

## Zastosowanie roślin leczniczych w menopauzie. Cz. II

<sup>1</sup>Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich w Poznaniu

Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Grzegorz Spychalski

<sup>2</sup>Zakład Chemii Ogólnej, Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Kierownik Zakładu: dr hab. Maria Iskra prof. UM

### THE USE OF MEDICINAL PLANTS IN THE MENOPAUSE. PART II

#### SUMMARY

This article is a second part of article about herbs which are used in menopause symptoms treatment. This article contains information about current research on herbs such as soy, maca and clover grass in combating outbreaks include hot flashes, mood swings, herbs impact the hormonal balance that is disturbed during menopause, as well as reducing the prevalence of breast cancer and endometrial cancer. Article consists of informations about main bioactive compounds for example isoflavons or flavonolignans which are responsible for the protective effect on the human body.

**KEY WORDS:** MENOPAUSE – ISOFLAVONS – TRIFOLIUM PRATENSE – MACA – LADY'S MILK – KAVA KAVA – PANAX GINSENG – EVENING STAR

Poniżej przedstawione zostaną kolejne rośliny, które znajdują zastosowanie w leczeniu chorób kobiecych.

#### Koniczyna łąkowa – koniczyna czerwona (*Trifolium pratense* L.)

Do głównych związków czynnych zawartych w koniczynie łąkowej (ryc. 1) zaliczyć można następujące fitoestrogeny: genisteinę, daidzeinę, biochaninę A i formononetynę (ryc. 2) (1, 2). Koniczyna łąkowa zawiera najwyższą zawartość fitoestrogenów ze wszystkich roślin z gatunku *Trifolium* (1). Izoflawony w koniczynie wiązane są tylko przez malonylo- $\beta$ -glikozydy, w przeciwieństwie do izoflawonów pochodzących z soi, które wiązane są jeszcze przez inne cukry. Związane izoflawony nie wykazują działania estrogennego.

Biochanina A metabolizowana jest w układzie pokarmowym do genisteiny, natomiast formononetyna do daidzeiny, z kolei ta do 4',7-izoflawandiolu. Metabolizm tych związków zależy od indywidualnych zdolności organizmu ludzkiego. Sprężone izoflawony nie są aktywne chemicznie, a ich metabolizm zachodzi w jelitach (3).

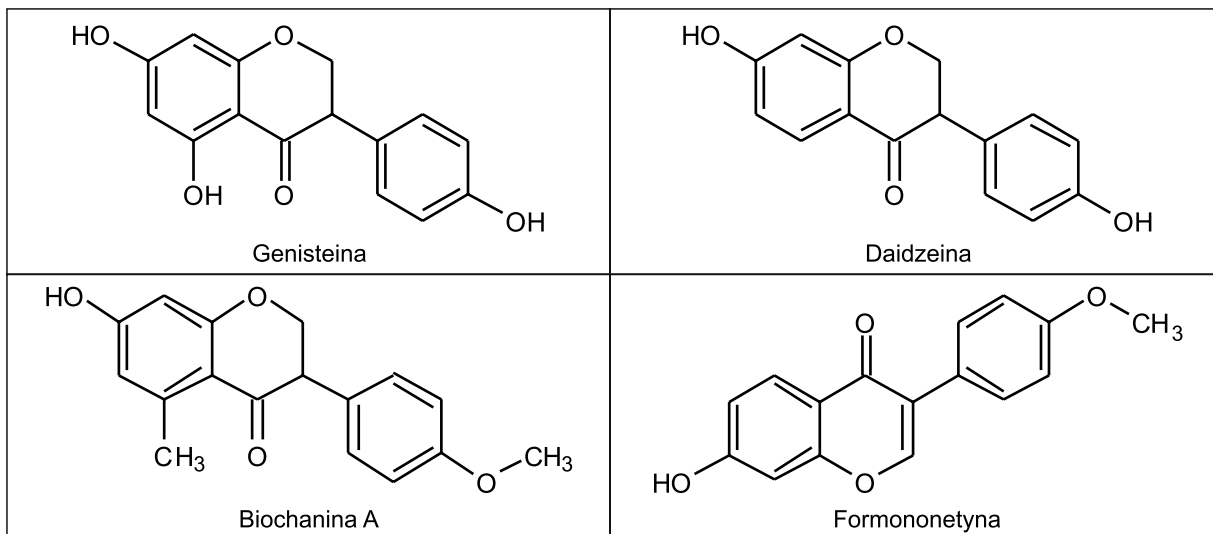


Ryc. 1. Koniczyna łąkowa (*Trifolium pratense* L.).

Podejrzuwa się, że wpływ koniczyny czerwonej na endometrium wynika z jej zdolności antyproliferacyjnej. Wyciągi z tej rośliny wykazują słabe działanie estrogenne na szczury po owariektomii, ale nie stymulują proliferacji komórek gruczołu sutkowego. Z kolei inne doniesienia naukowe mówią, że u zdrowych kobiet można zauważyć wpływ izoflawonów nie tylko na receptory estrogenowe, ale również na oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową (3).

Z badań *in vitro* wynika, że daidzeina reguluje różnicowanie osteoklastów poprzez interferencję apoptozy i szlaku kapsazy-3. Izoflawony oraz ich metabolity oddziałują na 17 $\beta$ -oksydoreduktazę hydroksysteroidową, aromatazę oraz sulfotransferazę (3).

Baber i wsp. (4) w 1999 roku badali wpływ stosowania preparatu z koniczyny czerwonej na 51 kobietach. Pacjentki przyjmowały Promensil w dawce 40 mg/dobę oraz placebo przez 12 tygodni. Przed rozpoczęciem



Ryc. 2. Struktury podstawowych substancji czynnych zawartych w koniczynie łąkowej.

badan przez 1 miesiąc wszystkie kobiety przyjmowały placebo. W badaniach nie zaobserwowano statystycznie istotnych zmian pomiędzy grupami w przypadku częstotliwości uderzeń gorąca. Zanotowano jednak zmianę poziomu izoflawonów w moczu u pacjentek z grupy placebo po zakończeniu eksperymentu. Nasuwają się pytania dotyczące wpływu stosowania diety na skład moczu.

Liu i wsp. (5) w 2001 roku opublikowali wyniki swoich badań prowadzonych na 8 ze 150 roślin o działaniu estrogenym i progestagennym. W badaniach wykorzystane zostały metanolowe wyciągi z arcydzięgla chińskiego, koniczyny czerwonej, pluskwicy groniastej, niepokalanek pospolitego, lukrecji, chmielu oraz żeń-szenia azjatyckiego i północnoamerykańskiego. Wyciągi badane były pod kątem aktywności ( $IC_{50}$ ) wobec receptorów  $ER\alpha$  i  $ER\beta$ . Potencjał wiązania receptorów przez najaktywniejsze wyciągi można uszeregować w następującej kolejności: koniczyna czerwona  $\gg$  chmiel  $>$  niepokalanek pospolity. Dodatkowo różnice powinowactwa tych wyciągów do  $ER\alpha$  i  $ER\beta$  nie były statystycznie istotne. Arcydzięgiel oraz lukrecja wykazywały słabą aktywność, natomiast żeń-szeń azjatycki i północnoamerykański oraz pluskwica groniasta nie wykazywały żadnej zdolności wiązania tych receptorów ( $< 20\%$  przy stężeniu  $200 \mu\text{g/ml}$ ).

Przebadano również substancje porównawcze z grupy izoflawonów zawartych w koniczynie czerwonej wobec receptorów  $ER\alpha$  i  $ER\beta$ . Efektywność konkurencyjnego potencjału wiązania uszeregować można w następujący sposób: genisteina  $>$  daidzeina  $>$  biochanina A  $>$  formononetyna. Wszystkie te izoflawony wykazują wyższą aktywność wobec receptorów  $ER\beta$  niż  $ER\alpha$ . Podjęto dodatkowe badania mające na celu

wyjaśnienie wyższej aktywności substancji porównawczych izoflawonów niż wyciągu z koniczyny łąkowej. Dlatego przeprowadzono próbę rozfrakcjonowania wyciągu z koniczyny i weryfikację substancji najbardziej aktywnych. Wykorzystano takie rozpuszczalniki, jak chloroform, eter naftowy, butanol i wodę. Najlepszym wyciągiem pod względem aktywności wobec receptorów  $ER\beta$ , w skład którego wchodzi genisteina, daidzeina i biochanina A, był wyciąg chloroformowy. W eksperymencie z fosfatazą alkaliczną wyciąg z koniczyny łąkowej wykazał zdolność indukcji  $IC_{50}$  przy stężeniu  $1 \mu\text{g/ml}$ . Frakcje chloroformowe również wykazywały taką zdolność wobec komórek Ishikawy.

Wyciąg z chmielu wykazał silne właściwości cytotoksyczne, efekt estrogeny  $IC_{50}$  widoczny był przy stężeniu  $13,1 \mu\text{g/ml}$ . Niepokalanek pospolity odznaczał się słabą aktywnością (40%) przy stężeniu  $20 \mu\text{g/ml}$ . Pozostałe wyciągi były nieaktywne. Ekspresja receptora progesteronowego (PR) była znamienna w przypadku wyciągu z koniczyny czerwonej. W odniesieniu do arcydzięgla i lukrecji zanotowano słabą aktywność wobec omawianego receptora przy zastosowaniu takiego samego stężenia. W przypadku obu gatunków żeń-szenia i pluskwicy groniastej nie zanotowano aktywności wobec receptora PR. Wyciąg chloroformowy z koniczyny łąkowej, który wykazywał najwyższą aktywność wobec receptora ER, był też najaktywniejszy wobec receptora PR. W kolejnym etapie badań sprawdzany był wpływ wyciągów na ekspresję receptora  $pS2$  estrogenowego linii komórek raka sutka MCF-7.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że wszystkie wyciągi, z wyjątkiem pluskwicy groniastej, indukują ekspresję  $pS2$  przy stężeniu  $20 \mu\text{g/ml}$ . Co istotne, żeń-szeń azjatycki i północnoamerykański

nie wykazywały aktywności w trzech wymienionych testach (test komórek Ishikawy, stymulacja receptora PR mRNA i receptora *pS2* mRNA). Reasumując, w 4 różnych modelach badań *in vitro* najwyższą aktywność wykazywał wyciąg z koniczyny łąkowej. Chmiel również cechuje aktywność estrogenna, jednak wykazuje on także działanie cytotoksyczne wobec komórek Ishikawy. Najbardziej aktywnym związkiem w stosunku do receptora ER $\beta$  z koniczyny czerwonej była genisteina, która może być również odpowiedzialna za indukcję fosfatazy alkalicznej oraz za ekspresję receptorów *pS2* i PR (5).

Tice i wsp. w 2003 roku (4) prowadzili badania na 252 kobietach, u których tygodniowo występowało minimum 35 uderzeń gorąca. W eksperymencie pacjentki przyjmowały dwa preparaty izoflawonowe z koniczyny czerwonej: Promensil (82 mg/dobę) oraz Rimostil (57 mg/dobę), trzecia grupa pacjentek przyjmowała placebo. Doświadczenie prowadzone było przez 12 tygodni. Nie zauważono różnic w liczbie wyrzutów gorąca w przypadku stosowania preparatów w porównaniu do placebo. U pacjentek przyjmujących Promensil początkowo zaobserwowano gwałtowny spadek liczby wyrzutów gorąca w porównaniu do pozostałych grup. Jednak po upływie 12 tygodni redukcja wyrzutów gorąca była na podobnym poziomie: 41% Promensil, 34% Rimostil, a w przypadku placebo – 36% (4).

Nie zaobserwowano też żadnych poważnych skutków ubocznych stosowania preparatów zawierających wyciąg z liści koniczyny czerwonej. W 12-miesięcznych badaniach prowadzonych przez Atkinson i wsp. (cyt. za 4) na kobietach stosujących Promensil (43,5 mg/dobę) w wieku 49-65 lat oraz placebo, nie zanotowano zmiany gęstości tkankowej gruczołów piersiowych. Nie zaobserwowano również statystycznie istotnego efektu estradiolowego czy zmiany zawartości enzymów FSH i LH. W innych badaniach prowadzonych przez zespół Clifton-Blight (cyt. za 4), po 6 miesiącach stosowania izoflawonów w ilości 85,5 mg/dobę, nie zanotowano wzrostu grubości endometrium. Zespół Baber (cyt. za 4) nie znalazł statystycznie istotnej różnicy w poziomie estradiolu w surowicy, enzymu FSH, globulin wiążących hormony płciowe, cytologii oraz grubości endometrium po 3-miesięcznym stosowaniu preparatu Promensil. Koniczyna czerwona ma zdolność spowalniania metabolizmu leków przez oddziaływanie na cytochrom P450, enzymy CYP1A1, CYP1B1 i CYP2C9, jednak nie zaobserwowano oddziaływania pomiędzy koniczyną czerwoną a lekami (4).

### **Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) (ryc. 3)**

Jedną z częściej wykorzystywanych roślin w leczeniu symptomów menopauzy w Australii jest maca. Wzmian-

ki o pierwszych hodowcach tej rośliny w Andach sięgają ok. 2000 r. p.n.e., a w czasach kolonizacji przez Hiszpanów była uznawana za walutę (6). Pochodzi ona z wysokich partii Andów Peruwiańskich (powyżej 4000 m n.p.m.) (7-10). Plemiona peruwiańskie spożywają jej hipokotyle w ilościach większych od 20 g/dzień; świeżo zebrane części są gotowane przed konsumpcją, ponieważ inaczej mogą wywołać skutki uboczne. Z badań na 600 pacjentach wynika, że zagotowanie nie powoduje żadnych skutków ubocznych, nawet po zjedzeniu ok. 17 g wysuszonych hipokotyli/kg (8).



Ryc. 3. Maca (*Lepidium meyenii* Walp.).

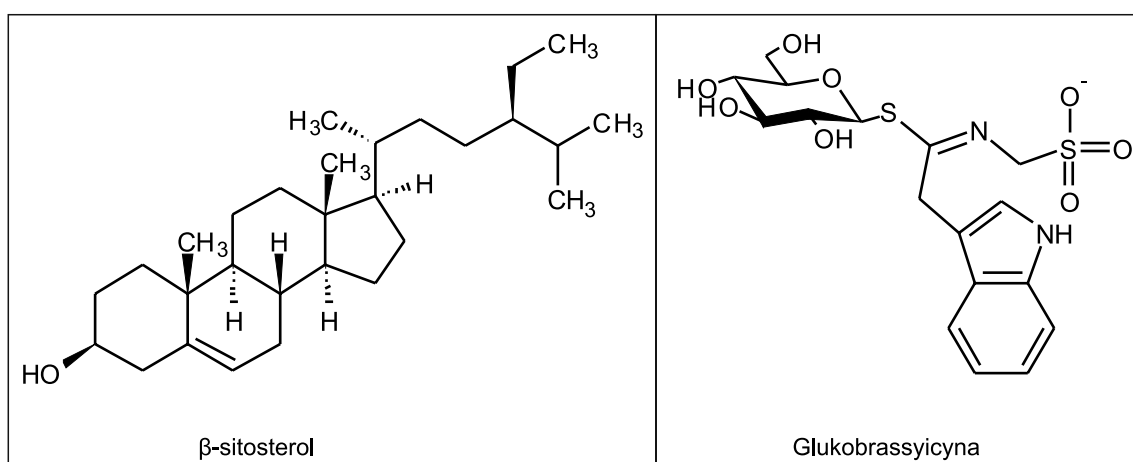
W Peru maca tradycyjnie stosowana jest jako roślina zwiększająca płodność oraz jako afrodyzjak (7-9). Można odnaleźć doniesienia naukowe, które potwierdzają zwiększenie płodności mężczyzn po zażywaniu tej rośliny (8). Maca stosowana jest do zwalczania wyrzutów gorąca, drażliwości gruczołów piersiowych, wysuszenia pochwy czy osteoporozy (7). Jej wodne wyciągi często testowane są w licznych badaniach dotyczących spermatogenezy, płodności, nastroju, pamięci, metabolizmu czy różnego rodzaju nowotworów (9). Badania prowadzone na szczurach po owariektomii sugerują, że spożywanie tego produktu zwiększa masę kości oraz przywraca strukturę beleczkowatą w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, zmniejszając prawdopodobieństwo wystąpienia osteoporozy. Badania te dają dużą szansę na skuteczne wykorzystywanie jej w zwalczaniu groźnych objawów menopauzy u kobiet (8). Najlepszymi właściwościami wśród różnych odmian charakteryzuje się czarna maca. Jedną z jej właściwości jest obniżenie aktywności enzymu acetylocholinesterazy oraz brak aktywności wobec enzymu oksydazy monoaminowej u samców myszy; tak więc może wpływać na proces uczenia się i zapamiętywanie u myszy po owariektomii (10).

Za działanie fitoestrogene tej rośliny odpowiada  $\beta$ -sitosterol. Można odnaleźć wzmianki, które mówią o wpływie wyciągu z maca na proliferację komórek MCF-7. Alkaloidy, izocyjaniany oraz glukozynolaty zawarte w maca mają również wpływ na jej aktywność (8). Izotiocyjaniany redukują ryzyko wystąpienia raka sutka, żołądka czy wątroby (6). Niektórzy naukowcy sugerują, że wyciąg z tej rośliny działa endokrynologicznie nie za sprawą hormonów roślinnych czy fitoestrogenów, ale za sprawą alkaloidów oddziałujących na oś podwzgórzowo-przysadkową i nadnercza. Jeden z obecnych w maca glukozynolatów – glukobrassylicyna, wykazuje aktywność androgeną; w procesach enzymatycznych hydrolizowany jest do 3,3-diindolilometanu – antagonisty receptora androgenowego. Jak dotąd jest to jedyna poznana roślina, która wykazuje taką właściwość (8). Skład chemiczny maca prawdopodobnie odpowiada za jej aktywność afrodyzjakalną, adaptogenną, anaboliczną, immunostymulacyjną oraz równowagę hormonalną (2, 7). Oprócz organicznych związków można znaleźć w maca takie pierwiastki, jak wapń, żelazo, miedź, cynk oraz potas (9). Struktury podstawowych substancji wykazujących właściwości fitoestrogenne ilustruje rycina 4.

Zhang i wsp. (7) sprawdzali działanie etanolewego wyciągu z maca na osteoporozę u szczurów po owariektomii przez 28 tygodni. Badaniom poddano 40 szczurów, które podzielono na 4 grupy po 10 osobników. Pierwszą grupą były szczury, u których wykonano operację Shama, tzw. operację rzekomą (mającą na celu manipulację chirurgiczną polegającą na rozcięciu skóry, warstwy mięśniowej i otrzewnej), drugą – szczury po owariektomii (grupa kontrolna OVX), trzecią i czwartą – szczury po owariektomii otrzymujące etanolewy wyciąg z maca w różnych

dawkach (0,096 g/kg oraz 0,24 g/kg). Z badań wynika, że długotrwałe pozbawienie dojrzałych samic szczurów jajników wpływa na spadek zawartości wapnia w kości udowej, pomimo stosowania diety zawierającej wapń. Stosowanie wyciągu maca 0,24 g/kg spowodowało wzrost gęstości mineralnej kości (BDM) odcinka lędźwiowego, natomiast BDM trzonu kości udowej nieznacznie zmieniła się w stosunku do kontroli. Zależność ta wskazuje, że maca ma wpływ na kości gąbczaste, a nie na kości korowe. Zastosowanie maca w ilości 0,24 g/kg spowodowało zmniejszenie redukcji zawartości wapnia, czyli miało wpływ na absorpcję wapnia w kościach. Wyciąg z maca wykazuje właściwości przeciwosteoporozowe bez statystycznej zmiany masy macicy. Własność ta wyróżnia maca od hormonalnej terapii zastępczej, wykazując mniejsze ryzyko proliferacji endometrium. W badaniach wyciąg z maca nie wykazywał również statystycznej zmiany składu markerów osteoporozy w surowicy krwi i innych jej składników biochemicznych. Istnieje więc prawdopodobieństwo, że wyciąg nie bierze udziału w metabolizmie kości (7).

Brooks i wsp. (8) prowadzili badania na 14 postmenopauzalnych kobietach (w wieku 50-60 lat), u których określono poziom hormonów płciowych (LS i FSH), poziom globulin wiążących hormony płciowe (SHBG) oraz skalę Greene (GCS) przed rozpoczęciem badań ( $t = 0$ ) oraz po 6 i 12 tyg. eksperymentu. Kobiety zostały podzielone na dwie grupy po 7 osób. Pierwsza grupa przyjmowała najpierw przez 6 tyg. metanolewy wyciąg z maca (3,5 g/dzień), potem przez kolejne 6 tygodni badań placebo, w drugiej grupie zastosowano odwrotną kolejność podawania preparatów. Na przestrzeni prowadzonych badań nie zanotowano statystycznie istotnych zmian składu hormonalnego surowicy. Tak więc nie potwierdzono



Ryc. 4. Podstawowe substancje zawarte w maca wykazujące właściwości fitoestrogenne.

w tym badaniu aktywności estrogennej ani androgennej maca. Wynik ten może być spowodowany słabą wchłanianością substancji czynnych przez organizm. Z kolei w badaniach GCS, w grupie rozpoczynającej przyjmowanie preparatów od maca zanotowano 30% redukcję wartości GCS w stosunku do badania w dniu rozpoczęcia eksperymentu ( $t = 0$ ) oraz 27% spadek po przyjmowaniu placebo (w stosunku do  $t = 0$ ). Skalę GCS można podzielić na 2 podskale: charakteryzujące niepokój oraz depresję. W skali niepokoju zanotowano znamienne 30,8% obniżenie wartości w grupie pierwszej w stosunku do  $t = 0$  oraz 27,3% dla placebo w porównaniu do  $t = 0$ . Natomiast w skali opisującej depresję statystycznie istotny spadek wartości odnotowano dla grupy pierwszej w

stosunku do  $t = 0$  (28,9%) i dla placebo w stosunku do  $t = 0$  (26,8%). Zanotowano również zmniejszenie problemów seksualnych w przypadku maca o 22,9% w porównaniu do  $t = 0$  i o 34,6% w stosunku do placebo. Podsumowując, maca spowodowała redukcję skali GCS o 18% w stosunku do  $t = 0$  oraz 17,3% w stosunku do placebo, nie zanotowano jednak wpływu tego produktu na somatyczne i naczynioruchowe symptomy podczas eksperymentu (8).

Poniżej zamieszczona została tabela 1, w której pogrupowano skutki uboczne stosowania produktów roślinnych stosowanych w walce z objawami menopauzy, zawierających pojedynczy surowiec roślinny. Dane zebrane do 29 listopada 2009 roku zostały opublikowane przez WHO-UMC (11).

**Tabela 1.** Zestawienie skutków ubocznych wywołanych przez stosowanie preparatów składających się z jednego surowca roślinnego (wg 11).

	Arcydzięgiel chiński	Pluskwica groniasta	Soja warzywna	Chmiel zwyczajny	Maca	Koniczyna łąkowa
Liczba zebranych raportów z badań	4	272	38	6	1	24
Liczba wywołanych skutków ubocznych	9	633	71	18	1	41
Choroby krwi i układu limfatycznego	0	5	2	1	0	0
Choroby serca	0	14	1	0	0	3
Choroby wrodzone, rodzinne, genetyczne	0	0	0	0	0	2
Choroby ucha i zaburzenia błędnika	0	3	2	0	0	1
Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego	0	1	0	0	0	0
Choroby oczu	0	15	3	0	0	
Choroby układu pokarmowego	3	74	5	0	0	8
Choroby ogólne w miejscu podania	0	62	8	3	0	3
Choroby wątroby i układu żółciowego	0	58	1	0	0	0
Zaburzenia odporności	0	2	2	0	0	0
Zakażenia	1	13	2	0	0	0
Zatrucia i powikłania	0	3	0	3	0	0
Zaburzenia metabolizmu i wchłaniania	0	14	1	0	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek łącznych	0	16	2	0	0	2
Nowotwory łagodne, złośliwe, nieokreślone	0	6	1	0	0	1
Choroby układu nerwowego	4	52	5	3	0	10
Ciąża, połóg, stan okołoporodowy	0	0	0	0	0	0
Zaburzenia psychiczne	0	25	0	3	0	3
Choroby nerek i układu moczowego	0	14	3	0	0	0
Choroby układu rozrodczego i gruczołów piersiowych	0	67	2	1	0	0
Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia	0	11	4	0	0	4
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1	70	17	2	1	3
Zaburzenia społeczne	0	1	0	0	0	0
Operacje i procedury medyczne	0	4	0	0	0	0
Zaburzenia naczyniowe	0	19	3	0	0	0

## Ostropest plamisty (*Silybum marianum* (L.) Gaertner) (ryc. 5)

Wyciąg z ostropestu (sylimaryna) zawiera cztery izomeryczne flawonolignany: sylibinę (główny związek aktywny), izosylibinę, sylidianinę oraz sylikrystynę (12). Wzory strukturalne tych związków znajdują się na rycinie 6.

Estrogenny efekt tej rośliny zaobserwowano w odniesieniu do jajników samic szczurów. Niewiele jest jednak wiadomo na temat substancji zawartej w ostropeście, która wiąże receptor estrogenowy ER- $\beta$ . Można również odnaleźć informację, że sylimaryna zwiększa intensywność immunologiczną receptora ER $\alpha$  oraz liczbę ER-pozytywnych komórek w zrębach nerek. Nieznany jest sposób, w jaki sylimaryna może imitować niektóre procesy biochemiczne zachodzące w macicy wywoływane przez estrogen, jak również w kościach i w układzie endokrynologicznym (12).

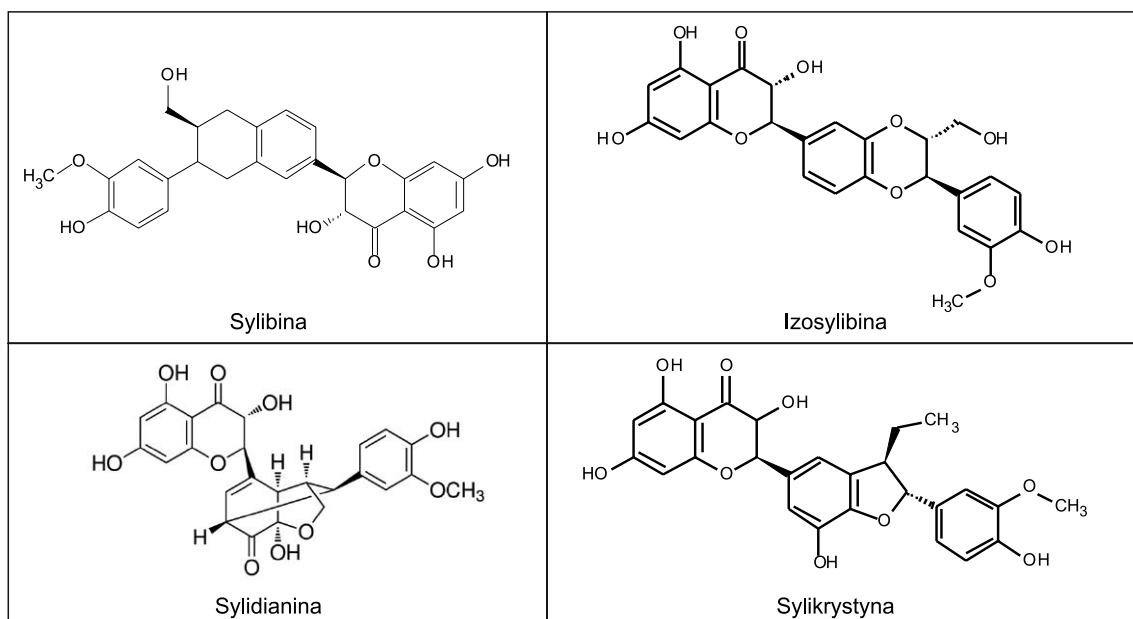
Badania El-Shitany i wsp. (12) miały na celu sprawdzenie działania estrogennego sylimaryny na niektóre organy wewnętrzne szczurów (grupa kontrolna) w porównaniu do modelu szczurów po owariotomii (OVX), którym dodatkowo podawano sylimarynę (OVX-SIL), sprawdzając wpływ na odbudowę kości w wyniku postmenopauzalnej utraty kości, jak również etynyloestradiol (OVX-EE). Przez 12 tygodni szczurom OVX podawano sylimarynę lub etynyloestradiol (EE). Podczas eksperymentu monitorowano masę ciała i macicy, markery osteoporozy, tj. zawartość fosforanów, wapnia, osteokalcyny (zwanej ogólną fosfatazą alkaliczną, ALP), estradiolu (E2), hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego



Ryc. 5. Ostropest plamisty (*Silybum marianum* (L.) Gaertner).

(LH) oraz parathormonu (PTH), a także zawartość cholesterolu i lipidów we krwi.

Na początku sprawdzono wpływ sylimaryny na masę macicy. Zaobserwowano dużo wyższą masę (statystycznie istotną) u szczurów OVX-SIL niż u szczurów OVX, natomiast u szczurów, które przyjmowały EE, masa macicy była sześciokrotnie wyższa. Zaobserwowano znamienny wzrost masy macicy oraz nabłonka luminalnego wywołanego podawaniem sylimaryny. Efekt ten wskazuje na wpływ ostropestu na zawartość estrogenu lub na receptory w komórkach macicy. Nie wykazano znamiennej zdolności wiązania receptora



Ryc. 6. Struktury flawonolignanów zawartych w ostropeście plamistym.

ER $\alpha$  ani zwiększenia masy macicy u szczurów OVX-SIL po tygodniu stosowania sylimaryny. Wzrost masy ciała szczurów OVX jest nie tylko związany z regulacyjnym wpływem estrogenu na warstwę tkanek tłuszczowych. Podawanie sylimaryny, w porównaniu do EE, nie łagodziło przyrostu masy ciała u szczurów OVX. Utrata estrogenu u szczurów OVX prowadziła do kumulacji energii w postaci tłuszczu, zwiększając masę ciała. Stosowanie ostropestu nie zwiększyło stężenia lipidów we krwi, co potwierdza brak zwiększenia masy ciała szczurów OVX.

Badania El-Shitany i wsp. (12) nad sylimaryną pozwoliły na stwierdzenie, że w porównaniu do EE, ostropest plamisty nie wykazuje wpływu estrogennego na podwzgórze i przysadkę mózgową. To znaczy, że *Silybum marianum* nie zwiększa poziomu LH i FSH. Zaobserwowano również efekt przeciwosteoporozowy ostropestu poprzez poprawę struktury beleczki kostnej kości udowej, na drodze podwyższenia stężenia wapnia i fosforu w surowicy krwi. U szczurów OVX zanotowano wyższy poziom ALP w porównaniu do szczurów OVX-EE oraz szczurów OVX-SIL. Różnica ta była statystycznie istotna. EE oraz sylimaryna nie obniżały wywołanego przez owariektomię wzrostu poziomu osteokalcyny, co sugeruje, że sylimaryna może mieć pozytywny wpływ na formowanie kości. Jednym z ważniejszych wniosków wynikających z badań El-Shitany i wsp. (12) jest fakt, że zarówno sylimaryna, jak i etynyloestradiol zwiększają zawartość PTH w surowicy krwi, przyczyniając się do regulacji stężenia wapnia i nieorganicznego fosforu. Efekt wywołany przez sylimarynę był ponad pięciokrotnie wyższy niż w przypadku etynyloestradiolu. Powszechnie jest też wiadome, że estrogeny mogą zwiększyć wydzielanie PTH, dlatego też podejrzewa się, że fitoestrogeny wykazują podobne działanie. Prawdopodobnie sylimaryna może zwiększać stężenie PTH, chroniąc organizm przed utratą masy kostnej.

Reasumując, z badań wynika, że sylimaryna wykazuje wyraźne działanie estrogenne u szczurów po owariektomii. Ostropest znamienne zapobiega utracie masy kości, powodując bezpośrednią interakcję z receptorem ER $\beta$  lub podwyższając parametry odpowiedzialne za formowanie kości, tj. ALP, osterokalcyne i PTH. By móc potwierdzić działanie tej rośliny na organizm ludzki, konieczne jest przeprowadzenie odpowiednich badań klinicznych (12).

### **Pieprz metystynowy, kava kava (*Piper methysticum* G. Forst) (ryc. 7)**

Pieprz metystynowy jest tradycyjnie stosowaną rośliną w lecznictwie krajów Południowego Pacyfiku (13). Stosowany jest tam głównie w zwalczaniu lęków,



Ryc. 7. Pieprz metystynowy (*Piper methysticum* G. Forst)

ale jest również badany przez naukowców pod kątem leczenia symptomów menopauzy. Warnecke i wsp. (cyt. za 13) w 1990 roku analizowali wpływ wyciągu z pieprzu na lęki i dominujące objawy wegetatywne u 40 kobiet w okresie menopauzy. Kobiety (ok. 52. roku życia) przez okres 12 tygodni przyjmowały preparat na bazie kava kava zawierający 60 mg kavalaktonów. U kobiet oceniano indeks Kuppermana (KI), indeks stanów lękowych (ASI) oraz prowadzono dziennik dnia pacjenta. We wszystkich przypadkach po 4 tyg. zanotowano statystyczny i klinicznie znamienny wpływ działania pieprzu metystynowego w porównaniu do stanu początkowego. Po 4 tyg. KI spadł poniżej 15. W grupie placebo (n = 20) nie zaobserwowano statystycznie istotnych zmian w porównaniu do stanu początkowego. Jednak u 15% kobiet z grupy placebo i u 10% kobiet z grupy przyjmującej kava kava stwierdzono gastryczne skutki uboczne stosowania preparatów.

W innych badaniach przeprowadzonych również przez zespół Warnecke i wsp. (cyt. za 13) w 1991 roku, uczestniczyło 40 kobiet w okresie menopauzy, które podzielone zostały na 2 grupy; jedna przyjmowała wyciąg z pieprzu metystynowego (n = 20), druga – placebo (n = 20). Kobiety w wieku 45-60 lat przez 8 tygodni przyjmowały preparaty zawierające 210 mg kavalaktonów dziennie. Podczas eksperymentu kontrolowano KI, skalę depresji Hamiltona (HAMA), skalę CGI, indeks DSI, dziennik dnia pacjenta oraz skalę Schneidera. W tygodniu 1, 4 i 8 wyciąg z pieprzu metystynowego znamienne wpłynął na KI oraz HAMA w porównaniu do placebo. DSI zostało statystycznie zredukowane przez wyciąg w 4 i 8 tygodniu w porównaniu do grupy placebo. Nie zanotowano wpływu wyciągu na skalę Schneidera. U 4 kobiet przyjmujących pieprz metystynowy i 6 z grupy kontrolnej wystąpiły skutki uboczne, tj. niepokój, bóle brzucha,

senność i drżenie. W badaniach prowadzonych przez zespół De Leo (cyt. za 13) zastosowany został wyciąg z pieprzu wraz z hormonalną terapią zastępczą (HRT) i bez niej. W eksperymencie brały udział 24 kobiety, u których stwierdzono fizjologiczne objawy menopauzy (ok. 59 lat) oraz 16 kobiet po owariektomii (ok. 51 lat). Trzydzieści kobiet z menopauzą przyjmowało HRT (estrogen oraz progestagen) oraz 100 mg wyciągu z pieprzu metystynowego (zawierającego 55% kawainy), 11 kobiet po owariektomii przyjmowało ERT (estrogen bez progestagenu) oraz wyciąg, w grupie placebo 9 kobiet z fizjologiczną menopauzą przyjmowało HRT oraz 7 przyjmowało ERT. U pacjentek badano skalę depresji Hamiltona (HAMA). Po 6 miesiącach eksperymentu stwierdzono znamiennej redukcję HAMA w grupie kobiet przyjmujących HRT oraz wyciąg z kawy w stosunku do grupy placebo.

**Arcydzięgiel chiński**  
(*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels) (ryc. 8)



Ryc. 8. Arcydzięgiel chiński (*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels).

Korzeń arcydzięgla chińskiego jest stosowanym od wieków preparatem w tradycyjnej medycynie chińskiej. Co prawda, roślina ta nie jest typową rośliną wykorzystywaną w walce z objawami menopauzy i nie jest stosowana jako pojedyncza substancja roślinna, niemniej można znaleźć ją w różnych preparatach sto-

sowanych w USA. Brak jest jednak klinicznych badań potwierdzających skuteczność działania tej rośliny na receptory estrogenowe (4). Hirata i wsp. (cyt. za 13) prowadzili badania przez 24 tygodnie na 71 kobietach w wieku  $52 \pm 6$  lat, u których przez minimum 6 miesięcy przed rozpoczęciem badań nie wystąpiła menstruacja, miały minimum 14 wyrzutów gorąca wraz z poceniem się tygodniowo oraz podniesiony poziom enzymu FSH. Grupa, która przyjmowała tabletki zawierające 4,5 g korzenia arcydzięgla dziennie, liczyła 35 osób, grupa placebo – 36 osób. Podczas badań monitorowano KI oraz liczbę wyrzutów gorąca. Jednakże nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian obydwu parametrów ani w grupie przyjmującej korzeń arcydzięgla, ani w grupie placebo. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, wystąpiły skutki uboczne stosowanej terapii: odbijanie się, fermentacja jelitowa oraz bóle głowy (13).

**Żeń-szeń (*Panax ginseng* C.A. Mey) (ryc. 9)**



Ryc. 9. Korzeń żeń-szenia (*Panax ginseng* C.A. Mey).

Roślina ta stosowana jest od dawna w medycynie azjatyckiej. Preparaty zawierające w swym składzie korzeń tej rośliny zyskały również popularność na całym świecie. Żeń-szeń stosowany jest w zwalczaniu zmęczenia fizycznego i psychicznego oraz ogólnego zmęczenia organizmu. Badania Wiklund i wsp. (cyt. za 4) prowadzone były na 384 kobietach, u których przez minimum 3 dni w tygodniu występowało przynajmniej 6 wyrzutów gorąca. Pacjentki otrzymywały 200 mg/dzień korzenia żeń-szenia lub placebo przez okres 16 tygodni. Wskaźnik dobrego samopoczucia (PGWB) dla grupy przyjmującej żeń-szeń wskazywał na korzystne zmiany jedynie dla ogólnego leczenia objawowego ( $P < 0,1$ ). Analiza wyników PGWB pokazała zadawalający wpływ żeń-szenia w stosunku do placebo w przypadku depresji i dobrego samopoczucia. Badania te wskazują również na skutki uboczne stosowania preparatów z tym



surowcem: zażywanie może powodować bóle głowy, senność oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4). Badania nad możliwością stosowania tej rośliny w zwalczaniu objawów menopauzy muszą być poszerzone, ze względu na małą ilość doniesień naukowych.

### Wiesiołek (*Oenothera biennis* L.) (ryc. 10)



Ryc. 10. Wiesiołek (*Oenothera biennis* L.).

W 1994 roku Chenoy i wsp. (cyt. za 13) prowadzili badania nad wpływem oleju z wiesiołka na liczbę wyrzutów gorąca oraz pocenie się u kobiet w okresie menopauzy. W badaniach wzięło udział 56 kobiet pomiędzy 45 a 57 rokiem życia, u których poza podniesionym stężeniem gonadotropin, przez minimum 6 miesięcy przed rozpoczęciem eksperymentu, nie wystąpiła menstruacja oraz przynajmniej 3 razy dziennie pojawiały się wyrzuty gorąca. Pacjentki podzielono na dwie grupy składające się z 28 kobiet, jedna grupa przyjmowała po 4 kapsułki zawierające 500 mg oleju z wiesiołka i 10 mg witaminy E dziennie, natomiast grupa placebo przyjmowała 4 kapsułki zawierające 500 mg płynnej parafiny. W porównaniu do stanu początkowego zanotowano znamienne zmniejszenie liczby wyrzutów gorąca, jednakże w porównaniu z placebo nie były to efekty znamienne statystycznie. Podczas prowadzenia badań wystąpiły skutki uboczne terapii. U 3 kobiet grupy badanej pojawiły się nudności, a u 4 kobiet grupy kontrolnej biegunka (13).

### Rośliny strączkowe

Boué i wsp. (14) prowadzili badania wpływu roślin strączkowych na wzrost estrogenozależnych komórek MCF-7. Analizowali oni takie rośliny, jak soję (*Glycine max*), zieloną fasolę (*Phaseolus vulgaris*), kielki lucerny (*Medicago sativa*), kielki fasoli mung (*Vigna radiata*), korzeń kudzu (*Pueraria lobata*) oraz kwiaty i kielki koniczyny czerwonej (*Trifolium pratense*). W pierwszym etapie eksperymentu wyznaczone zostało stężenie hamujące ( $IC_{50}$ ) receptory  $ER\alpha$  i  $ER\beta$  przez metanolowe wyciągi otrzymane z poszczególnych roślin. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zdolność wiązania receptorów ER przez wyciągi otrzymane z roślin strączkowych (wg 14).

Wyciąg	$IC_{50}$ $ER\alpha$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$IC_{50}$ $ER\beta$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
Soja	N/O <sup>a</sup>	100
Kwiaty koniczyny czerwonej	N/O	37
Kielki koniczyny czerwonej	N/O	130
Kielki lucerny	N/O	198
Kielki fasoli mung	N/O	N/O
Zielona fasola	N/O	N/O
Korzeń kudzu	110	22
N/O <sup>a</sup> – nie potwierdzono aktywności ( $IC_{50} > 200 \mu\text{g/ml}$ dla wiązania receptora ER)		

Z tabeli 2 wynika, że największy wpływ na wiązanie receptora  $ER\beta$  mają korzeń kudzu ( $IC_{50} = 22 \mu\text{g/ml}$ ) oraz kwiaty koniczyny czerwonej ( $IC_{50} = 37 \mu\text{g/ml}$ ). Najsłabsze działanie wykazywały kielki fasoli mung oraz zielona fasola. Dla obu roślin nie udało się potwierdzić aktywności wobec receptorów  $ER\alpha$  i  $ER\beta$ . Na podstawie przeprowadzonych badań, które wykazały wysoką aktywność wyciągu z korzenia kudzu wobec receptorów  $ER\alpha$  i  $ER\beta$ , postanowiono wyizolować z tego surowca substancje odpowiedzialne za to działanie. Przygotowano więc 11 różnych wyciągów z korzeni tej rośliny, następnie scharakteryzowano główne substancje czynne oraz sprawdzono ich aktywność względem komórek MCF-7. Głównymi związkami oznaczonymi w roślinie były izoflawony: pueraryna, daidzyna, genistyna, daidzeina oraz genisteina. Stwierdzono również, że wyciągi zawierały formononetynę, kumesterol oraz biochaninę A. Zbadano następnie proliferację komórek wobec wyciągu z kudzu w zakresie stężeń 1-100  $\mu\text{g/ml}$ . Na poziomie 1  $\mu\text{g/ml}$  aktywność wyciągu z kudzu wynosiła 16%, natomiast dla 100  $\mu\text{g/ml}$  – 154%. W stężeniu 10  $\mu\text{g/ml}$  wykazywał on wysoką aktywność agonistyczną wobec  $ER\beta$  (90,2%) oraz niską wobec  $ER\alpha$  – 56,7%. Najwyższą aktywność estrogeną w teście proliferacji komórek MCF-7 wykazywała frakcja zawierająca puerarynę (75,5%),

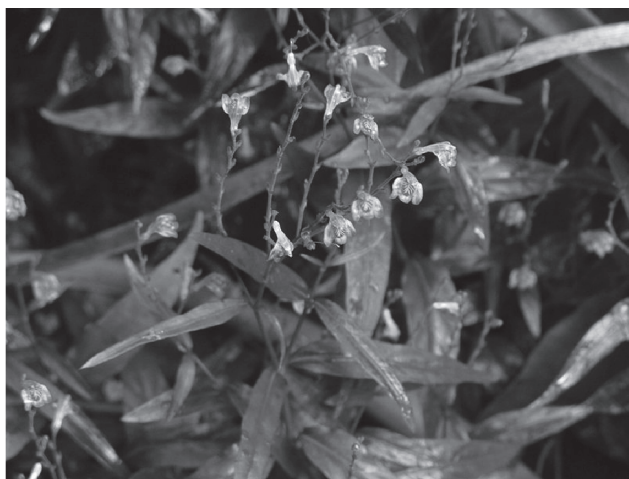
następnie daidzynę – 67,5%, daidzeinę – ok. 60%, genistynę – ok. 40%, oraz genisteinę – ok. 35%.

Natomiast w kwiatach koniczyny czerwonej zidentyfikowano następujące związki: daidzeina, genisteina, biochanina A, formononetyna, kwercetyna. Z kolei w kielkach głównym fitoestrogenem był kumesterol, a w mniejszych ilościach występowały również formononetyna, biochanina A i genisteina. Badania przeprowadzone przez Boué i wsp. (14) wykazały działanie wiążące koniczyny czerwonej tylko wobec ER $\beta$ , choć można znaleźć doniesienia (Kiu, cyt. za 14), w których zarówno kwiaty, jak i kielki koniczyny wykazywały aktywność wobec receptorów ER $\alpha$  i ER $\beta$ . Kielki fasoli mung wykazywały 60,2% aktywność wobec receptora ER $\beta$ , zielona fasola – 46,5%, a kielki lucerny jedynie 40,5%, przy czym kontrola DMSO wykazywała aktywność wobec receptora ER $\beta$  w 27%.

Pomimo określonej aktywności poszczególnych roślin strączkowych nie można stwierdzić, że wykazują one wpływ na receptory ER, ponieważ względna aktywność poszczególnych wyciągów wynikała z zastosowania wysokich stężeń badanych roztworów i dużo niższej zawartość związków o działaniu fitoestrogennym. Kielki lucerny zawierały niskie stężenie kumesterol i formononetyny. W dwóch gatunkach fasoli zidentyfikowano niskie stężenie izoflawonów, a aktywnymi związkami wobec MCF-7 fasoli mung były kemferol oraz kwercetyna. W przypadku soi zanotowano 90% aktywność wobec receptora ER $\beta$ . Należy jednak mieć na uwadze to, że poszczególne rośliny strączkowe stymulują transkrypcję genów regulowanych przez receptory ER, mogą więc wpływać na rozwój estrogenozależnego raka piersi (14).

### Masha hari

(*Justicia pectoralis* var. *stenophylla*) (ryc. 11)



Ryc. 11. Masha hari (*Justicia pectoralis* var. *stenophylla*).

Masha hari jest rośliną używaną w ziołolecznictwie Ameryki Środkowej. Tradycja jej stosowania jest długa. Na Kubie *J. pectoralis* podawana jest podczas ciąży, gatunek *Justicia* w Trynidadzie i Tobago – w stanach zapalnych, *J. secunda* – w bolesnych miesiączkach, *J. pectoralis* – w leczeniu chorób gruczołu krokowego. Za lecznicze właściwości tej rośliny odpowiadają kumaryny. Pomimo tradycji stosowania masha hari w medycynie ludowej, nie potwierdzono jej zdolności zmniejszania objawów towarzyszących menopauzie. Dlatego też roślina ta stała się przedmiotem badań Lockler i wsp. (15). Wyniki ich eksperymentu sugerują, że wyciąg metanolowy z masha hari w warunkach *in vitro* działa jak agonista estrogenu lub progesteronu, wykazując jednocześnie aktywność przeciwzapalną. Autorzy badań dowiedli, że wyciąg z *J. pectoralis* wzmacnia ekspresję genów odpowiedzialnych za regulowanie stężenia estrogenu i progesteronu, potwierdzając możliwość stosowania tej rośliny w zwalczaniu objawów menopauzy oraz zespołu napięcia przedmiesiączkowego (PMS). Stwierdzono, że wyciąg z masha hari działa jak agonista estrogenu. Dodatkowo wyciąg ten wiązał się z receptorem progesteronowym, sugerując również potencjalnie efekt agonistyczny progesteronu.

Wyciąg z masha hari statystycznie istotnie hamuje aktywność COX-2 w badaniach *in vitro*, potwierdzając działanie przeciwzapalne. Za działanie to odpowiadają kumaryna oraz umberiferon.

### Podsumowanie

Przedstawione w artykule badania, dotyczące ważniejszych roślin leczniczych stosowanych w leczeniu menopauzy, potwierdzają w większości ich korzystne działanie terapeutyczne. W niektórych przypadkach przypisywane działanie lecznicze, łagodzące symptomy menopauzy, nie zostało jednak potwierdzone lub uzyskane wyniki są kontrowersyjne, co wymaga dalszych badań klinicznych. Jest to ważne z punktu widzenia producentów leków i lekarzy. Wiedza ta pozwala bowiem na wytwarzanie i stosowanie preparatów skutecznych w walce z niedogodnościami towarzyszącymi okresowi menopauzy.

### Piśmiennictwo

1. Xu H, Fabricant DS, Pierson CE i wsp. A preliminary RAPD-PCR analysis of *Cimicifuga* species and other botanicals used for women's health. *Phytomed* 2002; 9:757-62. 2. Khaosaad T, Krenn L, Medjakovic S i wsp. Effect of mycorrhization on the isoflavone content and the phytoestrogen activity of red clover. *J Plant Physiol* 2008; 165:1161-7. 3. Beck V, Unterrirder E, Krenn L i wsp. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacenet therapy. *J Stereo Biochem Mol Biol* 2003; 84:259-68. 4. Dog TL. Menopause: a review of

- botanical supplements. *Am J Med* 2005; 118(12B):98S-108.
- 5.** Liu J, Burdette JE, Xu H i wsp. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001; 49(5):2472-9. **6.** Valentová K, Ulrichová J. *Smilax officinalis* and *Lepidium meyenii* – prospective Andean crops for the prevention of chronic diseases. *Bomed Papers* 2003; 147(3):119-30. **7.** Zhang Y, Yu L, Ao M i wsp. Effect of ethanol of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat. *J Ethnopharmacol* 2006; 105:274-9. **8.** Brooks NA, Wilcox G, Walkar KZ i wsp. Beneficial effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on physiological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. *Menopause* 2008; 15(6):1157-62. **9.** Gonzales GF. Ethnobiology and ethnopharmacology of *Lepidium meyenii* (Maca), a plant from the Peruvian highlands. *Hindawi Publ Corpor Vol.* 2012; ID193496:10. **10.** Roubio J, Qiong W, Liu X i wsp. Aqueous extracts of black maca (*Lepidium meyenii*) on memory impairment induced by ovariectomy in mice. *Hindawi Publ Corpor Vol.* 2011; ID 253958:7. **11.** Dog TL, Mahady R, Gardiner P i wsp. Assessing safety of herbal products for complaints: an international perspective. *Maturitas* 2010; 66:355-62. **12.** El-Shitany NA, Hegazy S, El-Desoky K. Evidences for antiosteoporotic and selective estrogen receptor modulator activity of silymarin compared with ethinylestradiol in ovariectomized rats. *Phytomed* 2010; 17:116-25. **13.** Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause* 2003; 10(5):465-76. **14.** Boué SM, Wiese TE, Nehls S i wsp. Evaluation of the estrogenic effect of legume extracts containing phytoestrogens. *J Agric Food Chem* 2003; 51:2193-9. **15.** Lockler TD, Huang Y, Frasar J i wsp. Estrogenic and progestagenic effects of extracts of *Justicia pectoralis* Jacq., an herbal medicine from Costa Rica used for treatment of menopause and PMS. *Maturitas* 2010; 66:315-22.

otrzymano/received: 05.05.2012  
zaakceptowano/accepted: 28.05.2012

Adres/address:  
\*mgr Agnieszka Gryszczyńska  
Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich  
ul. Libelta 27, 61-707 Poznań  
tel.: +48 (61) 665-95-50, fax: +48 (61) 665-95-51  
e-mail: agnieszka.gryszczyńska@iwnirz.pl