



dr hab. n. chem. prof. zw. n. farm Iwona Wawer

Zakład Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Zakładu: dr hab. n. farm. Dariusz M. Pisklak

## Składniki suplementów diety

# wspomagające terapię: polifenole z magnolii, kwas $\alpha$ -liponowy i $\gamma$ -linolenowy

**Ziołowe maści na skórę są stosowane do leczenia ran, oparzeń, stanów zapalnych, infekcji bakteryjnych i grzybiczych. W Azji tego typu preparaty są używane od tysięcy lat<sup>[2]</sup>. Obecnie nawet dobrze znane surowce są intensywnie badane w laboratoriach na całym świecie, z zastosowaniem nowoczesnych metod analitycznych.**

### Ekstrakt z kory magnolii

Ekstraktu z kory magnolii używa się w tradycyjnej medycynie Chin, Korei i Japonii jako środka przeciwbólowego, przy zaburzeniach nastroju, w przypadkach niepokoju. W medycynie Azji stosuje się *Magnolia officinalis*, *M. biondii*, *M. obovata*, ale drzewa magnolii rosną w różnych regionach świata. W latach 90. zaczęto badać skład i właściwości ekstraktu. Z kory i liści drzew magnolii wyizolowano szereg związków, ale najbardziej znane stały się bisfenole: honokiol i magnolol. Mają podobną strukturę, a honokiol różni się od magnololu jedynie położeniem jednej grupy OH. Większe zainteresowanie wzbudził honokiol, a badania naukowe pokazały, że ma wielokierunkowe działanie: na centralny układ nerwowy, układ krążenia, układ pokarmowy i immunologiczny. Związek ten łatwo przekracza barierę krew/mózg i przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowe-

go<sup>[3]</sup>. Działa neuroprotekcynie na neurony kory mózgowej (szczura) oraz promuje wzrost neuronów. Działa na receptory GABA<sub>A</sub>, podobnie jak benzodiazepiny. Jest słabym ligandem receptora kannabinoidowego CB2. Honokiol pomaga w przypadku lęków, niepokoju, depresji.

Udowodniono, że metanolowy ekstrakt z magnolii oraz jego bioaktywne składniki honokiol i magnolol, mają właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Wydaje się, że główny mechanizm działania polega na wymiataniu rodników nadtlenkowych<sup>[4]</sup>. W skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego są generowane wolne rodniki. W celu ochrony przed promieniowaniem UV produkowane są kremy z filtrem UV. W wielu pracach wskazano fotoprotekcyjne działanie naturalnych związków polifenolowych. Również honokiol i magnolol efektywnie redukują wolne rodniki powstające po napromieniowaniu UV (badania *in vitro*)<sup>[5]</sup>.

Stres oksydacyjny, stany zapalne i infekcje wirusowe sprzyjają rozwojowi nowotworów skóry, stąd zainteresowanie wykorzystaniem obu związków z magnolii w chemoprewencji. W jednym z pierwszych badań<sup>[6]</sup> użycie honokiolu i magnololu do hamowania karcynogenezy przetestowano w testach *in vivo* (na myszach). Honokiol redukuje procesy zapalne przez likwidację stresu oksydacyjnego, ale mechanizm biochemiczny obejmuje też działanie poprzez blokowanie pro-zapalnych enzymów, kinaz PKC oraz NF- $\kappa$ B<sup>[7]</sup>. Co ważne: honokiol i magnolol wykazują działanie przeciwzapalne w stężeniach możliwych do osiągnięcia w badaniach klinicznych<sup>[8]</sup>. Honokiol działa antyhistaminowo, podczas badań wpływał na wydzielanie histaminy z komórek tucznych (mastocytów) szczurów<sup>[9]</sup>. Może pomagać w leczeniu atopowego zapalenia skóry<sup>[10]</sup>, łagodzić reakcję anafilaktyczną w skórze (myszy) i drapanie się<sup>[11]</sup>.

Honokiol jest potencjalnym lekiem przeciwnowotworowym. Udowodniono w badaniach *in vitro*, że stymuluje apoptozę w nowotworowych komórkach trzustki, komórkach czerniaka złośliwego i wielopostaciowego glejaka oraz hamuje angiogenezę<sup>[12]</sup>. Działa synergistycznie z lekami przeciwnowotworowymi (cisplatyna, gemtacybina, doksorubicyna, imatynib) zmniejszając oporność na chemioterapię. Jego właściwości przeciwbakteryjne i przeciwzapalne można wykorzystać w preparatach wspomagających leczenie paradontozy. Japończycy i Amerykanie używają naparu z kory magnolii, np. w przypadku bólu gardła

Obecnie, honokiol ma zastosowanie jako polifenolowy składnik diety o działaniu: neuroprotekcijnym uspokajającym, przeciwłękowym, przeciwdepresyjnym. Można go określić jako wielofunkcyjny antyoksydant, przydatny do dietetycznego wsparcia terapii stosowanych w dermatologii<sup>[13]</sup>.

Honokiol jest najczęściej przyjmowany doustnie. Jako dietetyczny antyoksydant sto-

sowany jest w dawkach 50-500 mg dziennie, najlepiej podczas posiłku. Jednak stosowanie czystego honokiolu w postaci suplementów diety wymaga opracowania metody podawania, ponieważ jest on dobrze rozpuszczalny w tłuszczach. Tę właściwość wykorzystano przy formułacji innowacyjnych suplementów diety – łącząc w jednej kapsułce polifenol magnolii z olejem z wiesiołka.

### Oleje: kwas gamma-linolenowy i alfa-liponowy

W typowej diecie Polaków brakuje nienasyconych kwasów tłuszczowych (NKT), a szczególnie takich jak kwas dokozaheksaenowy (DHA), eikozapentaenowy (EPA) oraz  $\gamma$ -linolenowy (GLA). Cennym źródłem oleju zawierającego niezbędne NKT są nasiona wiesiołka. Prozdrowotne właściwości oleju z wiesiołka zawdzięczamy wysokiej zawartości kwasu linolowego (73%) i kwasu  $\gamma$ -linolenowego, GLA (9%).

Na podstawie badań klinicznych i epidemiologicznych na osobach dorosłych i dzieciach stwierdzono, że niedobór NKT powoduje m. in.: zahamowanie wzrostu, zmiany skórne (zapalenie, łuszczenie się, odbarwienie skóry, zwiększoną przepuszczalność), pogorszenie procesu gojenia się ran, zwiększoną wrażliwość na infekcje, reakcje alergiczne, kruchość naczyń włosowatych, osłabienie mięśnia sercowego, ograniczenie syntezy eikozanoidów, a w następstwie zaburzenia czynności wielu tkanek i narządów<sup>[14]</sup>. Organizm ma zdolność do syntezy długołańcuchowych nienasyconych kwasów, ale zależy ona od aktywności enzymu  $\delta$ -6-desaturazy. Jego aktywność maleje przy niedoborze składników odżywczych (np. witaminy C, cynku), narażeniu na substancje toksyczne (palenie papierosów, alkohol, niektóre leki), a także w wyniku stresu, infekcji oraz starzenia się organizmu.

Kwas  $\gamma$ -linolenowy wchodzi w skład fosfolipidów błon komórkowych, ma więc wpływ

na transport substancji odżywczych do wnętrza komórki. Jest elementem budulcowym ceramidów, jego obecność wzmacnia ochronną barierę lipidową skóry. Przy niedoborze GLA skóra staje się sucha, szorstka, traci elastyczność, a także pojawiają się zmarszczki.

GLA bierze udział w syntezie prostaglandyn, które obniżają ciśnienie krwi, zmniejszają ryzyko powstawania zakrzepów oraz wzmacniają system immunologiczny. Nic więc dziwnego, że olej z wiesiołka wywołuje korzystne efekty w pozornie nie związanych ze sobą schorzeniach. Jego konsumpcja zmniejsza ryzyko miażdżycy i chorób układu krążenia, występowanie powikłań w cukrzycy, łagodzi stany reumatyczne, pomaga pacjentom z atopowymi chorobami skóry. Niedobory GLA można uzupełnić przez suplementację diety i skóry kwasem z olejów roślinnych.

Kwas  $\alpha$ -liponowy jest nasyconym kwasem tłuszczowym zawierającym dwa atomy siarki (kwas 6,8-ditiooktanowy). W procesach przemiany materii pełni on rolę koenzymu przenoszącego wodę, ma wpływ na zużycie glukozy oraz na syntezę neuroprzekazników, działa antyoksydacyjnie i przeciwzapalnie. Nie znamy objawów jego niedoboru. Źródłami tego kwasu są: szpinak, brokuły, brukselka i groszek, a także podroby. Jednak dieta i synteza endogenna nie są w stanie dostarczyć odpowiedniej ilości kwasu, aby zaobserwować jego terapeutyczne działanie w profilaktyce chorób.

Podczas podawania tego kwasu w terapii dolegliwości neuropatycznych (np. polineuropatia cukrzycowa), wykazano złagodzenie dolegliwości, takich jak bóle i zaburzenia czucia, ale do zmniejszenia objawów potrzeba kilku tygodni leczenia<sup>[15,16]</sup>. Stosowanie produktów zawierających kwas  $\alpha$ -liponowy, witaminy C i E, kwasy nienasycone przez 8 miesięcy zmniejsza przebarwienia na skórze u osób z bielactwem<sup>[17]</sup>. Dawkowanie kwasu  $\alpha$ -liponowego w suplementach diety: zwykle zaleca się maksymalnie 300 mg preparatu w ciągu

dnia. Sportowcy mogą przyjmować 600 do 1200 mg, po konsultacji z dietetykiem.

W składzie suplementów diety powinien też się znaleźć selen. Polskie gleby są ubogie w selen, a ilość pobieranego selenu przez mieszkańców naszego kraju (30 – 40  $\mu\text{g}$ ) należy do najniższych w Europie. Dzielne zapotrzebowanie na ten pierwiastek określono na 55–70  $\mu\text{g}$ . Zatem wskazania do suplementacji ma więc prawie każdy mieszkaniec Polski. Aby zbadać wpływ niedoborów selenu oraz skutki suplementacji, przeprowadzono kilkadziesiąt badań epidemiologicznych. Okazało się, że podawanie selenu zmniejsza ryzyko zawału serca oraz ryzyko niektórych rodzajów raka, wpływa na działanie systemu immunologicznego, zmniejsza bóle reumatyczne i zwiększa ruchliwość stawów objętych stanem zapalnym, poprawia komfort życia mężczyźn z powiększonym gruczołem krokowym (prostata), polepsza jakość spermy, działa przeciwwirusowo (m. in. hamuje progresję wirusa HIV). U osób z niedoborem selenu często stwierdzano niedoczynność tarczycy, pogorszenie sprawności umysłowej i depresyjne nastroje. Selen wchodzi w skład enzymów tworzących obronę antyoksydacyjną, takich jak peroksydaza glutationowa. Izoformy selenowe GSHPx mają selenocysteinę w centrum aktywnym. Bogatym źródłem selenu są orzechy brazylijskie<sup>[18]</sup>, w orzechach znajduje się selenocystationina (a nie selenowane aminokwasy). Dobrym źródłem selenu w postaci selenometioniny i selenocysteiny są selenowane drożdże.

### Podsumowując

Ryzyko rozwoju chorób o etiologii wolnorodnikowej zwiększa się u osób przyjmujących zbyt małe ilości witamin antyoksydacyjnych: A, C, E oraz składników pochodzenia roślinnego będących przeciwutleniaczami (polifenole, karotenoidy). Terapia wspomagana antyoksydantami, kwasem  $\alpha$ -liponowym i GLA może spowolnić rozwój chorób degeneracyjnych.

Piśmiennictwo:

1. Dattner, A. M. Herbal and complementary medicine in dermatology. *Dermatol. Clin.* 2004, 22 (3), 325-332.
2. Koo, J., Desai, R. Traditional Chinese medicine in dermatology. *Dermatol. Ther.* 2003, 16 (2), 98-105.
3. Wang, X. et al. Honokiol crosses BBB and BCSFB, and inhibits brain tumor growth in rat 9L intracerebral gliosarcoma model and human U251 xenograft glioma model. *PLoS ONE.* 2011, 6 (4): e18490.
4. Dikalov, S., Losik, T.; Arbiser, J. L. Honokiol is a potent scavenger of superoxide and peroxy radicals. *Biochem. Pharmacol.* 2008, 76 (5), 589-596.
5. Nichols, J. A.; Katiyar, S. K. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch. Dermatol. Res.* 2010, 302 (2), 71-83.
6. Konoshima, T.; Kozuka, M.; Tokuda, H.; et al. Studies on inhibitors of skin tumor promotion. IX. Neolignans from *Magnolia officinalis*. *J. Nat. Prod.* 1991, 54 (3), 816-822.
7. Chao, L K et al. Anti-inflammatory bioactives of honokiol through inhibition of protein Kinase C, Mitogen-Activated Protein Kinase, and the NF- $\kappa$ B pathway to reduce LPS-induced TNF $\alpha$  and NO expression". *J Agric Food Chem.* 2010, 58 (6): 3472-8.
8. Fried, L. E.; Arbiser, J. L. A multifunctional antiangiogenic and antitumor agent. *Antioxid Redox Signal* 2009, 11 (5), 1139-1148.
9. Ikarashi, Y.; Yuzurihara, M.; Sakakibara, I.; et al. Effects of the extract of the bark of *Magnolia obovata* and its biphenolic constituents magnolol and honokiol on histamine release from peritoneal mast cells in rats. *Planta Med.* 2001, 67 (8), 709-713.
10. Hon, K. L.; Leung, T. F.; Ng, P. C.; et al. Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Br. J. Dermatol.* 2007, 157 (2), 357-363.
11. Han, S. J., Bae, E. A., Trinh, H. T. et al. Magnolol and honokiol: inhibitors against mouse passive cutaneous anaphylaxis reaction and scratching behaviors. *Biol. Pharm. Bull.* 2007, 30 (11), 2201-2203.
12. Bai, X. et al. "Honokiol, a Small Molecular Weight Natural Product, Inhibits Angiogenesis in Vitro and Tumor Growth in Vivo". *J Biol Chem.* 2003, 278 (37): 35501-7.
13. Jui-Lung Shen, Kee-Ming Man, Po-Hsun Huang et al. Honokiol and Magnolol as multifunctional antioxidative molecules for dermatologic disorders. *Molecules* 2010, 15(9), 6452-6465.
14. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids.* 2003, 38(4) 343-52; Mazza M, Pomponi M., Janiri L., Bria P., Mazza S. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: An overview. *Prog Neuro-Psychoph.* 2007, 31, 12-26.
15. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: A meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114-21.
16. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012;167(4):465-471.
17. Dell'Anna M. L., Mastrofrancesco A., Sala R., et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007; 2(6):631-636.
18. Behr W., The Paradise nut – a new selenium source, *Wellness Foods Europe*, 2006; (1) 43-48.