

Hormonima slični sastojci biljaka

Nada Kovačević, Tatjana Kundaković

Katedra za farmakognoziju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Kratak sadržaj

Biljke nisu sposobne da sintetišu supstance koje su hemijski identične humanim i animalnim hormonima. Ipak, sasvim je sigurno da biljke sadrže supstance koje mogu da utiču na hormonsku homeostazu u živim organizmima. Neki sastojci biljaka su hemijski veoma slični hormonima pa se smatralo da, do određene granice, mogu ispoljiti i hormonsku aktivnost; ovakve tvrdnje treba i dokazati. Zatim, pojedini sastojci biljaka mogu uticati na koncentraciju hormona, najčešće, preko uticaja na metaboličke puteve i enzime koji ih usmeravaju. Dalje, sastojci biljaka mogu uticati na hormonsku aktivnost, a da ne utiču na aktivnost žlezda sa unutrašnjim lučenjem i/ili da ne dovode do promene koncentracije hormona u krvi; npr. gosipol sprečava spermatogenezu, a da pri tom ne utiče na ostale endokrine funkcije testisa.

Ipak, najvažnija je činjenica da biljke predstavljaju sirovinu za ekstrakciju supstanci koje će biti prevedene u hormone ili derivate hormona. Transformacija jedinjenja dobijenih iz biljaka može biti izvedena samo u laboratorijskim (industrijskim) uslovima i ne može se obaviti u ljudskom organizmu. Sa ovog stanovišta, najvažnija su prirodna steroidna jedinjenja. Diosgenin iz krtole *Dioscorea* vrsta je najvažnije prirodno jedinjenje za polusintezu steroidnih seksualnih hormona i kortizona.

Treba spomenuti fitohormone; nemaju hemijsku strukturu sličnu hormonima, ali mogu ispoljavati neke hormonske efekte. U okviru ovakve grupe, najpoznatiji su fitoestrogeni (koumestana, izoflavona, flavonoida, stilbena i lignana). Svakodnevno se koriste u obliku lekova za samolečenje i dijetetskih suplemenata za prevenciju nastanka i terapiju blažih oblika simptoma menopauze. Fitoestrogeni se mogu specifično vezati za α i/ili β estrogene receptore. Najbolje proučeni izoflavoni i njihova terapijska primena; potvrđen je pozitivan efekat na odnos u okviru frakcija lipida u serumu, što se može povezati sa manjom incidencom kardiovaskularnih problema. Najčešće se koriste genistein i daidzein iz soje (*Glycine max*) i crvene deteline (*Trifolium pratense*). Dnevna doza ovih izoflavona, za koju je potvrđena klinička efikasnost, iznosi 40-160 mg.

Ključne reči: prirodni hormoni, fitohormoni, bio-identični hormoni, diosgenin, fitoestrogeni

Uvod

Ne može se reći da biljke sintetišu i sadrže humane i animalne hormone, ali sasvim je sigurno da sastojci biljaka mogu uticati na hormonsku homeostazu u drugim živim organizmima. Sastojci biljaka, zbog svoje hemijske sličnosti, mogu imati efekte slične hormonima, mogu olakšavati delovanje hormona u organizmu čoveka, uticati na njihovu koncentraciju ili ometati procese katalizovane određenim hormonima. Biljke mogu predstavljati sirovinu za izolaciju polaznih jedinjenja za polusintezu hormona i njihovih analoga, ali i sisteme koji će proizvoditi određene hormone.

Uticaj biljaka i njihovih sastojaka na sintezu hormona može se pokazati na primeru štitaste žlezde. Pojednostavljeno, hormoni ove žlezde u osnovi imaju aminokiselinu trozin za koju se vezuje jod. Poznato je da naročito morski organizmi, alge pre svega (*fukus*, *kelp*), sadrže organski vezan jod. U ovom obliku, jod je lako dostupan i dobro iskoristljiv, pa se i ugrađuje u hormone štitaste žlezde. Novija istraživanja ukazuju da, i na druge načine, sastojci biljaka mogu uticati na funkciju ove žlezde. Tako na primer, diterpen forskolin iz *Coleus forskohlii*, deluje kao aktivator enzima adenilatne ciklaze, što dovodi do povećanja količine cikličnog adenzin monofosfata u ćelijama i dalje povećanja sinteze i oslobađanja hormona štitaste žlezde (1). Flavonoid kemferol značajno povećava aktivnost enzima jodtironin dejonidaze, što dovodi do povećane produkcije trijod-tironina. Miricetin utiče na retenciju joda, a gugalsteroni iz *Commiphora mukul* stimulišu aktivnost štitaste žlezde i dejonidaciju tiroksina do trijod-tironina (Natural Thyro Formula – hormonal modulators and precursor; www.super-smart.eu).

Postoje i primeri uticaja biljnih ekstrakata na hipertiroidizam. Na primer, ovakvu aktivnost pokazuju fenolkarboksilne kiseline (litosperminska kiselina, kafena kiselina, ruzmarinska kiselina) u ekstraktu *Lycopus* vrsta, ali prvo moraju biti oksidovane do forme *orto*-hinona (2). Ovi oksidovani oblici, posle oralne primene ekstrakta, prouzrokuju smanjenje koncentracije serumskog tireotropnog hormona i tiroksina (3). Takođe, ublažuju efekte hipertiroidizma na srčani mišić kod pacova (4).

Veliki broj humanih i animalnih hormona je proteinske prirode. Činjenica je da, čak i da se pronađu biljke koje sadrže proteinska jedinjenja slična humanim hormonima (npr. leptina ili insulina), ona ne mogu biti iskorišćena oralnom primenom zbog izostanka resorpcije iz digestivnog trakta. Međutim, potvrđeno je da ishrana bogata ribom, različitim vrstama pasulja, sočiva i drugog povrća ima uticaja na energetski metabolizam; ne dovodi do povećanja količine leptina u organizmu, ali prouzrokuje povećanu osetljivost tkiva prema ovom hormonu (5).

Povezanost insulina i leptina sa energetske balansom organizma i velika incidenca pojave oboljenja koja narušavaju normalnu produkciju i aktivnost ovih hormona, čini ih interesantnim za istraživače prirodnih lekovitih proizvoda. Pozitivan primer uticaja na metaboličke procese preko PPAR-gama (*peroxisome proliferator activated receptor-gamma*), leptina, adiponektina i glicerol-3-fosfat dehidrogenaze potvrđen je i za ekstrakt semena zapadnoafričke biljke *Irvingia gabonensis* (6). Takođe, potvrđeno je da se protein osmotin (koji štiti biljke od gljivičnih infekcija), vezuje za receptore u mišićima sisara za koje se fiziološki vezuje hormon adiponektin. Osmotin povezan sa receptorima može kontrolisati energetske status mišićne ćelije slično adiponektinu (7). Vreme će pokazati da li i kako ovakve supstance prirodnog porekla mogu biti korišćene u terapiji.

Ako je reč o hormonima proteinske prirode, može se govoriti o još jednom važnom aspektu primene biljaka. One mogu biti korisne jer predstavljaju veoma efikasne sisteme za ekspresiju brojnih rekombinantnih proteina, različitog porekla. Korišćenjem virusnih vektora, na primer, indukovana je sinteza humanog hormona rasta u duvanu, *Nicotiana benthamiana* (8). Ovakav pristup proizvodnji proteinskih, ali i jedinjenja druge prirode, sasvim sigurno će uskoro biti mnogo više korišćen za potrebe farmaceutske industrije i proizvodnje farmaceutski aktivnih supstanci.

Treba spomenuti da su u biljkama pronađene i supstance koje imaju antihormonsku aktivnost. Jedan primer je i biseskviterpen gosipol iz semena pamuka (*Gossypium* spp.) koji sprečava spermatogenezu i utiče na plodnost laboratorijskih životinja, a da pri tom ne utiče na ostale funkcije testisa (9).

Prirodni hormoni i biljke

U naučnim, stručnim i popularnim tekstovima koristi se nekoliko pojmova koji su povezani, pre svega, sa steroidnim hormonima, ali mogu se proširiti i na sve ostale vrste hormona:

- sintetisani hormoni,
- prirodni ili bio-identični hormoni i
- fitohormoni (fitoestrogeni) (10).

Sintetisani hormoni (npr. progesteron - progestin) se dobijaju organskom sintezom. Najčešće se po strukturi razlikuju od humanih hormona i modifikovani su u cilju produženja vremena ili intenziteta delovanja. Humani organizam prepoznaje ove hormone i koristi ih kao i fiziološke, ali oni mogu dovesti do pojave određenih neželjenih reakcija.

Naziv *prirodni hormoni* se može dvojako tumačiti. Prirodni hormoni su jedinjenja koja se nalaze u biljkama i koja su slična, ali ne i identična sa hormonima čoveka. Ova jedinjenja ponekad mogu ispoljavati aktivnost veoma sličnu hormonskoj. Tako na primer, efedrin i norefedrin, katin i drugi feniletilaminski alkaloidi nalaze primenu u terapiji zbog svoje simpatomimetske aktivnosti koja je veoma slična delovanju adrenalina i noradrenalina.

Kada se govori o steroidnim jedinjenjima biljaka ovakva tvrdnja, uglavnom, nije tačna; verovalo se da ovi steroidi imaju neke oblike hormonske aktivnosti, ali to nije potvrđeno savremenim metodama kliničkih ispitivanja (11). Ono što je svakako tačno jeste to da ova prirodna steroidna jedinjenja predstavljaju osnovu za polusintezu steroidnih hormona. Zato se često pojavljuje i potpuna povezanost pojmova prirodni i bio-identični hormoni.

Bio-identični hormoni se proizvode polusintezom, u laboratorijskim uslovima. Kada govorimo o steroidnim hormonima, najčešće se transformišu steroidni saponini diosgenina i hekogenina (u estradiol, estriol, estron, progesteron, testosteron dihidrotosteron i pregnenonol). Po svojoj hemijskoj strukturi bio-identični hormoni su identični humanim hormonima. U organizmu ispoljavaju jaku aktivnost, kao i endogeni hormoni; neželjene reakcije su znatno ređe.

Fitohormoni su supstance poreklom iz biljaka koja nemaju steroidnu ili strukturu identičnu drugim hormonima; po osnovnom skeletu se potpuno razlikuju. Zbog određenih hemijskih karakteristika (sličnosti i rasporedu supstituenata npr.), mogu da se vezuju za receptore za hormone u organizmu i zbog toga ispoljavaju neke efekte hormona (glicirizinska kiselina¹ iz slatkog korena; triterpen 27-deoksiaktein iz korena cimicifuge). Ova jedinjenja ne utiču na koncentraciju endogenih hormona u serumu direktnim uticajem na njihovu sintezu, ali mogu usporiti njihov metabolizam inaktivacijom određenih enzima.

Iz ove grupe, najpoznatiji su fitoestrogeni. Uglavnom se primenjuju u obliku proizvoda koji se izdaju bez lekarskog recepta (10). O njima će biti govora u nastavku teksta.

¹ Hormonom se ne može smatrati triterpen glicirizinska kiselina iz slatkog korena (*Glycyrrhiza glabra*). Glicirizinska kiselina utiče na metabolizam endogenog kortizola, pa joj se pripisuje antiinflamatorno delovanje. Zbog ovog, ali i delovanja na produkciju mukusa, proliferaciju ćelija, uticaja na odnos prostaglandina PGE₂ i tromboksana B₂, slatki koren i glicirizinska kiselina imaju povoljne efekte u terapiji ulkusa; ovakva aktivnost je još izraženija kod njenog sintetskog derivata karbenoksolona. I prirodno i sintetsko jedinjenje, nakon duže primene u terapiji, dovode do pojave simptoma aldosteronizma (neželjena reakcija) (9).

Prirodni steroidi biljaka

Velika grupa animalnih i humanih hormona ima steroidnu prirodu. Poznato je da i biljke sintetišu različite grupe steroidnih jedinjenja. Osetljivim radioimunološkim metodama detektovano je prisustvo progesterona, androgena (testosterona i dihidrotestosterona) i 17β -estradiola u većem broju biljaka, uglavnom u pikogramskim količinama (12).

Međutim, biljke su mnogo značajnije kao izvori prirodnih steroida koji predstavljaju osnovu za polusintezu steroidnih hormona. Još ranih četrdesetih godina, kada je i započela primena kortizola u terapiji inflamatornih procesa, započela je i potraga za biljnom sirovinom pogodnom za preradu. Prevođenje žučnih kiselina animalnog porekla u kortizon, dug je proces od preko 40 faza, a i teško je obezbediti dovoljne količine polazne sirovine. Biljni steroidi, naročito oni koji imaju kiseonik na položaju C-11, znatno se jednostavnije prevode u steroidne hormone (13). Ovakva steroidna jedinjenja prisutna su u semenima *Strophantus* vrsta, u krtolama meksičkih i azijskih *Dioscorea* vrsta, ali i u *Smillax*, *Trigonella* i *Cuscuta* vrstama. Krtole *Dioscorea mexicana* i *D. villosa*, počev od 1950. godine, najznačajniji su izvori prirodnih steroida koji se prevode u steroidne seksualne hormone (estrogene, progesterone i androgene) i kortikosteroide. Prirodni steroid, koje se najviše koristi za transformaciju do humanih steroidnih hormona je diosgenin. Poslednjih decenija sve veći značaj ima i hekogenin iz *Agava sisalana*.

Diosgenin i bio-identični progesteron

Kao što je rečeno, diosgenin se koristi kao sirovina za polusintezu seksualnih hormona i drugih hormona kore nadbubrega. Ovakve hemijske promene mogu biti izvršene samo u laboratorijskim uslovima. Primena preparata na bazi krtole *Dioscorea* vrsta ili izolovanog diosgenina ne može dovesti do transformacije ovog steroida do kortizola ili progesterona u organizmu čoveka, a time ni do ispoljavanja terapijskih efekata ovih hormona. Npr. diosgenin ili krtola ne mogu biti korišćeni zbog efekta „prirodnih anabolika” (11,13,14,15).

Možda je kao proizvod koji se široko primenjuje u zemljama zapadne Evrope najinteresantniji bio-identičan progesteron. To je naziv za konkretan preparat: nesintetisan progesteron koji je oficinalan po USP (Farmakopeja SAD). U monografiji su definisani parametri koji karakterišu ovaj proizvod koji je namenjen prodaji bez lekarskog recepta, i spada u grupu dijetetskih proizvoda i ostalih proizvoda za očuvanje zdravlja. Primena bio-progesterona, retko dovodi do neželjenih reakcija.

Bio-identičan progesteron se često primenjuje u obliku polučvrstih oblika za primenu na kožu ili sluznicu vagine (2-3 % ili 400-500 mg progesterona/unca, krema ne treba da sadrži mineralna ulja). Koristi se kod žena koje imaju određene menopauzalne simptome (promena raspoloženja, depresija, glavobolja, nesanica, umor, valunzi, nadutost). Koristi se dnevno, najčešće tokom 2-3 nedelje. Nanosi se na lice ili vrat ili unutrašnju stranu ruku ili na grudi ili na kolena ili leđa. Doziranje je sledeće: kod žena u premenopauzi primenjuje se između 12. i 26. dana ciklusa (15-24 mg na dan). Kod osoba u menopauzi, između 2-3 nedelje svakog meseca (15 mg na dan). Primenjuje se 1-2 puta na dan po ¼ kafene kašičice kreme. Predoziranje se najčešće manifestuje kao povećana pospanost. Primena treba da bude praćena i dozirana, na osnovu kontrole količine hormona u serumu. Zato primena ove vrste preparata uvek treba da bude u dogovoru, po uputstvu i pod kontrolom lekara (13,14,15).

Fitoestrogeni

Hemijske grupe i osobine

Fitoestrogeni su najčešće polifenolna, nesteroidna jedinjenja koja ispoljavaju aktivnost sličnu kao i estrogeni hormoni.

Na osnovu njihove hemijske strukture, fitoestrogeni su klasifikovani u četiri glavne grupe:

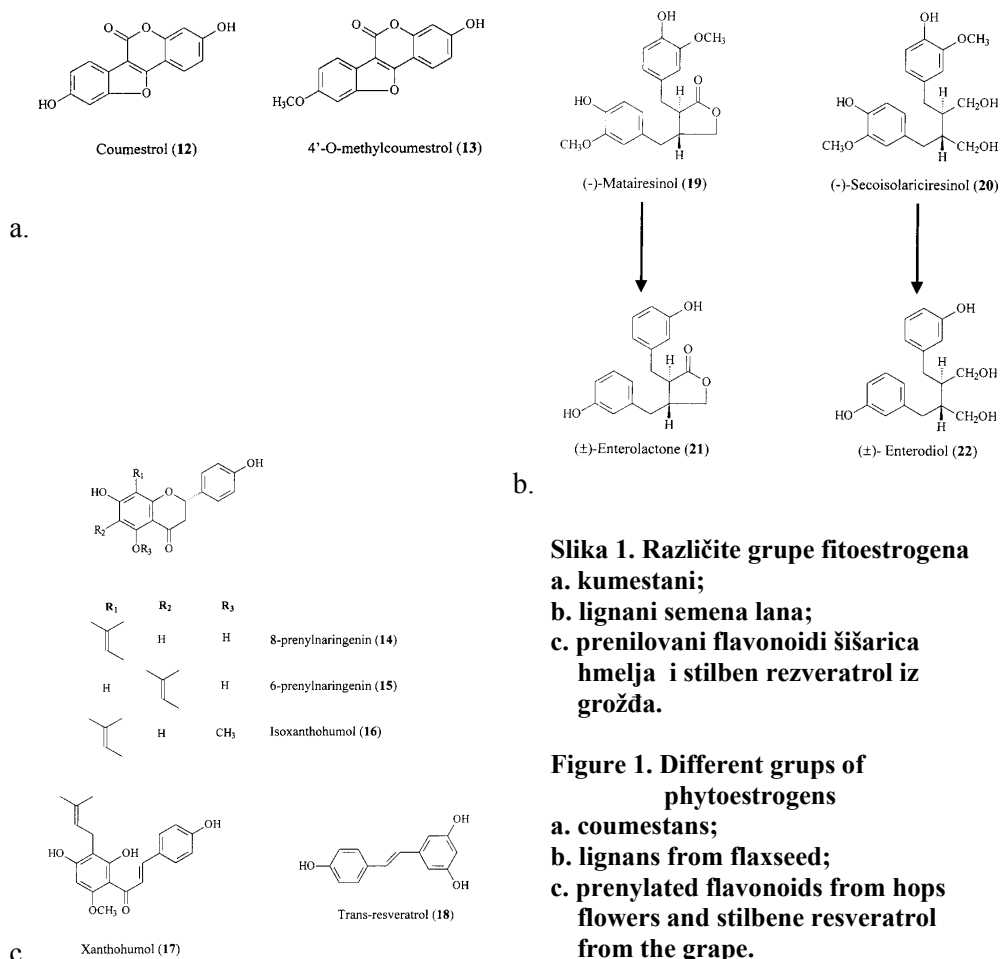
- izoflavonoidi - izoflavoni, kumestani;
- flavonoidi – uglavnom prenilovani (flavoni, flavanoni, halkoni);
- stilbeni;
- lignani.

S obzirom da je većina fitoestrogena, po nekim svojim hemijskim karakteristikama, slična 17β -estradiolu, ova jedinjenja najčešće mogu da pokazuju selektivnu modulaciju aktivnosti preko estrogenih receptora. Potvrđeno je da se mogu povezati i preko receptora za progesteron i androgenih receptora; afinitet vezivanja je različit za različite vrste fitoestrogena, čak i u okviru iste hemijske grupe (11,16,17).

Poznato je da aromatični prsten i hidroksilna grupa imaju presudan uticaj za afinitet vezivanja za estrogene receptore. Takođe, značajne su sterne i hidrofobne osobine, kao i vodonične veze između fenolnih hidroksilnih grupa i mesta vezivanja za receptor. Fitoestrogeni imaju planarni sistem prstenova čiji je *p*-hidroksi supstituisani aromatični prsten udaljen otprilike 12 Å od druge planarne hidroksilne grupe. Dva prstena između kojih su dva ugljenikova

atoma, kao i rastojanje između hidrofobnih grupa i vodonične veze su značajni za vezivanje za estrogene receptore (slika 2) (17).

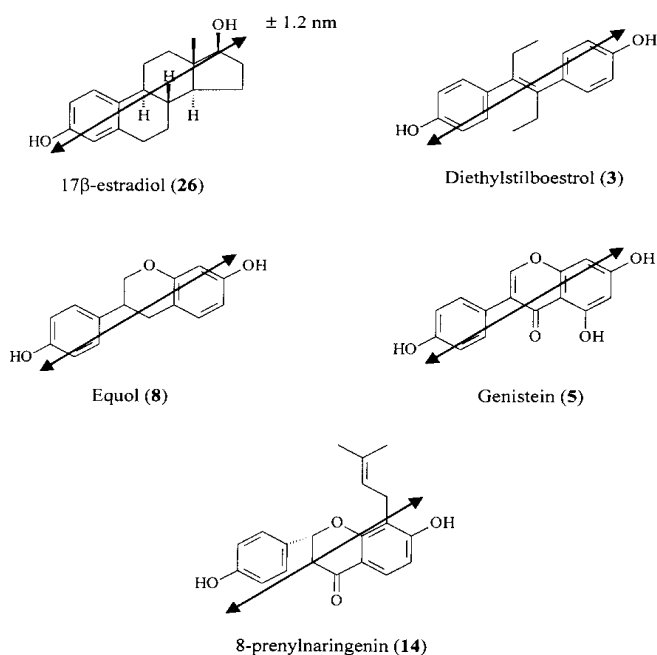
Različita biološka aktivnost fitoestrogena pripisuje njihovoj sposobnosti da deluju kao estrogen-agonisti i kao estrogen-antagonisti (antiestrogeno). Kao agonisti, fitoestrogeni izazivaju iste efekte kao i endogeni estrogene; kao antagonisti oni mogu da blokiraju ili utiču na estrogene receptore, sprečavajući estrogenu aktivnost. Zbog ovakve aktivnosti, fitoestrogeni su klasifikovani u grupu **selektivnih modulatora estrogenih receptora (SERMs)**. Da li deluju kao agonisti ili antagonisti estrogena zavisi od broja receptora, količine proteinskih nosača, koncentracije prirodnih estrogena i kompeticije sa njima (18).



Pokazano je da se fitoestrogeni vezuju za estrogene receptore α (ER α) i β (ER β) koji su klonirani kod pacova i ljudi. Kod ljudi ER β su distribuirani u jajnicima, slezini, testisima i timusu. Potvrđeno je da fitoestrogeni pokazuju veći afinitet upravo za ER β i da pokazuju različitu specifičnost za različita tkiva (19, 20).

Najvažniji i najbolje proučeni fitoestrogeni su **izoflavoni** (daidzein, genistein, 4'-metilestri daidzeina i genisteina, glikozidi daidzin i genistin, biohanin A, formononetin); genistein je najbolje proučen. Ovi izoflavoni su pronađeni u biljkama familije Fabaceae (soja, kikiriki i detelina), ali ima i u semenu suncokreta i oraha.

Najbogatiji i najdostupniji izvor ovih jedinjenja je soja (*Glycine max*; syn. *Glycine soja*; *Soja hispida*); sirova sadrži 1,2-4,2 mg/g izoflavona, dok sojino brašno sadrži 1,1-1,4 mg/g izoflavona. Često se koriste i izoflavoni crvene deteline (*Trifolium pratense*). Preparati na bazi ove dve biljke najzastupljeniji su na tržištu i bili su predmet istraživanja u nekoliko kliničkih studija.



Slika 2. Sličnost u strukturi 17 β -estradiolu i fitoestrogena
Figure 2. Similarity in the structure of 17 β -estradiol and phytoestrogens

Kumestrol je izolovan iz vrsta *Trifolium repens*, *T. fragiferum* i *Medicago sativa*, Fabaceae. Kumestrol i genistein imaju najveći afinitet za vezivanje za ER β od svih ostalih fitoestrogena

Za sada su šišarice hmelja (*Humulus lupulus*) najvažniji izvori **prenilovanih flavonoida** koji ispoljavaju estrogenu aktivnost. Na pravoj potvrdi ovakve aktivnosti se još radi.

Najznačajniji izvori **stilbena** su grožđe, naročito crno (*Vitis vinifera*) i kikiriki (*Arachis hypogaea*). *Trans*-rezveratrol, stilben grožđa, prisutan je u zeljastim delovima, opni zrna i semenu. Seme kikirikija, masno ulje i svi ostali proizvodi koji se koriste u ishrani, sadrže stilbene. Na našem tržištu nisu prisutni preparati koji sadrže koncentrat stilbena kikirikija. Ima rezultata koji pokazuju da rezveratrol stimuliše rast humanih ćelija kancera dojke i povećava težinu jajnika i remeti estrus kod pacova (17).

Najvažniji izvor lignana za koje je potvrđena „aktivnost slična estrogenima“ je seme lana (*Linum usitatissimum*; 0,8 mg/sekoizolaricirezinola/g suvog semena). Danas se intenzivno radi na ispitivanju njihove aktivnosti. Način doziranja nije definisan u terapiji menopauze, ali kao dodatak ishrani seme lana može imati povoljno delovanje na zdravlje žene u toku menopauze. Sasvim je sigurno da je efekat primene semena lana zasnovan na sinergizmu delovanja lignana i drugih sastojaka, naročito polinezasićenih masnih kiselina (17).

Primena fitoestrogena

Imajući u vidu brojne efekte estrogena na ljudski organizam, interesovanje za fitoestrogene i njihov potencijal je veliko. Mnoge žene smatraju da su fitoestrogeni alternativa hormonskoj supstitucionoj terapiji i estrogenu supstitucionoj terapiji za suzbijanje neprijatnih simptoma tokom menopauze. Smatra se da su neželjeni efekti supstitucije hormonima (rizik od nastanka raka dojke i endometrijuma i neregularna krvarenja) znatno manji kada se koriste prirodna jedinjenja. Ovakav način razmišljanja je ipak realno moguć samo kada se radi o slučajevima sa blago izraženim simptomima menopauze. Međutim, dugogodišnje konzumiranje hrane koja sadrži fitoestrogene, potencijalno može uticati na izostanak simptoma menopauze.

Tabela I Manje poznati izvori fitoestrogena.

Table I Less known sources of phytoestrogens.

| | |
|--|--|
| <i>Phaseolus vulgaris</i> (pasulj), Fabaceae | daidzein, genistein (izoflavoni), sekoizolaricirezinol (lignan) |
| <i>Pueraria lobata</i> (kudzu), Fabaceae | puerarin, daidzin, genistin, daidzein i genistein (izoflavoni), sekoizolaricirezinol (lignan) |
| <i>Brassica oleracea</i> (kupus), Brassicaceae | sekoizolaricirezinol (lignan) |
| <i>Trifolium repens</i> (crvena detelina), Fabaceae | kumestrol (kumestan) |
| <i>Medicago sativa</i> (lucerka), Fabaceae | kumestrol (kumestan) |
| <i>Avena sativa</i> (raž), Poaceae | sekoizolaricirezinol (lignan) |
| <i>Coffea arabica</i> (kafa), Rubiaceae | metairezinol, sekoizolaricirezinol (lignan) |

Kada se govori o prevenciji i terapiji blažih oblika simptoma **menopauze**, od različitih grupa fitoestrogena, najbolje su proučena ona jedinjenja kod kojih je ovakva aktivnost prvi put i uočena - izoflavoni. Preparati na bazi izoflavona soje i crvene deteline nalaze se na tržištu i najviše se koriste u samomedikaciji.

Iako dobro organizovane, kliničke studije provere efikasnosti preparata na bazi standardizovanih ekstrakata lista crvene deteline (pojedinačna doza sadrži 40 mg ukupnih izoflavona; 1-4 tablete na dan) nisu bile praćene kontrolisanom ishranom, što u slučaju ovih preparata može značajno uticati na ishod. Najvažnije zapažanje je povezano sa povećanjem udela HD-lipoproteina u plazmi i uticajem na elastičnost zida krvnih sudova. Takođe, postoje i zapažanja o negativnoj korelaciji između nivoa izoflavona u urinu sa učestalošću i intenzitetom valunga (21,22,23).

Kada se govori o preparatima soje, njihovo pozitivno delovanje, pre svega na smanjenje incidence kardiovaskularnih problema kod žena u menopauzi, svakako treba povezati sa kombinovanim delovanjem izoflavona i fosforilovanih lipida, lecitina (21,22). Eksperimentalni rezultati pokazuju značajno smanjenje i vazomotornih i psihičkih smetnji u periodu menopauze kod soba koje su primale 100 mg izoflavona soje dnevno u toku 5 meseci, kao i smanjenje napada vrućine kod osoba koje su primale četiri puta po 325 mg

preparata PhytoSoya® (do ukupnih 70 mg izoflavona dnevno) u toku 16 nedelja. Lecitini i izoflavoni soje snižavaju nivo lipida u krvi, povećavaju nivo HD holesterola (doza 3,5 g, do 50 mg izoflavona) što se može smatrati značajnim za kardiovaskularne promene u menopauzi.

Treba naglasiti da postoje i studije u kojima soja i crvena detelina, odnosno izoflavoni, nisu pokazali značajne efekte u poboljšanju simptoma menopauze (24).

Na osnovu svih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja preporučena je primena 40-160 mg izoflavona na dan, tokom nekoliko meseci. Pozitivni efekti primene izoflavona se uglavnom ogledaju u smanjenju kardiovaskularnih problema i donekle u ublažavanju vazomotornih stanja. Kontraindikovana je primena koncentrata izoflavona soje i crvene deteline tokom trudnoće, laktacije i kod dece mlađe od 12 godina. Kod primene preporučenih doza, nisu zabeležene značajnije interakcije sa drugim lekovima. Od neželjenih delovanja kod preparata na bazi soje mogu se navesti retki gastrointestinalni problemi (bolovi, proliv ili zatvor) (21,22).

Kada se govori o **osteoporozi** u periodu perimenopauze, u eksperimentima na pacovima, utvrđeno je da genistein ima bipolarni efekat na gustinu kostiju; u nižim dozama povećava gustinu, a u višim smanjuje. Predloženi su različiti mehanizmi koji objašnjavaju ovakav efekat: smanjenje gubitka kalcijuma urinom, pozitivni efekti na osteoblaste i uticaj na sekreciju kalcitonina koji sprečava resorpciju koštanog tkiva. Vezivanje fitoestrogena za estrogene receptore na osteoplastima može da utiče na sintezu proteina, što sigurno doprinosi opštem efektu. Možda sa ovakvim efektima, ima uticaja i činjenica da je soja bogat izvor kalcijuma.

Eksperimentalni rezultati ukazuju na efekte fitoestrogena, naročito izoflavona, na nivo folikulostimulirajućeg i luteinizirajućeg hormona u cirkulaciji. Takođe, da smanjuju rizik od kancera dojke i prostate pošto se vezuju za ER β i inhibiraju 5-alfa-reduktazu. Rezveratrol inhibira aktivnost ciklooksigenaze i utiče na sintezu prostaglandina i tromboksana; deluje anti-inflamatorno, sprečava agregaciju trombocita i nastanak aterosklerotičnih promena (15,17). Rezultati kliničkih ispitivanja samo su delimično potvrdili ovakva farmakološka dejstva.

U eksperimentima *in vitro* potvrđeno je da visoke doze fitoestrogena inhibiraju rast ćelija humanog **karcinoma prostate**. Novije studije podržavaju hipotezu da ishrana bogata sojom sprečava nastanak ovog oboljenja (25).

Ishrana bogata fitoestrogenima je predložena za prevenciju nastanka **karcinoma dojke**, iako su eksperimentalni rezultati veoma kontradiktorni. Najnovija studija iz 2009. godine objavljena u decembru u časopisu *Journal of*

the American Medical Association, kaže da je upotreba soje u ishrani kod Kineskinja sa kancerom dojke (5033 slučaja) značajno uticala na smanjenje smrtnog ishoda, kao i na pojavu recidiva. Uočena je dozna-zavisnost dok se ne dostigne 11 g/sojinih proteina dnevno. Dalje povećanje doze nema efekta. Ovo ispitivanje se odnosi na soju kao hranu, ali ne i na dijetetske suplemente koji sadrže soju (26).

Potvrđeno je da genistein *in vitro* stimuliše proliferaciju ćelija MCF-7 u dozama 100 nM/L do 1 mikroM/L genistein, dok u dozama većim od 10 mikroM/L genistein inhibira proliferaciju ćelija, najverovatnije zbog inhibicije tirozinkinaze (27).

Fitoestrogeni su slabi estrogeni i pokazuju estrogenu aktivnost u okruženju sa smanjenom koncentracijom endogenih estrogena. Ovo objašnjava pojavu da pre menopauze, kada je nivo estrogena visok, štite od pojave raka dojke, a u menopauzi, kada je nivo estrogena niži, mogu da stimulišu nastanak raka dojke. O ovoj teoriji se dosta raspravljalo i ima puno kontradiktornih rezultata (28). Ima studija koje pokazuju da osobe sa porodičnom istorijom raka dojke treba da izbegavaju proizvode od soje jer genistein stimuliše rast estrogen-zavisnih tumora dojke kod žena kada je nizak nivo estrogena. S druge strane, ima epidemioloških studija koje pokazuju da ishrana sa malim sadržajem masti, i visokim sadržajem sojinih proteina, biljnih ulja i povrća bogatog karotenoidima smanjuje rizik od nastanka kancera dojke kod žena u premenopauzi. Potrebna su dodatna istraživanja da bi se ocenili različiti efekti fitoestrogena na karcinom dojke.

Preparati na bazi fitoestrogena

U zavisnosti od količine biljnog ekstrakta deklarisanog kao osnovni ili aktivni sastojak, preparati su razvrstani u dijetetske suplemente ili biljne lekove. Odluka o tipu preparata koji se preporučuje pacijentu, zavisi od prethodnog razgovora i procene opisanih simptoma. Biljni lekovi treba da sadrže količinu biljnog ekstrakta za koju je eksperimentalno ili na osnovu kliničkih ispitivanja potvrđena terapijska efikasnost; oni se koriste za prevenciju i terapiju slabije izraženih poremećaja i simptoma menopauze.

Pravilno formulisani i primenjeni, biljni preparati mogu značajno da poboljšaju kvalitet života žene. S druge strane, treba znati da oni nisu uvek bez štetnih dejstava i da dugotrajna primena nedovoljnih ili prevelikih doza fitoestrogena nije poželjna. Farmaceuti u apotekama treba da pravilno informišu pacijente o svim aspektima primene biljnih proizvoda. Takođe, veoma je značajno da farmaceut pravilno proceni kada pacijenta iz apoteke treba uputiti lekaru, a kada samomedikacija može biti od koristi za sprečavanje i rešavanje njegovih zdravstvenih problema.

Literatura

1. Fradkin J, Cook G, Kilhoffer M-C, Wolff J. Forskolin Stimulation of Thyroid Adenylate Cyclase and Cyclic 3',5'-Adenosine Monophosphate Accumulation. *Endocrinology* 111 (1982) 849-856
2. Auf'mkolk M, Amir SM, Kubota K, Ingbar SH. The active principles of the plant extracts with antithyrotropic activity: oxidation products of derivatives of 3,4-dihydroxycinnamic acid. *Endocrinology* 116 (1985) 1677-1686.
3. Winterhoff H, Gumbinger HG, Vanlensieck U, Kemper Fh, Schmitz H, Behnke B. Endocrine effects of *Lycopus europaeus* L. following oral application. *Arzneimittelforschung*. 44 (1994) 41-45.
4. Wagner H, Baumgartner A, Hegger M, Korte B, Biller A, Winterhoff H. Extract of *Lycopus europaeus* L. reduces cardiac signs of hyperthyroidism in rats. *Life Sci*. 78 (2006)1063-1070.
5. Dianne P, Figlewicz DP, Benoir SC. Insulin, leptin and food reward: update 2008. *Am J Phziol Regul Integr Comp Physiol*. 296 (2009) 9-19.
6. Ngondi J., Blanche E, Nyangono C, Mbofung C, Oben J. IGOB131, a noval seed extract of the West African plant *Irvingia gabonensis*, significantly reduces body weight and improves metabolic parameters in overweight humans in a randomized double-blind placebo controlled investigation. *Lipids in Health and Disease*, 8 (2009) 7-7.
7. Narasimhan ML, Coca MA, Jin J, Yamauchi T, Ito Y, Kadowaki T, Kim KK, Pardo JM, Damsz B, Hasegawa PM, Yun D-J, Bressan RA. Osmotin is a homolog of mammalian adiponectin and controls apoptosis in yeast through a homolog of mammalian adiponectin receptor. *Moleccular Cell*. 17 (2005) 171-180.
8. Rabindran S, Stevenson N, Roy G, Fedorkin O, Skarjinskaia M, Ensley B, Yusibov V. Plant-produced human growth hormone shows biological activity in rats model. *Biotechnol Prog*. 25 (2009) 530-534.
9. Cheek B. Bio-identical, synthetic and plant hormones: what's right for you? *New Life Journal*. (2007); www.thefreelibrary.com
10. Beck V, Unterrieder E, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Comapirion of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *The Journal of Steroide Biochemistry and Molecular Biology*. 84 (2003) 259-268.
11. Ebadi M. *Pharmacodinamic Basis of Herbal Medicine*. Teylor & Francis, Boca Raton-London-New York (2007)
12. Janeczko A, Skoczowski A. Mammalian sex hormones in plants. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 43 (2005) 71-79.
13. Scott A. Norton. Useful plants of dermatology. III. Corticosteroids, *Strophanthus* and *Dioscorea*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 33 (1998) 256-259.

14. Rola O. USP Natural Progesteron – Exactly What Is It and What Does It Do? Health care industry community (2007) www.thefreelibrary.com
15. What is bioidentical progesterone? www.natural-approaches-to-menopause.com/Bioidentical Progesterone-Benefits, Side Effects
16. Cassidy A, Hanley B, Lamuela-Raventos RM. Isoflavones, lignans and stilbens – origins, metabolism and potential importance to human health. *J Sci Food Agric*. 2000; 80:1044-1062.
17. Cos P, Bruyne TD, Apres S, Berghe DV, Pieters L, Vlietinck AJ. Phytoestrogens: Recent development. *Planta Medica* 2003; 69: 589-689.
18. Basly J-P, Lavier, Conivenc M-C. Dietary phytoestrogens: Potential selective estrogen enzyme modulators, *Planta Medica* 2005; 71, 4: 287-294.
19. Morito K, Aomori T, Hirose T, Kinio J et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (I). *Biol. Pharm. Bull* 2001; 24: 351-356.
20. Morito K, Aomori T, Hirose T, Kinio J et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (II). *Biol. Pharm. Bull* 2002; 25: 48-52.
21. Barrett M ed. *The handbook of clinically tested herbal remedies*. New York, London, Oxford: The Haworth Press Inc., 2004.
22. Blumenthal M ed. *The complete German commission E monographs*. Boston: The American botanical Council, 1998.
23. *PDR for herbal medicines*. Montvale: Thompson Medical Economics 2000.
24. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H., Eden J., Brown J., Phytoestrogens for vazomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 4 (objavljeno 2009. godine)
25. Holzbeierlein J.M., Mcintosh J., Thrasher J.B., The role of soy phytoestrogens in prostate cancer, *Curr. Opin. Urol.*, 15(1); 17-22; 2005.
26. Shu X.O., Zheng Y., Cai H., Gu K., Chen Z., Zheng W., Lu W., Soy Food Intake and Breast Cancer Survival, *Journal of the American Medical Association*, 302: 2437-2443; 2483-2484
27. Messina M. J., Loprinzi C. L., Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature, *J. Nutr.* 2001, 131(11): 3095S-3108S.
28. Mense S. M., Hei T. K., Ganju R. K., Bhat H. K., Phytoestrogens and Breast Cancer Prevention: Possible Mechanism of action, *Environmental Health Perspectives*, 116(4): 426-433, 2008.

Hormone-like substances from plants

Nada Kovačević, Tatjana Kundaković

Department for pharmacognosy, Faculty of Pharmacy,
University of Belgrade

Summary

The plants are not capable to synthesise substances with the same chemical structure like hormones from humans or animals. But it is quite clear that substances which can influence the homeostasis of hormones in other living organisms can be found in plants. Some constituents of the plants are chemically very similar to hormones and they can demonstrate some activities of hormones. Besides, they can influence the concentration of hormones in the humans, mainly through the changes in the metabolic pathways or they can change the effects of hormones without influence in concentration or natural activity of endocrine glands; gossypol prevents spermatogenesis without altering the other endocrine function of the testicles.

Plants can be used as a raw material for the extraction of substances which can be transformed to the hormones or their derivatives. This transformation can be obtained only in laboratory conditions and can not be performed in the human body. From this approach plant's steroids are the most important. Diosgenin from the tuber of *Dioscorea* species is the main and the most important molecule for the semi-synthesis of sex hormones as well as cortisone.

The substances known as phytoestrogens have a great importance for the every day use as OTC or dietary supplements for the prevention and/or therapy of mild symptoms of menopause. Some plants are capable to accumulate substances with estrogen like activities known as phytoestrogens. Those substances do not have steroid structure. Mainly, they belong to polyphenols (coumestanes, isoflavones, flavonoids, stilbenes, lignans). Because of specific chemical characteristics, these compounds have affinity for binding to α and/or β oestrogen receptors. Up to day, the best knowledge we have for isoflavones and their application in the treatment of mild symptoms of menopause. The results of clinical studies of isoflavones have shown only the positive effect on the ratio between lipid fractions in serum and influence to the reduction of cardiovascular diseases. The isoflavones (genistein and daidzein) are the most used as soybean (*Glycine max*) and red clover (*Trifolium pratense*) preparations. Daily dose with confirmed therapeutic efficacy corresponds to 40-160 mg of isoflavones.

Key words: natural hormones, phytohormones, bio-identical hormones, diosgenin, phytoestrogens
