wartość biologiczną, gdyż stanowią podstawowy składnik budulcowy błon komórkowych wszystkich komórek. Ich szczególną rolę podkreśla fakt, że są one budulcem większości tkanek mózgu i oka. Ponieważ nasz organizm nie jest w stanie ich sam syntezować, substancje te są nazywane niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi (NNKT), które ze względu na lokalizację wiązania podwójnego można podzielić na grupy kwasów: omega-3 (kwas alfa-linolenowy — ALA, kwas dokozaheksaenowy — DHA, kwas eikozapentaenowy — EPA, kwas dokozapentaenowy — DPA), omega-6 (kwas linolowy — LA, kwas γ -linolenowy — GLA, kwas arachidonowy), omega-9 (kwas oleinowy, kwas erukowy).

Głównym przedstawicielem kwasów omega-3 jest obecny w oleju lnianym kwas alfa-linolenowy (ALA), który jest przekształcany do aktywnych biologicznie form kwasów eikozapentaenowego (EPA) oraz dokozaheksaenowego (DHA), w które obfitują tłuste ryby morskie, takie jak śledź, makrela

czy tuńczyk. Kwas γ -linolenowy (GLA) jest wielonienasyconym kwasem tłuszczowym występującym naturalnie we frakcjach kwasów tłuszczowych niektórych olejów z nasion roślin. Bogatym źródłem GLA jest olej z wiesiołka (EPO), olej z ogórecznika, olej z czarnej porzeczki czy olej z nasion konopi.

Chociaż GLA należy do NNKT, jego minimalna ilość jest wytwarzana również bezpośrednio w organizmie jako kolejny metabolit indukowanej przez Δ -6-desaturazę konwersji z kwasu linolowego (LA), dlatego nazywany jest często kwasem warunkowo niezbędnym. Wspomniana niezbędność pojawia się w momencie, gdy w organizmie zmniejsza się aktywność Δ -6-desaturazy. Ponieważ enzym ten jest hamowany przez liczne czynniki, w tym starzenie, niedobór składników odżywczych, kwasy tłuszczowe trans, uwodornione oleje, palenie tytoniu, nadmierne spożywanie alkoholu, czy nawet picie kawy, organizm sam może produkować niewystarczającą ilość GLA nawet w obecności odpowiedniego stężenia LA. Ponadto, powstawanie GLA jest uzależnione nie tylko od obecności enzymów, ale jego syntezę regulują również witaminy B3, B6, C i E oraz magnez i cynk. Kwas γ -linolenowy jest metabolizowany do 20-węglowego wielonienasyconego kwasu *dihomo-gamma*-linolenowego (DGLA), który jest następnie utleniany do prostaglandyny E1 (PGE1), która wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, antyproliferacyjne i obniżające stężenie lipidów [5]. Wzmaga również rozluźnienie mięśni gładkich i rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Ceramidy są największą grupą lipidów polarnych występujących w warstwie rogowej naskórka. Dzięki ich ścisłemu przyleganiu do siebie stanowią nieprzepuszczalną powłokę dla wody, wpływają również na elastyczność skóry i utrzymanie jej stałej temperatury. Ponieważ głównym kwasem tłuszczowym ceramidów jest LA, jego niedobór skutkuje zaburzeniami funkcji barierowej skóry. Kwas linolowy jest prekursorem GLA, którego metabolity wykazują dodatkowo silne działanie przeciwzapalne. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* wykazano, że GLA posiada silne właściwości hamujące zarówno powstawanie, jak i uwalnianie takich mediatorów zapalnych, jak IL-1 β czy czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor* α). Dlatego też niedobory zarówno GLA, jak i LA mogą skutkować uszkodzeniem bariery naskórkowej, co predysponuje do rozwoju zmian zapalnych. O ile niedobory LA zdarzają się bardzo rzadko, ze względu na częste występowanie w diecie olejów roślinnych, o tyle już suboptymalna podaż GLA może mieć znaczący wpływ na funkcję bariery skóry. Ze względu na fakt, że skóra nie posiada enzymu Δ -6-desaturazy, GLA nie może powstawać *in situ*, co dodatkowo ma wpływ na skórne reakcje zapalne. Ponadto GLA jest substratem dla syntezy zarówno PGE1, jak i 15-HETE (*15-Hydroxyeicosatetraenoic acid*), których niedobory wykazano w przebiegu łuszczyca, egzemy czy innych dermatoz [6]. Skórne skutki diety ubogiej

w kwasy tłuszczowe mogą zostać odwrócone poprzez dostępną suplementację olejów bogatych w GLA. Doniesienia te potwierdzono badaniami klinicznymi, które wykazały, że regularne przyjmowanie kwasów bogatych w GLA, zwiększa stężenie tego kwasu w naskórku, powoduje wzrost stężenia mediatorów przeciwzapalnych takich jak PGE1 i 15-HETE oraz łagodzi objawy przewlekłych chorób zapalnych, takich właśnie jak atopowe zapalenie skóry czy reumatoidalne zapalenie stawów [6].

Atopowe zapalenie skóry to przewlekła, nawrotowa, zapalna choroba skóry, w której obecny jest silnie wyrażony świąd, a zmiany skórne mają charakterystyczny obraz i typową lokalizację w zależności od wieku pacjenta. Atopowe zapalenie skóry jest jedną z najczęściej występujących chorób skóry u dzieci, rzadko zmiany chorobowe mogą pojawić się dopiero w wieku dorosłym [7]. Choć etiologia tego schorzenia jest nadal nieznana, dotychczasowe badania wykazują, że u chorych na atopowe zapalenie skóry dochodzi do spadku aktywności Δ -6-desaturazy, zaburzenia funkcji ceramidów oraz upośledzenia metabolizmu sfingomieliny. Ze względu na zaburzenie przekształcania LA w GLA istotną rolę w tej jednostce odgrywa dieta i dostarczane wraz z nią kwasy tłuszczowe.

Van Gool i wsp. [8] wykazali we krwi pobranej od dzieci z atopowym zapaleniem skóry znaczne obniżenie stężenia długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Ponadto ich spadek we krwi pępowinowej noworodków rodzin, u których występowała ta choroba, skorelowana była ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zmian skórnych w późniejszych etapach życia dzieci. Ponadto wykazano, że suplementacja olejem ogórecznikowym powoduje wzrost stężenia GLA we krwi, jednak nie wpływa na poziom IgE. Na tej podstawie można twierdzić, że wczesna suplementacja GLA u dzieci z wysokim ryzykiem zachorowania na AZS nie chroni przed zachorowaniem na to schorzenie, jednak u osób suplementowanych prowadzi do jej łagodniejszego przebiegu [8]. Z kolei Callaway i wsp. [9] wykazali, że u pacjentów z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry suplementacja olejem konopnym, bogatym w GLA, powoduje znaczną redukcję świądu i suchości skóry, co wiązało się z możliwością redukcji dawek leków dermatologicznych. Zmiany te we wszystkich przypadkach korelowały ze spadkiem poziomu transepidermalnej utraty wody (TEWL, *Transepidermal water loss*) [9].

Ponadto uważa się, że przyjmowanie produktów bogatych w GLA może skutecznie ograniczyć konieczność stosowania kremów steroidowych również u chorych z egzemą. Dane te potwierdzono w wieloosrodkowym badaniu, w którym pacjenci w ciągu 24 tygodni terapii otrzymywali suplementację olejem z ogórecznika bogatym w GLA [1]. Jednak korzyści ze stosowania olejów z wiesiołka i ogórecznika są zauważalne również u osób bez problemów dermatologicznych. Znaczna poprawa stanu skóry w po-

staci wzrostu jej nawilżenia, elastyczności i jędrności została stwierdzona już po 84. dniach stosowania 345 mg GLA [6].

Wpływ diety i dostarczanych wraz z nią NNKT na przebieg wielu innych dermatoz został już wcześniej udowodniony, co skutkowało stworzeniem zaleceń żywieniowych dla osób z chorobami skóry. Powszechnie wiadomo, że pacjenci z łuszczycą powinni zwiększyć spożycie świeżych warzyw i owoców bogatych w przeciwutleniacze, a także produktów bogatych w kwasy omega-3, miedź czy cynk. Natomiast szczególnie niewskazane jest spożycie w tej grupie działających prozapalnie nasyconych kwasów tłuszczowych pochodzenia zwierzęcego, tłuszczów trans czy produktów smażonych [10].

Nienasycone kwasy tłuszczowe wpływają na przebieg i patofizjologię łuszczycy poprzez trzy różne mechanizmy. Po pierwsze, będąc składową błon komórkowych, wpływają na poprawę transportu błonowego w komórkach skóry właściwej i naskórka. Po drugie, przez zmniejszenie produkcji IL-1, TNF- α , białek przyciągających płytkowy czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), a także wzrost wytwarzania tlenu azotu i zmniejszenie krzepliwości poprawiają przepływ krwi w skórze, jednocześnie hamując angiogenezę w obrębie blaszki łuszczycowej [11]. Po trzecie, NNKT działają immunomodulująco poprzez wpływ eikozanoidów, będących ich produktami przemian, na procesy zapalne. Redukują limfoproliferację komórek CD4, zmniejszając prezentację antygenów i produkcję cytokin prozapalnych [12].

Skuteczność suplementacji NNKT zarówno dożylniej, jak i doustnej w postaci oleju rybiego została wykazana u pacjentów z łuszczycą w kilku badaniach klinicznych [13–15]. Dlatego chorzy na łuszczycę powinni spożywać dużą ilość tłustych ryb morskich, takich jak: makrela, tuńczyk czy łosoś (bogatych w DHA, EPA). Zaleca się, aby do surówek i sałatek podawanych na zimno dodawać olej z wiesiołka, olej z ogórecznika czy olej lniany albo alternatywnie suplementować kwasy ALA oraz GLA.

Wraz z wiekiem oprócz wielu obserwowanych zmian w organizmie człowieka dochodzi również do przemian w naskórku i skórze właściwej. Dochodzi do zaburzenia homeostazy, co skutkuje pojawieniem się suchości i świądu skóry nawet u zdrowych osób w podeszłym wieku. Związane jest to z zaburzeniem wytwarzania GLA na skutek braku enzymu Δ -6-desaturazy. Naukowcy udowodnili, że poprzez odpowiednią suplementację GLA można stabilizować zakłóconą homeostazę skóry, nie dopuszczając do jej dalszego postępowania. W ten sposób pomija się etap metaboliczny, w którym LA przekształcane jest w GLA z udziałem Δ -6-desaturazy. Jak wykazano, taka suplementacja może również rekompensować brak NNKT w innych stanach związanych z upośledzoną aktywnością enzymu Δ -6-desaturazy, jak na przykład cukrzyca czy reumatoidalne zapalenie stawów. Dodatkowo zaobserwowano, że GLA doskonale sprawdza się w walce z bezsennością, w zapaleniu przyzębia, w opóź-

nionej dyskinezie, leczeniu zmian skórnych u pacjentów z mocznicą i poddawanych dializie.

HONOKIOL

W ciągu ostatnich lat nastąpił powrót do terapii ziołowych stosowanych z powodzeniem od wielu tysięcy lat między innymi w Azji czy Europie Wschodniej w leczeniu wielu zaburzeń dermatologicznych (takich jak trądzik, przewlekłe owrzodzenia, trudno gojące się rany i oparzenia, infekcje bakteryjne i grzybicze, zapalenia skóry, łuszczyca czy nowotwory skóry) [16–18]. Honokiol jest bioaktywnym produktem naturalnym uzyskany z wielu gatunków drzew rodzaju *Magnolia spp.* Ekstrakty z kory lub nasion tego drzewa były od dawna szeroko stosowane w medycynie tradycyjnej w Chinach, Korei i Japonii [19]. Ze względu na różne korzystne właściwości farmakologiczne honokiol przeżywa aktualnie renesans, wzbudzając duże zainteresowanie wśród badaczy. Stwierdzono, że substancja ta wykazuje obiecujące działania przeciwko wielu nowotworom złośliwym. Honokiol hamuje wytwarzanie licznych cytokin, enzymów i cząsteczek adhezyjnych związanych z inicjacją guza, jego promocją, progresją, tworzeniem przerzutów oraz opornością na terapie onkologiczne. Do ważnych ścieżek docelowych chemoprewencyjnego i terapeutycznego działania honokiolu zalicza się NF- κ B, STAT3, EGFR, mTOR i MAPK. Ponadto honokiol jest dobrze biodostępny po podaniu doustnym, z łatwością przenika przez barierę krew–mózg, co podkreśla jego wartość jako skutecznego środka w terapiach przeciwnowotworowych [20]. Choć honokiol oraz synteza jego pochodnych do tej pory była głównym obszarem zainteresowań badań onkologicznych, coraz więcej faktów dowodzi skuteczności tej substancji w innych jednostkach chorobowych. Wcześniejsze badania wykazały, że honokiol w klinicznie osiągalnych stężeniach poprzez zdolność blokowania wytwarzania TNF- α oraz wpływ na NF- κ B i inne cytokiny zapalne może wykazywać również właściwości przeciwzapalne. Teza ta została potwierdzona na modelu mysim, gdzie osobniki, u których suplementowano honokiol, wykazały znacząco łagodniejszy przebieg kliniczny sztucznie indukowanego autoimmunologicznego zapalenia stawów w porównaniu z myszami, którym nie podawano honokiolu. U zwierząt poddanych suplementacji wykazano redukcję IgG3, IL-12, IL-6, INF- γ oraz w szczególności IL-17. Odkrycia te wskazują, że honokiol może korzystnie wpływać na choroby zapalne z udziałem IL-17, w tym również łuszczyca [21].

Ostatnie badania wykazały istotny wpływ promieniowania UV na rozwój chorób skóry w tym jej przedwczesnego starzenia się oraz rozwoju nowotworów skóry. Przewlekłe dermatozy wywołane promieniowaniem UV są najczęściej spowodowane nadmierną indukcją stanu zapalnego oraz stresem oksydacyjnym, który prowadzi w konsekwencji do

uszkodzeń w obrębie DNA [22]. Ostatnio dużo uwagi poświęca się protekcyjnej roli polifenoli roślinnych przed negatywnym wpływem promieniowania UV na skórę. Chilampalli i wsp. [23] badali wpływ honokiolu na rozwój nowotworów skóry indukowanych promieniowaniem UVB u myszy. Osobniki, u których zastosowano honokiol wykazała znacznie mniejszą liczbę nowotworów w porównaniu z grupą kontrolną. Honokiol działał jako potencjalny środek chemioterapeutyczny, który zapobiegał rozwojowi raka skóry indukowanemu promieniowaniem UV prawdopodobnie poprzez aktywację białek proapoptotycznych [23]. Wyniki te sugerują, że honokiol ma silne właściwości ochronne przeciw szkodliwemu działaniu promieniowania UV. Może zatem być stosowany jako dodatkowa ochrona przeciwsłoneczna u osób z chorobami skóry związanymi ze stanem zapalnym wywołanym promieniowaniem UV, stresem oksydacyjnym i uszkodzeniami DNA.

Clark i wsp. jako pierwsi odkryli znaczną aktywność przeciwbakteryjną oraz przeciwgrzybiczą honokiolu [24, 25]. Stwierdzono, że ekstrakt z magnolii silnie hamuje wzrost nie tylko *Helicobacter pylori* [26], ale jest również skuteczny w przypadku *Propionibacterium acnes*, który odgrywa kluczową rolę w patogenie trądziku. Ponieważ wiadomo, że honokiol i jego pochodne wykazują działanie przeciwbakteryjne, Park i wsp. badali jego aktywność przeciwbakteryjną przeciwko *Propionibacterium sp.* Zastosowanie pochodnych honokiolu powodowało redukcję wydzielania IL-8 i TNF- α przez *P. acnes*, co wskazuje na silne działanie przeciwzapalne tych substancji [27]. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki oraz działanie przeciwbakteryjne przeciw *P. acnes*, sugeruje się, że honokiol i jego pochodne mogą być stosowane jako środki łagodzące zmiany trądzikowe [28]. Honokiol oraz jego pochodne są ponadto skutecznymi wymiataczami wolnych rodników [2, 29]. Zapobiegają tworzeniu między innymi rodnika hydroksylowego przez chelatowanie metali przejściowych, takich jak miedź i żelazo lub naprawianie cząsteczek po ataku wolnych rodników.

Większość aktualnych badań dotyczących honokiolu skupiła się na jego właściwościach chemioterapeutycznych, przeciwzapalnym oraz antyoksydacyjnych. Jednak jest on również skutecznym środkiem neuroochronnym. Kuribara i wsp. [30] badali wpływ podawanego doustnie honokiolu w modelu zachowania zwierząt. Wykazali, że pojedyncza doustna dawka honokiolu zwiększyła zachowania eksploracyjne przy jednoczesnym zmniejszeniu zachowań związanych z lękiem. Ze względu na to, że skóra jest największym organem ludzkim, który reaguje na bodźce zmysłowe, uczestnicząc w wyrażaniu emocji, ma duże znaczenie w procesie kształtowania obrazu własnego ja, samooceny i poczucia własnej wartości. Przewlekłe choroby dermatologiczne, takie jak: atopowe zapalenie skóry, łuszczyca czy trądzik niekorzystnie wpływają na jakość życia pacjentów. Stres i poczucie stygmatyzacji związane z niekorzystnym

wyglądem skóry i jej przydatków powoduje, że osoby te częściej niż populacja ogólna cierpią na różne zaburzenia psychiczne, w tym głównie depresję i zaburzenia lękowe. Ma to również odzwierciedlenie w zaburzeniach snu, co skutkuje brakiem wypoczynku u około 70% pacjentów ze schorzeniami dermatologicznymi. Dlatego też stosowanie u tych chorych honokiolu i jego pochodnych wydaje się uzasadnione. Honokiol poprzez łagodne działanie przeciwłękowe i przeciwdepresyjne oraz poprawiające jakość snu wpływa na nastrój pacjenta i pozwala mu wypocząć [20]. Ponadto poprzez działanie antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne wpływa pozytywnie na kondycję skóry, często potęgując działanie stosowanych leków dermatologicznych.

PODSUMOWANIE

Honokiol poprzez szerokie spektrum mechanizmów działania wykazuje silne właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe i przeciwdrobnoustrojowe. Dlatego terapie analogami honokiolu wraz z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, w tym głównie ALA i GLA, stosowane w odpowiednich proporcjach wykazują bezpieczeństwo długotrwałego podawania, które w połączeniu z niskimi kosztami i wysokim potencjałem terapeutycznym, czyni je idealnym środkiem profilaktyki i terapii dermatologicznej, samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami. Przytoczone powyżej dowody naukowe wyraźnie wskazują na korzystne działanie kwasów GLA i ALA oraz honokiolu w różnych stanach chorobowych organizmu. Szerokie spektrum wykorzystania tych związków oraz dodatkowo fakt, że źródłem ich występowania są znane doskonale rośliny, z których tworzy się coraz więcej dostępnych olejów i suplementów, powinien tym bardziej zachęcić do włączenia GLA, ALA i ekstraktów z magnolii do codziennej diety.

Podziękowania

Praca finansowana z funduszu prac statutowych UM w Łodzi nr 503/5–064–01/503–01.

PIŚMIENICTWO

1. Kapoor R. Gamma Linolenic Acid: A Natural Anti-inflammatory Agent — Part 1. *Natural Pharmacy*. 2006.
2. Shen JL, Man KM, Huang PH, et al. Honokiol and magnolol as multifunctional antioxidative molecules for dermatologic disorders. *Molecules*. 2010; 15(9): 6452–6465, doi: [10.3390/molecules15096452](https://doi.org/10.3390/molecules15096452), indexed in Pubmed: [20877235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20877235/).
3. Calder P. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cytokine Production in Health and Disease. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 1997; 41(4): 203–234, doi: [10.1159/000177997](https://doi.org/10.1159/000177997), indexed in Pubmed: [9363294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9363294/).
4. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(1 Suppl): 171S–5S, indexed in Pubmed: [10617967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10617967/).
5. Hornych A, Oravec S, Girault F, et al. The effect of gamma-linolenic acid on plasma and membrane lipids and renal prostaglandin synthesis in older subjects. *Bratisl Lek Listy*. 2002; 103(3): 101–107, indexed in Pubmed: [12190041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12190041/).
6. Muggli R. Systemic evening primrose oil improves the biophysical skin parameters of healthy adults. *Int J Cosmet Sci*. 2005; 27(4): 243–249, doi: [10.1111/j.1467-2494.2005.00274.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2005.00274.x), indexed in Pubmed: [18492193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18492193/).

7. Levy RM, Gelfand JM, Yan AC. The epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003; 21(2): 109–115, indexed in Pubmed: [12706328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12706328/).
8. Van GCJ, Thijs C, Henquet CJ, et al. γ -Linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis — a randomized controlled trial in infants at high familial risk. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 943–951.
9. Lamer-Zarawska E. Olej wiesiołkowy w profilaktyce, terapii i kosmetyce. W: *Zbiór prac II sympozjum n.t. Olej z nasion wiesiołka w profilaktyce i terapii*. MakoLab, Łódź.; 1995: 35–51.
10. Stawczyk M, Szczerkowska-Dobosz A. The role of nutrition in psoriasis — a chronic inflammatory systemic disease. *Via Medica*. 2011; 205–212.
11. Yaqoob P. Fatty acids as gatekeepers of immune cell regulation. *Trends Immunol*. 2003; 24(12): 639–645, doi: [10.1016/j.it.2003.10.002](https://doi.org/10.1016/j.it.2003.10.002), indexed in Pubmed: [14644137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644137/).
12. Yu YM, Chan YH, Calder PC, et al. GUSTO study group. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(6 Suppl): 1505S–1519S, indexed in Pubmed: [16841861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16841861/).
13. Bittiner SB, Tucker WF, Cartwright I, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet*. 1988; 1(8582): 378–380, indexed in Pubmed: [2893189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2893189/).
14. Grupa AK, Ellis C.N, Tellner D.C., Anderson T.F., Voorhees J.J.: Double blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficiency of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1989; 120: 801–807.
15. Maysen P, Morowietz U, Arenberger P, et al. in: Omega-3 fatty acid — based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: results of a double blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 38: 539–547.
16. Domínguez F, Chivez M, Garduñ-Ramírez ML, et al. Production of honokiol and magnolol in suspension cultures of *Magnolia dealbata* Zucc. *Nat Prod Commun*. 2009; 4(7): 939–943, indexed in Pubmed: [19731598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19731598/).
17. Maruyama Y, Kuribara H. Overview of the Pharmacological Features of Honokiol. *CNS Drug Reviews*. 2006; 6(1): 35–44, doi: [10.1111/j.1527-3458.2000.tb00136.x](https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2000.tb00136.x).
18. Trapani G, Altomare C, Liso G, et al. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem*. 2000; 7(2): 249–271, doi: [10.2174/0929867003375335](https://doi.org/10.2174/0929867003375335), indexed in Pubmed: [10637364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10637364/).
19. Lee YJ, Lee YMo, Lee CK, et al. Therapeutic applications of compounds in the *Magnolia* family. *Pharmacol Ther*. 2011; 130(2): 157–176, doi: [10.1016/j.pharmthera.2011.01.010](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.010), indexed in Pubmed: [21277893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21277893/).
20. Woodbury A, Yu SP, Wei L, et al. Neuro-modulating effects of honokiol: a review. *Front Neurol*. 2013; 4: 130, doi: [10.3389/fneur.2013.00130](https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00130), indexed in Pubmed: [24062717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062717/).
21. Fried LE, Arbister JL. Multifunctional Antiangiogenic and Antitumor Agent, Antioxidants & Redox Signaling. 2009; 11(5): 1139–47.
22. Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res*. 2010; 302(2): 71–83, doi: [10.1007/s00403-009-1001-3](https://doi.org/10.1007/s00403-009-1001-3), indexed in Pubmed: [19898857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898857/).
23. Chilampalli, S.; Zhang, X.; Fahmy, H.; Kaushik, R. S.; Zeman, D.; Hildreth, M. B.; Dwivedi, C. Chemopreventive effects of honokiol on UVB-induced skin cancer development. *Anticancer Res*. 2010; 30(3): 777–783.
24. Bang KH, Kim YK, Min BS, et al. Antifungal activity of magnolol and honokiol. *Arch Pharm Res*. 2000; 23(1): 46–49, doi: [10.1007/bf02976465](https://doi.org/10.1007/bf02976465), indexed in Pubmed: [10728656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10728656/).
25. Clark AM, El-Feraly FS, Li WS. Antimicrobial activity of phenolic constituents of *Magnolia grandiflora* L. *J Pharm Sci*. 1981; 70(8): 951–952, doi: [10.1002/jps.2600700833](https://doi.org/10.1002/jps.2600700833), indexed in Pubmed: [7310672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7310672/).
26. Bae EA, Han MJ, Kim NJ, et al. Anti-Helicobacter pylori activity of herbal medicines. *Biol Pharm Bull*. 1998; 21(9): 990–992, doi: [10.1248/bpb.21.990](https://doi.org/10.1248/bpb.21.990), indexed in Pubmed: [9781854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9781854/).
27. Park J, Lee J, Jung E, et al. In vitro antibacterial and anti-inflammatory effects of honokiol and magnolol against *Propionibacterium* sp. *Eur J Pharmacol*. 2004; 496(1-3): 189–195, doi: [10.1016/j.ejphar.2004.05.047](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.05.047), indexed in Pubmed: [15288590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288590/).
28. Lee J, Jung E, Park J, et al. Anti-inflammatory effects of magnolol and honokiol are mediated through inhibition of the downstream pathway of MEKK-1 in NF-kappaB activation signaling. *Planta Med*. 2005; 71(4): 338–343, doi: [10.1055/s-2005-864100](https://doi.org/10.1055/s-2005-864100), indexed in Pubmed: [15856410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15856410/).
29. Dikalov S, Losik T, Arbiser JL. Honokiol is a potent scavenger of superoxide and peroxy radicals. *Biochem Pharmacol*. 2008; 76(5): 589–596, doi: [10.1016/j.bcp.2008.06.012](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.06.012), indexed in Pubmed: [18640101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640101/).
30. Kuribara H, Stavinocha WB, Maruyama Y. Behavioural pharmacological characteristics of honokiol, an anxiolytic agent present in extracts of *Magnolia* bark, evaluated by an elevated plus-maze test in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1998; 50(7): 819–826, indexed in Pubmed: [9720634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9720634/).