

©Borgis

*Agnieszka Gryszczyńska¹, Bogna Gryszczyńska², Bogna Opala¹, Zdzisław Łowicki¹

Zastosowanie roślin leczniczych w menopauzie. Cz. I.

¹Institut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich w Poznaniu

Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Grzegorz Spychalski

²Zakład 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 I

SUMMARY

A menopause usually affects women about 50 years old. The main reason for the formation of menopause is the lack of estrogen in the blood. An estrogen, in addition to the direct effect on the women menstrual cycle, is responsible for causing severe bone disease. It is the lack of estrogen is essential to the onset of menopausal women with osteoporosis. From several years, an hormone replace therapy are used an estrogen and/or progesterone to prevent certain diseases. Unfortunately, prolonged use of hormones adversely affects the health of women. Those hormones cause cancer including breast, endometrium, ovaries, blood clots and other serious diseases. Therefore of interest or researchers is to find a safe for the health of the medicinal product.

KEY WORDS: MENOPAUSE – CIMICIFUGA RECEMOSA –
GLYCINE WILLD – TRIFOLIUM PRATENSE L

kobiet są kraje północno-zachodniego Pacyfiku, w których od lat roślinne produkty wykorzystywane są w walce z objawami menopauzy (3). Dlatego też, w niniejszym opracowaniu, przedstawione zostaną rośliny, które wykorzystuje się w leczeniu chorób kobiecych, a w szczególności łagodzenia objawów menopauzy.

Do tej grupy roślin zaliczyć można: soję (*Glycine Willd*), pluskwicę groniastą (*Cimicifuga racemosa*), ostropest plamisty (*Silybum marianum*), niepokalanek pospolity (*Vitex agnus-castus* L.), chmiel zwyczajny (*Humulus lupulus*), koniczynę łąkową (*Trifolium pratense* L.), serdecznik pospolity (*Leonurus cardiaca* L.), wiesiołek dwuletni (*Oenothera biennis* L.), jak również rośliny charakterystyczne dla wschodnich i plemiennych tradycji ludowych tj. masha hari (*Justicia pectoralis* var. *stenophylla*).

Wstęp

Stosowane od wieków rośliny lecznicze znalazły zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny. Zioła wykorzystywane są zarówno w profilaktyce, jak również w leczeniu licznych chorób. Są one składnikami leków roślinnych i suplementów diety. Największy wzrost stosowania różnego rodzaju produktów medycyny tradycyjnej w krajach rozwiniętych zanotowano w Stanach Zjednoczonych. Prowadzone od lat badania rynku farmaceutycznego wskazują, że głównymi odbiorcami tego typu preparatów są kobiety (1). 80% kobiet w wieku 45-60 lat stosuje roślinne produkty lecznicze sprzedawane bez recepty w zwalczaniu symptomów menopauzy (2). Inicjatywa Zdrowia Kobiet (WHI) donosi również, że stosowanie tradycyjnych preparatów wypiera z rynku hormonalną terapię zastępczą (1). Przykładem krajów, w których medycyna alternatywna stosowana jest przez 22%

Menopauza

Menopauza jest naturalnym następstwem zanikania pęcherzyków jajnikowych oraz syntezy estrogenów. Pierwsze objawy menopauzy dotyczą kobiety po 50. roku życia. Na zachodzie średnio kobiety w wieku 53 lat przestają miesiączkować (4), a na przykład na Kostaryce – średnio w 50,6 roku (5). Początkowym symptomem menopauzy jest zmniejszenie aktywności jajników, co skutkuje nieregularną miesiączką, w konsekwencji prowadząc do jej ustania. Następstwem tego stanu jest ustanie zdolności rozrodczych kobiety (5). Do wczesnych objawów menopauzy zaliczyć można również wybuchy gorąca, suchość pochwy, nadmierną potliwość (6, 7). Objawy ze strony układu moczowo-płciowego są dość powszechne, cierpi na nie około 60-80% kobiet, a czas trwania i ich nasilenie może być długotrwałe (7). Dane statystyczne z Meksyku mówią, że 31-50%

postmenopauzalnych kobiet ma objawy uderzenia gorąca i nocnego pocenia się (8).

Zaprzestanie miesiączkowania skutkuje obniżeniem stężenia progesteronu we krwi. Jedynym źródłem progesteronu w organizmie, uzyskanym na drodze aromatyzacji andostrenoidu, jest estron. Niestety, zawartość estronu we krwi jest zbyt niska, by skutecznie zahamować uwalnianie hormonów glikoproteinowych (gonadotropin) przez przysadkę mózgową. Do nich zalicza się hormon folikulotropowy (FSH) oraz hormon luteinizujący (LH). Wysokie stężenie tych dwóch hormonów we krwi charakteryzuje początkowy okres postmenopauzalny. Z okresem tym wiążą się dwie główne choroby – osteoporoza oraz zanikanie dróg zębowych cech płciowych (4).

Jedną z częstszych dolegliwości postmenopauzalnych kobiet jest ból pochwy, często wywołany przez wzrastającą częstotliwość infekcji. Infekcje są wynikiem zmniejszającego się zakwaszenia środowiska spowodowanego przez brak estrogenu, w konsekwencji przyczyniając się do spadku aktywności seksualnej kobiet (9).

Naczynioruchowe wyrzuty gorąca u kobiet z menopauzą lub po owariektomii są wywołane przez niski poziom estrogenu. Brak estrogenu zaburza mechanizm utraty ciepła poprzez podwyższenie perfuzji obwodowej oraz obniżenie temperatury ciała. Bezpośrednio przed wybuchem gorąca przewodnictwo cieplne skóry wzrasta, przepływ krwi oraz częstotliwość uderzeń serca przyspiesza, zwiększa się również poziom LH w surowicy, co w konsekwencji zwiększa potliwość. Po upływie 3-6 minut po wyrzucie gorąca obserwuje się podwyższone stężenie epinefryny (10).

Objawy te, jak również ich częstotliwość, zależne są od środowiska (miejsca zamieszkania), stanu zdrowia oraz uwarunkowania kulturowego w światopoglądzie zdrowia kobiety. Liczne badania prowadzone nad kobietami z menopauzą pochodzącymi z Ameryki Łacińskiej, w szczególności z Meksyku, sugerują że charakteryzują się one bardziej pozytywnym nastawieniem psychicznym niż kobiety w USA czy w Europie. Kobiety z plemienia Majów ($n=78$) z Jukatana, mimo wysokiego poziomu hormonów folikulotropowego oraz luteinizującego we krwi porównywalnego z Amerykankami, nie miały zaburzeń naczynioruchowych powiązanych ze zmianami hormonalnymi. Inne badania ($n=107$) nad plemiennymi mieszkankami Jukatana nie wykazały symptomatologicznego związku z menopauzą w przeciwieństwie do zaprzestania miesiączkowania. W obydwu przypadkach podanych wyżej, u latynoskich pacjentek zaobserwowano niższe ryzyko złamań kości niż u Amerykanek, które nie chorowały na osteoporozę. Pierwsze opublikowane badania nad

menopauzą przeprowadzone na Gwatemalkach z plemion zamieszkujących Quiché, Tzutujili oraz na Majach sięgają 2003 roku. Eksperyment wykazał, że Gwatemalki, podobnie jak Meksykanki, wykazują bardziej pozytywne nastawienie do pojawiającej się u nich menopauzy. W przeciwieństwie do kobiet z plemienia Majów z Meksyku, gwatemalskie kobiety doświadczały takich samych objawów menopauzy, co Amerykanki, tj. wyrzuty gorąca, nocne pocenie się, zły humor oraz nieregularne miesiączki, jak również miały problemy z osteoporozą w okresie postmenopauzalnym (8).

Medycyna konwencjonalna stosuje w takich przypadkach hormonalną terapię zastępczą (HRT), w której wykorzystuje się estrogen lub/i progesteron (5, 8, 11). Estrogen jako HRT stosowany jest od ponad 30 lat, natomiast połączenie go z progesteronem od ponad 20 lat. Z wieloletnich badań nad HRT wynika, że terapia ta zmniejsza śmiertelność spowodowaną przez choroby sercowo-naczyniowe o ok. 35%, zmniejsza ryzyko wystąpienia osteoporozy o ok. 50% oraz zmniejsza występowanie innych symptomów menopauzy. Mniejsze badania pokazują również, że ma ona wpływ na zmniejszenie utraty pamięci, chorobę Alzheimera, utratę zębów i raka jelita grubego (12). Estrogen reguluje ekspresję genów poprzez wiązanie wewnątrzkomórkowych receptorów estrogenowych (ER), które odpowiadają za wzrost, różnicowanie oraz funkcjonowanie wielu komórek. Kiedy estrogen wiązany jest przez ER, następuje dimeryzacja receptora poprzez przyłączenie do receptora estrogenozależnego w DNA cząsteczki estrogenu, w konsekwencji czego powstaje kompleks ER-ERE. Kompleks ten odpowiada za modulację transkrypcji regulowanych przez estrogen genów, tj. receptora progesteronowego (PR) i preseneliny-2 (pS2) oraz pobudza wzrost i różnicowanie komórek. Różnice pomiędzy dwoma typami ER α i ER β to podział komórek i specyfikacje ligandów. W środkowej fazie ciąży receptor ER α jest najbardziej rozpowszechniony w komórkach macicy płodu, w dużo mniejszym stopniu występuje w komórkach jajników, jąder, skórze i jelitach. Natomiast ER β mRNA występuje w największej ilości w komórkach płodu w jajnikach, jądrach, nadnerczach i śledzionie (13).

Stosowanie HRT przynosi wyraźną ulgę naczynioruchową, zapobiega atrofii pochwy, zapobiega utracie gęstości kości (BMD) zmniejszając ryzyko złamań, w tym klinicznych złamań kręgow i kości udowej. Kobietom, którym nie usunięto macicy, podaje się najczęściej kombinację estrogenu i progesteronu, w celu zapobieżenia rozrostowi błony śluzowej macicy i rakowi endometrium (5). Według badań Inicjatywy

Zdrowia Kobiet (WHI) u pacjentek przyjmujących estrogen i progesteron dłużej niż pięć lat, zwiększa się ryzyko wystąpienia raka: sutka, endometrium, jajników, zakrzepicy, czy chorób pęcherzyka żółciowego (5, 9, 14). Można również znaleźć informacje, że hormonalna terapia zastępcza powoduje chorobę niedokrwinną serca i udar mózgu u starszych kobiet. Jedynie krótkie stosowanie HRT jest w miarę bezpieczne (7). Narodowy Amerykański Instytut Zdrowia zakazał nawet prowadzenia badań klinicznych stosujących HRT u zdrowych postmenopauzalnych kobiet, ze względu na poważne powikłania, które wywołuje jej stosowanie (rak piersi, choroby układu krążenia, złamania szyjki kości udowej, rak jelita grubego) (11). Wyniki badań dotyczących syntetycznych hormonów żeńskich prowadzonych na zlecenie WHI mówią, że przyjmowanie przez kobiety syntetycznego estrogenu i progesteronu ma dużo bardziej szkodliwy wpływ niż stosowane w badaniach placebo. Dane kliniczne wskazują na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia chorób układu krążenia (29%), czy raka sutka (26%) (8).

Wiele kobiet ze względu na liczne poważne schorzenia, które są wynikiem stosowania hormonalnej terapii zastępczej, rezygnuje z niej na rzecz środków na bazie surowców roślinnych. Potwierdzają to liczne doniesienia naukowe, m.in. latynoski zamieszkujące USA można zaliczyć do grupy etnicznej, która nie korzysta z tradycyjnej terapii hormonalnej. W jednym z przeprowadzonych eksperymentów jedynie 5 nieoperowanych peri- i postmenopauzalnych kobiet stosowało HRT w grupie 130-osobowej składającej się z Meksykanek oraz Amerykanek (8). Z badań przeprowadzonych w USA wynika, że 29% kobiet w okresie menopauzy przyjmuje HRT, 16% HRT oraz suplementy diety, 32% jedynie suplementy diety, a 13% nie stosuje żadnych środków leczniczych. Rynek roślinnych środków leczniczych w 2002 roku w USA wart był 13,7 mld dolarów. Natomiast ze szwedzkich badań wynika, że jedynie ok. 4% kobiet w okresie menopauzy stosuje roślinne produkty lecznicze (15).

Można również znaleźć wzmianki w literaturze naukowej, że 65-80% kobiet zamieszkujących nieuprzemysłowione kraje, stosuje tradycyjną lub alternatywną medycynę jako część podstawowej, codziennej walki o zdrowie. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) i Pan-Amerykańska Organizacja Zdrowia (PAHO) rozpoczęły globalną inicjatywę, której celem jest zapewnienie bezpieczeństwa stosowania medycyny tradycyjnej, jak również zwiększenie jej dostępności, zachęcając tym samym do jej stosowania na podstawie potwierdzających ich skuteczność wyników licznych

badań klinicznych (8). Do roślin, które rekomendowane są w zwalczaniu symptomów menopauzy należą: *Caulophyllum thalictroides*, pluskwica groniasta, olej z wiesiołka, niepokalanek pospolity i lukrecja (12).

Medycyna alternatywna stosuje w terapii surowce roślinne, które dzięki zawartym w nich związkom z grupy fitoestrogenów, zastępują estrogen. Co prawda terapia ta jest słabsza w porównaniu do konwencjonalnych preparatów, jednakże nie zwiększa prawdopodobieństwa wystąpienia raka piersi czy endometrium (16). Po raz pierwszy aktywność estrogenową fitoestrogenów zaobserwowano w 1926 roku. Ze względu na obecność w ich strukturze pierścienia fenylowego, wykazują one powinowactwo do receptorów estrogenowych, w szczególności ER β . Ich aktywność jest jednak od 100 do 10 000 razy niższa niż estrogenów (12).

Fitoestrogeny wytwarzane są przez wiele dziko rosnących roślin. Badania z połowy XX wieku wskazują, że fitoestrogeny, w szczególności izoflawony, mają korzystny wpływ na bezpłodność zwierząt gospodarskich i gepardów żyjących w niewoli. Od tego czasu poznano ponad 300 roślin, które wykazują działanie estrogenne u zwierząt, dlatego naukowcy zaczęli prowadzić poszukiwania, mające na celu identyfikację tych związków w spożywanych zarówno przez ludzi, jak i zwierzęta produktach spożywczych. Fitoestrogeny obecne są w owocach i warzywach, jednak najbardziej rozpowszechnione są w roślinach strączkowych (17).

Do grupy związków, które mają działanie estrogenne zaliczyć można izoflawony (jest ich ponad 1000), kumestany (kumestrol), lignany oraz dihydroksychalkony. Do grupy wykazującej najwyższą aktywność zalicza się izoflawony (biochanina A, genisteina, daidzeina, formononetyna), związki charakterystyczne dla soi oraz koniczyny czerwonej (18). Oprócz izoflawonów za aktywność estrogenową mogą również odpowiadać takie flawonoidy, jak kwercetyna, kemferol czy kumestrol, które są aktywnymi związkami obecnymi w licznych nasionach i kielkach roślin strączkowych. Natomiast siemię lniane bogate jest w lignany, tj. sekoizolarycirezynol i matairezynol (17).

W tabeli 1 przedstawione zostały typowe rośliny wykorzystywane w zwalczaniu symptomów menopauzy. Zawiera ona również informacje dotyczące pojawiających się skutków ubocznych oraz interakcji z innymi lekami.

Postmenopauzalna osteoporoza

Osteoporoza u kobiet postmenopauzalnych jest najczęstszym powodem wystąpienia metabolicznych chorób kości, takich jak szybkie zmniejszenie zmineralizowania tkanek kostnych, zakłócenie ich struktury

Tabela 1. Zestawienie tradycyjnie stosowanych surowców roślinnych stosowanych w zwalczaniu symptomów menopauzy (wg 15).

Nazwa rośliny	Składniki aktywne i sposób działania	Możliwe skutki uboczne i interakcje
Pluskwica groniasta (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – glikozydy triterpenowe, roślina standaryzowana jest na zawartość 27-deoksyacteiny – początkowo sądzono, że roślina działa bezpośrednio na poziom estrogenów – obecne badania mówią o odmiennym mechanizmie jej działania 	<ul style="list-style-type: none"> – problemy z przewodem pokarmowym, niedociśnienie tętnicze, bóle głowy, zawroty głowy, nudności, reakcje alergiczne – może reagować ze środkami na nadciśnienie
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – hiperycyna i hiperforyna – łagodzenie depresji, prawdopodobnie aktywność tej rośliny polega na spowalnianiu wychwytu zwrotnego serotoniny, norepinefryny i dopaminy 	<ul style="list-style-type: none"> – najczęściej są to problemy z przewodem pokarmowym, reakcje alergiczne, zmęczenie i niepokój – w niektórych przypadkach wystąpiła mania oraz podostra toksyczna neuropatia – możliwe wystąpienie nadwrażliwości na światło u osób z jasną karnacją skóry – interakcje z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, cyklosporynami, warfaryną, lekami przeciwdrgawkowymi, digoksyną, teofiliną, inhibitorami proteazy HIV
Koniczyna łąkowa (<i>Trifolium pratense</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – prawdopodobnie izoflawony – substancje o działaniu estrogenym łagodzące klimakterium 	<ul style="list-style-type: none"> – tkliwość piersi, zmiany w cyklu menstruacyjnym, wzrost masy ciała – prawdopodobnie mogą wystąpić interakcje z antykoagulantami i hormonami
Pieprz metystynowy, kava kava (<i>Piper methysticum</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – kawapiron działający poprzez receptory A kwasu γ-aminomasłowego zakończeń nerwowych – stymulacja hormonu folikulotropowego – wykazuje działanie przeciwlękowe 	<ul style="list-style-type: none"> – problemy żołądkowe, niepokój, rozszerzone źrenice, reakcje alergiczne skóry, zapalenie skóry, zapalenie wątroby – nasilenie wpływu środków na układ nerwowy, tj. alkohol, benzodiazepiny, barbiturany
Arcydzięgiel chiński (<i>Angelica sinensis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – prawdopodobnie wykazuje aktywność estrogeną 	<ul style="list-style-type: none"> – krwawienia, nadwrażliwość na światło – interakcje z antykoagulantami
Łopian większy (<i>Arctium lappa</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – prawdopodobnie wykazuje aktywność estrogeną 	<ul style="list-style-type: none"> – potencjalne interakcje z lekami przeciwcukrzycowymi
Lukrecja gładka (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – zawiera izoflawony i kwas glicyretynowy – zawarty β-sitosterol prawdopodobnie wykazuje aktywność estrogeną 	<ul style="list-style-type: none"> – niekorzystny wpływ, zgodny z działaniem adrenokortykotropowym
Serdecznik pospolity (<i>Leonorus cardiaca</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – zawiera alkaloid leonurynę, która stymuluje aktywność macicy 	<ul style="list-style-type: none"> – interakcje z glikozydami nasercowymi, lekami przeciwnadciśnieniowymi
Pochryzn skrzydlaty (<i>Dioscorea barbasco/Dioscorea villosa</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – glikozydy steroidowe, saponiny diosgeniny – mechanizm działania nieznan 	<ul style="list-style-type: none"> – brak poznanych skutków ubocznych i interakcji z innymi lekami
Olej z wiesiołka (<i>Oenothera biennis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – bogaty w kwas γ-linolowy powstały podczas częściowej przemiany do prostaglandyny E1 	<ul style="list-style-type: none"> – problemy z układem pokarmowym, bóle głowy – prawdopodobne interakcje z lekami przeciwzapalnymi, kortykosteroidami, β-blokerami, lekami przeciwpsychotycznymi, antykoagulantami, lekami przeciwpadaczkowymi
Żeń-szeń (<i>Panax ginseng</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – ginsenozydy (saponiny triterpenowe) podejrzewane są o działanie estrogenne 	<ul style="list-style-type: none"> – bezsenność, biegunka, krwawienie z pochwy, bóle piersi, nabrzmiące piersi, wzrost libido, epizody maniakalne, prawdopodobnie odpowiada za wywołanie syndromu Stevensa-Johnsona – interakcje z monoaminowymi oksydazami, inhibitorami, tj. fenelzyna, zwiększa efekt leków hipoglikemizujących
Len zwyczajny (<i>Linum usitatissimum</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – podejrzewa się efekt estrogenowy, antyestrogenowy i steroidowy 	<ul style="list-style-type: none"> – brak skutków ubocznych – może mieć negatywny wpływ na wchłanianie innych leków
Pelargonja (<i>Pelargonium graveolens</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – podejrzewa się efekt estrogenowy 	<ul style="list-style-type: none"> – brak danych
Szałwia lekarska (<i>Salvia officinalis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – zapobiega usuwaniu wody 	<ul style="list-style-type: none"> – potencjalne interakcje z lekami przeciwnadciśnieniowymi i przeciwcukrzycowymi

beleczkowatej oraz zmiany ich własności krystalicznych. W ich wyniku następuje brak zmineralizowania kości gąbczastej, kości bioder, kręgow i kości dystalnej przedramienia (19).

Za powstanie u kobiet osteoporozy odpowiedzialny jest estrogen (14). Niskie stężenie estrogenu przyczynia się do osłabienia układu kostnego, tj. zaburzenia równowagi pomiędzy resorpcją kości, a ich formowaniem, zmieniając kierunek równowagi w stronę zwiększonej resorpcji kości. W organizmie znajdują się dwa receptory estrogenowe (E_2) $ER\alpha$ oraz $ER\beta$. Za efekt przeciwosteoporozowy odpowiada $ER\alpha$. Receptor E_2 pośredniczy w regulowaniu przez estrogen czynnika wzrostu insuliny (IGF-I), transformującego czynnik wzrostu β -1 i osteoprotegeryny (OPG) (14). OPG, rozpuszczalny receptor należący do rodziny czynnika martwicy nowotworu, regulowany jest właśnie przez receptor E_2 . Główną funkcją OPG jest wiązanie, a tym samym inaktywacja czynnika różnicowania osteoklastów. Tak więc receptor E_2 chroni organizm przed wystąpieniem i rozwojem osteoporozy na skutek owariektomii (20).

U postmenopauzalnych kobiet 17 β -estradiol oraz sprzężony estrogen wykazują pożądaną efekt antyosteoporozowy. Z wcześniejszych wzmianek wynika, że stosowanie zastępczej terapii hormonalnej przyczynia się do zmniejszenia gęstości kości. Z badań wynika, że stosowanie pluskwicy groniastej ma ochronny wpływ na kości, jednak nie jest poznany dokładny mechanizm tego procesu (9).

Poniżej opisane zostały dwa surowce zielarskie: pluskwica groniasta i soja, tradycyjnie wykorzystywane w menopauzie na całym świecie.

Pluskwica groniasta (*Cimicifuga racemosa* L.)

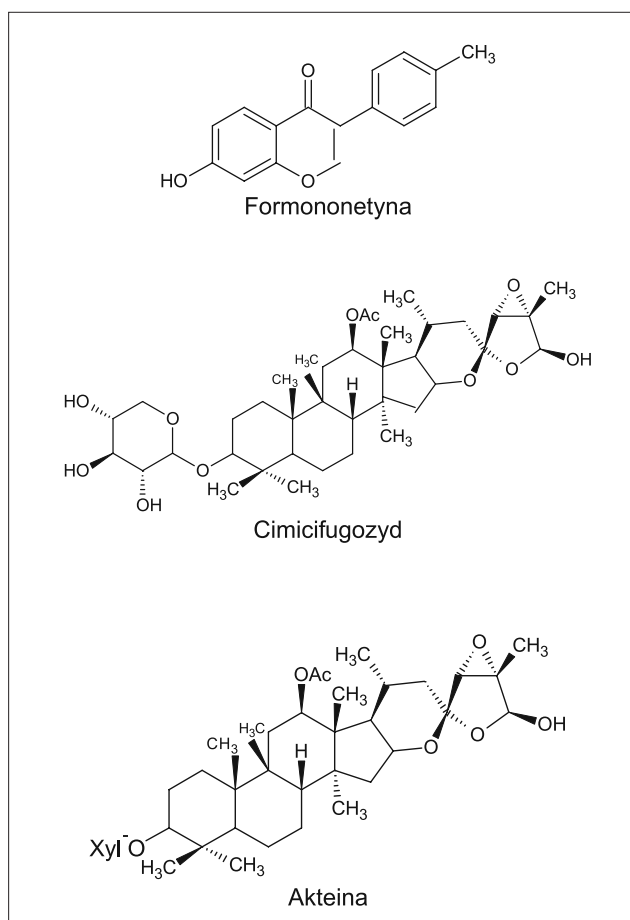
Pluskwica groniasta (ryc. 1) zwana jest również w Polsce świecznicą groniastą. Roślina ta pochodzi z Ameryki Północnej. Po raz pierwszy zastosowali ją jako surowiec leczniczy północnoamerykańscy Indianie dwa wieki temu (10, 21, 22). Rdzenni Amerykanie stosowali tę roślinę w leczeniu reumatyzmu, epilepsji, niestrawności, dolegliwościach wątroby, bolesnych miesiączkach i bólach porodowych (10, 23). W medycynie niekonwencjonalnej w łagodzeniu bólów miesiączkowych, bólów porodowych, uderzeń gorąca, drażliwości, wahaniu nastroju czy zaburzeniach snu wywołanych przez menopauzę, stosuje się jej korzenie oraz kłącza (22). Europejczycy poznali tę roślinę dopiero w XVII wieku (10). Z powodzeniem wykorzystywana jest od ponad 40 lat w różnego rodzaju ziołowych produktach leczniczych stosowanych w zastępczej terapii hormonalnej (22). W 2005 roku

sprzedaż produktów zawierających w swym składzie pluskwicę groniastą osiągnęła w USA wartość 9,7 mln dolarów. W USA stosowana jest od lat 50. XX wieku, a produkty z jej udziałem od 2001 roku są rekomendowane przez American College of Obstetricians and Gynecologists w leczeniu objawów naczynioruchowych wywołanych przez menopauzę (1). Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy (NAMS) rekomenduje stosowanie preparatów z pluskwicą groniastą przez kobiety, u których występują łagodne objawy menopauzy (24).

Za działanie farmakologiczne tej rośliny odpowiadają liczne cykloartenolowe glikozydy triterpenowe, akteina, 27-deoksyakteina, cimicifugozyd, kwasy organiczne (kwas ferulowy, kwas izoferulowy, kwas kawowy), estry kwasu cynamonowego, alkaloidy (cytyzyna, metylocytyzyna), taniny, a przede wszystkim izoflawony (formononetyna). Substancja (wokół której toczą się spory nad jej obecnością w pluskwicy), która wiąże receptory estrogenowe, to formononetyna (1, 22, 23) (ryc. 2). Uważa się, że za możliwość wykorzystania tej rośliny w zwalczaniu objawów menopauzy odpowiadają glikozydy triterpenowe. Wyciąg z pluskwicy hamuje indukowany estradiolem wzrost komórek MCF-7,



Ryc. 1. Pluskwica groniasta.



Ryc. 2. Przykłady budowy chemicznej głównych związków występujących w pluskwicy groniastej.

jak również wykazuje inne właściwości antyestrogenne (16, 25, 26). Badania *in vitro* na komórkach raka sutka MCF-7 potwierdziły jego aktywność (25, 27). Co prawda mechanizm działania jest jeszcze nieznan, ale podejrzewa się, że za tę właściwość odpowiadają związki, które wykazują zdolność wiązania receptorów estrogenowych (ER). Działanie przeciwrakowe pluskwicy musi być związane z jeszcze nie poznаныmi receptorami ER lub mechanizm jej działania nie zależy od nich (26). Z drugiej strony, wyciąg z pluskwicy hamuje wzrost estrogenowego receptora T47D (25). W przeciwieństwie do estrogenu pluskwica nie stymuluje pojawienia się nowotworów sutka dimetylobenzantraceno-zależnych u szczurów po owariektomii (26).

Stosowanie pluskwicy groniastej jest bezpieczne podczas ciąży, jak i w trakcie karmienia piersią. Można ją przyjmować nawet przez 6 miesięcy. W trakcie wieloletnich badań nie wykryto żadnych toksycznych metabolitów tej rośliny. Jednakże długotrwałe jej stosowanie, jak i spożywanie jej w dużych ilościach,

może być niebezpieczne. Pacjentki z wysokim ciśnieniem krwi, dolegliwościami nerek i wątroby powinny konsultować przyjmowanie produktów leczniczych zawierających w swym składzie pluskwicę. Wysokie dawki pluskwicy mogą powodować zawroty głowy, zaburzenia widzenia, wymioty oraz problemy z krążeniem. Nie wykryto również żadnych niepokojących skutków ubocznych stosowania pluskwicy przez pacjentki ze zdiagnozowanym rakiem, przyjmujących inne leki o działaniu zwalczającym komórki nowotworowe (np. tamoxifen) (21).

Zierau i wsp. (25) prowadzili badania na dwóch wyciągach z *C. racemosa*; etanolemym i izopropanowym. W pierwszym etapie sprawdzona została aktywność indukowanego estrogenu na system ekspresji drożdży. Ani ekstrakt etanolemym, ani izopropanowym nie wykazywały aktywności wobec receptora genu β -galaktozydazy. W przypadku, gdy drożdże i wyciąg stymulowane były estradiolem, aktywność genu reporterowego spadała w zależności od stężenia estradiolu. Poza tym ani etanolemym, ani izopropanowym wyciąg z pluskwicy nie zmienił statystycznie aktywności genu reporterowego w komórkach MVLN, w porównaniu do aktywności podstawowego genu reporterowego. Do testu tego wykorzystano komórki antyestrogenowe MVLN inkubowane jednocześnie z estradiolem i etanolemym, bądź izopropanowym wyciągiem z pluskwicy. Wykorzystując ten model eksperymentu wykazano, że jedynie wyciąg izopropanowym ograniczał aktywność lucyferazy. Następnie, ze względu na wysoką aktywność ekspresji genów indukowanych estrogenem, badano wpływ wyciągów na proliferację komórek MCF-7. Jeżeli komórki MCF-7 traktowane były jednocześnie estradiolem (10^{-8} mol/l) oraz wzrastającym stężeniem wyciągu, zaobserwowano znamioną zależność dawki wyciągu na spowalnianie stymulacji proliferacji komórek MCF-7 wywołanej estradiolem (w dawkach 1-100 μ g/ml wyciągu). Przeprowadzone badania wykazały potencjalną aktywność antyestrogenową pluskwicy groniastej na estrogenowe receptory α . Proliferacja składników wyciągu z *Cimicifuga* powinna być dalej badana pod kątem aktywności wobec komórek raka sutka T47D lub MCF-7, by efekt antyproliferacyjny stał się bardziej zrozumiały (25).

W 2003 roku Wutke i wsp. (9) prowadzili badania nad wpływem wyciągu z pluskwicy groniastej BNO 1055 oraz sprzężonego estrogenu, na symptomy menopauzy oraz na markery osteoporozy. Badania przeprowadzone zostały na 3 grupach kobiet. Pierwsza grupa (n=20) to kobiety przyjmujące wyciąg BNO 1055, druga grupa (n=22) – przyjmująca sprzężony estrogen (CE), a trzecia – placebo (n=20). Kobiety przyjmowały preparaty przez 12 tygodni.

Pierwsza grupa przyjmowała wyciąg BNO 1055 w dawce 2×20 mg dziennie (kapsułka zawierała 58% etanolowy wyciąg), grupa druga – 2×0,3 mg (kapsułka zawierała 75-85% estrogenu, 6-15% ekwiliny, do 4% ekwileniny, 2-8% 17 α -estradiolu, 17 α -dihydroekwiliny, 17 α -dihydroekwileniny). Stosowanie CE miało znamienne wpływ na ilość komórek powierzchniowych pochwy w wymazie. Jednocześnie w grupie stosującej wyciąg BNO 1055 zaobserwowano lekką stymulację tych komórek, natomiast w grupie placebo liczba komórek spadła. W trakcie prowadzonego eksperymentu kobiety wypełniały ankietę Menopause Rating Scale (MRS). Stosowanie pluskwicy było również skuteczne w redukcji niedogodności związanych z menopauzą, co stosowanie CE (1-3 pkt. MRS). W grupie przyjmującej CE zaobserwowano znamiennej redukcję liczby wybuchów gorąca w stosunku do placebo. W grupie przyjmującej pluskwicę zauważono również różnicę w stosunku do placebo, jednakże różnica ta nie była statystycznie znamiennej. W przypadku punktów MRS opisujących psychiczne aspekty „odczuwania” menopauzy, wpływ pluskwicy był wyraźny (4-6 pkt. MRS), a działanie CE mniej oczywiste. Natomiast w przypadku punktów MRS dotyczących atrofii (7-10 pkt. MRS) stosowanie BNO 1055 statystycznie obniżyło wartość punktacji. W przypadku CE zaobserwowano również takie zjawisko, jednakże niestatystyczne. W zestawieniu grupy przyjmującej BNO 1055 i placebo, zauważono pozytywny wpływ na częstotliwość nocnego wstawania pomiędzy 8 a 12 tygodniem badań. Analiza zawartości metabolitów degradacji kości we krwi pozwala porównać efekt działania pluskwicy oraz CE. Peptyd Ctx (crosslaps), będący metabolitem zawartego w kościach 1 α 1-kolagenu, jest uważany za marker degradacji kości. Po 12 tygodniach eksperymentu w grupie placebo zanotowano wzrost jego stężenia, natomiast zarówno w grupie BNO 1055, jak i CE zanotowano obniżenie stężenia. Badanie to potwierdza obniżenie aktywności osteoklastów, które odpowiedzialne są za degradację kości. Marker metabolitu formowania kości (alkaliczna fosfataza), po 12 tygodniach terapii pozostał bez zmian w grupie placebo, natomiast zanotowano statystycznie istotny jego wzrost w grupie BNO 1055 i spadek w grupie CE. Tak więc można powiedzieć, że Cimicifuga zwiększa aktywność osteoblastów budujących kości, a zmniejsza aktywność osteoklastów degradujących je. Podsumowując, Cimicifuga jest selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (SERM). Działanie wyciągu można więc porównywać ze sprzężonym estrogenem (CE). Porównując jednak te dwie grupy postmenopauzalnych kobiet można stwierdzić, że wyciąg z pluskwicy groniastej BNO 1055 nie wpływa na endometrium,

choć w łagodny sposób oddziałuje na pochwę. Autorzy podejrzewają, że za aktywność SERM pluskwicy groniastej odpowiadają związki, które działają na podwzgórze, mezolimbiczne regiony mózgu, kości i nabłonek pochwy, jednakże nie wykazują estrogennej aktywności wobec macicy (9).

Winterhoff i wsp. (10) prowadzili badania nad wpływem pluskwicy na wyrzuty gorąca u szczurów po owariektomii, którym 3 tygodnie przed rozpoczęciem badań podawano dietę wolną od fitoestrogenów. Dodatkowo badano poziom stresu u myszy, które trzymane w powietrzu za ogon przez 6 minut. Z badań wynika, że u szczurów wyrzuty gorąca były rzadsze po podaniu wyciągu BNO 1055, tak samo jak po zastosowaniu zamiast estrogenu, antydopaminergicznego leku welaripridu. Wyciąg BNO 1055 skutecznie i efektywnie redukuje wyrzuty gorąca. Dodatkowo wyciąg, podobnie jak leki antydepresyjne, redukuje łączny czas unieruchomienia. Obydwa właściwości pluskwicy dają możliwość jej stosowania w zapobieganiu symptomów menopauzy (10).

Badania prowadzone przez Seidlová-Wuttke i wsp. (11) dostarczyły interesujących informacji odnośnie wpływu soi i wyciągu BNO 1055 z pluskwicy groniastej na kości, tkankę tłuszczową oraz macicę u szczurów. Nie tylko tkanka kostna i macica zależne są od poziomu estrogenu, ale również ilość tkanki tłuszczowej. W tkance tłuszczowej człowieka estrogen stymuluje proliferację preadiopocytów. Badania nad ekstraktami z pluskwicy groniastej wskazują, że nie ma ona wpływu na macicę, lecz spowalnia wydzielanie LH przez działanie przysadki. Wyciąg BNO 1055 wykazuje również efekt estrogeny na ekspresję genów odpowiedzialnych za liczbę osteoblastów i osteoklastów.

Badania wykazały, że BNO 1055 ma wpływ na tkankę tłuszczową oraz zawartość lipocytowego hormonu leptyny w surowicy krwi szczurów po owariektomii. Trzymiesięczne szczury po owariektomii zostały podzielone na 4 grupy po 12 osobników. Pierwsza grupa przyjmowała pokarm wolny od fitoestrogenów wzbogacony o białka z pomidorów (grupa kontrolna), druga – pokarm wolny od fitoestrogenów wzbogacony o estrogen (E₂) (dzienna dawka wynosiła 0,325-0,35 mg), trzecia – otrzymywała dietę wolną od estrogenów pochodzenia roślinnego, wzbogaconą jednak o wyciąg BNO 1055 w dawce 33 mg/dzień, natomiast czwarta grupa – pokarm bez fitoestrogenów wzbogacony wyciągiem z soi w dawce 12,5 mg/dzień (wyciąg ten zawierał 0,6 mg genisteiny oraz 1,3 mg daidzeiny). Podczas eksperymentu zauważono, że wartość BMD (mineralna gęstość kości) spadła w przeciągu 3 miesięcy eksperymentu o 50% u szczurów po owariektomii. Efektu tego nie obserwowano w grupie karmionej

pożywieniem wzbogaconym przez E_2 . Natomiast stosowanie BNO 1055 miało znamienny wpływ na ochronę kości w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zauważono jednak statystycznego wpływu stosowania soi na osteoporozę. Co za tym idzie, stężenie osteokalcyny w surowicy było znamienne niższe w grupie wzbogacanej E_2 oraz BNO 1055 w stosunku do grupy stosującej soję. Dodatkowo, ilość nagromadzonego tłuszczu wzrosła znamienne w grupie kontrolnej szczurów po upływie 3 miesięcy po owariektomii, natomiast w grupie E_2 zanotowano statystycznie istotny spadek ilości tłuszczu w porównaniu do kontroli. Podobną reakcję zaobserwowano w grupie *Cimicifuga racemosa*, a stosowanie soi nie wykazało takiej zależności. Z badań wynika więc, że wzrost tkanki tłuszczowej u szczurów po owariektomii w grupie kontrolnej i grupie przyjmującej soję wpływa znamienne na wzrost ich masy ciała w stosunku do szczurów przyjmujących E_2 oraz wyciąg z pluskwicy groniastej. Konsekwencją takiego stanu była zwiększona zawartość leptyny w surowicy w grupie placebo oraz soi w porównaniu do E_2 i BNO 1055 (gdzie różnica była statystycznie istotna). Ekspresja genów IGF-1 i $ER\beta$ w grupie E_2 była odpowiednio statystycznie większa i mniejsza. Takich właściwości nie wykazywała żadna inna grupa. Reasumując, zarówno E_2 , jak i BNO 1055 wykazują działanie antyosteoporozowe na beczkowatą strukturę kości, ale nie na trzon kręgów. Wykazują również antylipotropiczny efekt, wpływając na zawartość osteokalcyny i leptyny w surowicy. Dodatkowo, wyciąg z pluskwicy groniastej wiąże cytozolowe receptory estrogenowe, wywierając w ten sposób wpływ na ich działanie antyosteoporozowe (11).

Wyciągi z pluskwicy charakteryzują się działaniem serotoninergicznym oraz dopaminergicznym, co może wyjaśniać skuteczne łagodzenie objawów psychosomatycznych wywołanych przez menopauzę, tj. wyrzuty gorąca, tachykardia, czy niestabilność emocjonalna. Podejrzewa się, że za wyrzuty gorąca odpowiedzialny jest nadmiernie aktywny generator impulsów GnRH. U kobiet w okresie menopauzy niski poziom E_2 powoduje zwiększenie aktywności GnRH, który jest stymulowany przez wydzielane neurotransmitery. Stosowanie wyciągu BNO 1055 zmniejsza pocenie się, pozwala na lepszy sen i polepsza jakość ich życia. Hamujące działanie wyciągu BNO 1055 na zawartość LH u zwierząt po owariektomii sugeruje, że działa on również na przysadkę lub/i podwzgórze. Ciekawe jest, że wyciąg z pluskwicy spowalnia uwalnianie prolaktyny z laktotrofów w obecności związków dopaminergicznych, które wiążą się z receptorami dopaminergicznymi (D_2). BNO 1055 działa na podwzgórze redukując

poziom LH, jednakże nie wpływa na poziom TSH. Wyciąg BNO 1055 wykazuje również aktywność przeciwosteoporozową u kobiet postmenopauzalnych poprzez redukcję zawartości osteokalcyny w surowicy. Mechanizm ochronnego działania wyciągu na kości nie jest znany. Związki w nim zawarte łączą się z receptorem węglowodorów arylowych, który odpowiada za współdziałanie z α receptorem estrogenowym w przypadku niedoboru estrogenu (28).

Cimicifuga wykazuje również wpływ na hamowanie powstawania raka sutka. Jest to istotny problem z punktu widzenia stosowania hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ długotrwałe jej stosowanie podwyższa prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu. Wyciągi: etanolowy i izopropanolowy z pluskwicy groniastej, hamują rozwój komórek rakowych zarówno estrogenozależnych (MCF-7), jak i estrogeniezależnych (MDA-MB231).

Cimicifuga może być stosowana zarówno przez kobiety, jak i przez mężczyzn, regulując proliferację hormonozależnych LNCaP i hormononiezależnych DU 145 i PC3 komórek raka prostaty. Za hamowanie rozwoju komórek rakowych przez izopropanolowy wyciąg odpowiedzialna jest apoptoza. Jest ona indukowana przez rozpad cytotkeratyny i aktywację kaspazy. Poprzez ekstrakcję kłączy pluskwicy izopropanolem można uzyskać dwie różne pod względem chemicznym i biochemicznym frakcje: frakcję glikozydów triterpenowych (TTG) oraz estrów polifenolowych kwasu cynamonowego (CAE). Z badań wynika, że obydwie frakcje znamienne wpływają na apoptozę komórek rakowych, natomiast frakcja estrów polifenolowych w większym stopniu hamuje proliferację komórek MCF-7 (29). Ostatnie badania prowadzone na zwierzętach i w warunkach *in vitro* sugerują, że pluskwica nie zawiera substancji, która wykazuje takie same właściwości, co estrogen lub antyestrogen, ale zawiera w swym składzie częściowego agonistę receptora serotoninowego (1).

Przeprowadzone badania *in vivo* i *in vitro* nad wyciągami z pluskwicy potwierdzają, że substancje charakteryzujące się aktywnością hormonalną zawarte są w warstwie lipofilowej. Prowadzono między innymi badania *in vitro* wpływu wyciągów z pluskwicy na efekt endokrynologiczny pacjentek z fizycznymi i psychicznymi symptomami menopauzy. Wykazano, że efekt ten wynika z działania przysadki mózgowej. Natomiast w innych badaniach wyciągi nie wykazują wpływu na jajniki u szczurów, jednakże odpowiedzialne są za obniżanie temperatury ciała, a zawarta w nich ketamina poprawia jakość snu. Efekty te są neutralizowane przez sulpiryd – antagonistę receptora dopaminowego D_2 . Alkoholowy wyciąg obniża poziom LH we krwi,

ekspresję receptora estrogenowego ośrodkowego układu nerwowego i kostnego, jak również zapobiega rozwojowi osteoporozy. Badania wskazują, że roślina ta jest selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (SERM) (22).

W 2003 roku Seidlová-Wuttke i wsp. (20) prowadzili badania mające na celu potwierdzenie aktywności selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych zawartych w wyciągu z pluskwicy. Do badań wykorzystali 50% etanolowy wyciąg z *Cimicifuga*, a następnie uzyskali ekstrakt BNO 1055 poprzez 48 h perkolację. Można odnaleźć prace, które wskazują, że BNO 1055 wypiera znakowany E_2 z cytozolu receptora estrogenowego. Stwierdzono, że niezidentyfikowane dotychczas związki wykazują aktywność estrogeną i nie tylko wpływają na działanie podwzgórza czy przysadki zmniejszając stężenie LH w surowicy, ale także imitują w kościach ostre i przewlekłe działanie E_2 . Żadna z zastosowanych dawek wyciągu z pluskwicy nie miała statystycznie istotnego wpływu na efekt estrogeny macicy. Przewlekły i ostry efekt działania E_2 na masę macicy wynikał ze stymulacji genu IGF-I. Tak więc związki obecne w wyciągu z pluskwicy, poprzez działanie estrogenne, wywołane obniżeniem wytwarzania LH przez przysadkę, przyczyniają się do częściowego zapobiegania osteoporozie. Wyciąg z *Cimicifuga racemosa* działa jak selektywny modulator receptora estrogenowego. W pożądanym sposobie działa on na przysadkę i podwzgórze, jednakże wykazuje niepożądany wpływ na macicę (20).

Frei-Kleiner i wsp. (7) prowadzili badania z podwójnie ślepą próbą na 122 kobietach przez okres 12 tygodni. Jedna z grup przyjmowała kapsułki ze standaryzowanym wyciągiem z pluskwicy groniastej (6,5 mg suchego 60% wyciągu etanolowego), druga grupa przyjmowała placebo (kapsułki nie zawierające *Cimicifuga racemosa*). Grupa pierwsza liczyła 81 kobiet, druga – 41. Do przeprowadzenia eksperymentu wybrano kobiety pomiędzy 45.-60. rokiem życia, mające więcej niż 3 wybuchy gorąca dziennie, posiadające przynajmniej 1 zdrowy jajnik oraz te, które przeszły podstawowe badanie ginekologiczne. Dodatkowo kobiety te nie przyjmowały HRT, α - i β -blokerów oraz nie chorowały na raka sutka czy endometrium. Częstotliwość skutków ubocznych zarówno w grupie przyjmujących wyciąg z pluskwicy, jak i placebo, była porównywalna odpowiednio 17/83 (20%) i 10/44 (23%). Indeks Kuppermana (KI) nie wykazywał efektu proliferacji komórek nabłonkowych pochwy. Nie zaobserwowano znamienych różnic w działaniu wyciągu z pluskwicy i w grupie placebo. Jednakże można wskazać wyższość pluskwicy nad placebo w odniesieniu do objawów menopauzy u pacjentek,

u których indeks KI był większy lub równy 20. Wyciąg z pluskwicy wykazywał również statystycznie istotną przewagę MRS (*Menopause Rating Scale*) pomimo prowadzenia badań na nielicznej grupie pacjentek. Zanotowano także spadek indeksu KI o 13 punktów, uznając tę różnicę jako klinicznie istotną. Powyższe wyniki sugerują, że pacjentki, które w umiarkowany sposób cierpią z powodu menopauzy, wykazują lepszą odpowiedź na leczenie niż kobiety, które mają łagodne objawy menopauzy. U kobiet w wieku okółomenopauzalnym, które miesiączkowały w przeciągu roku poprzedzającego eksperyment, ale nie są w okresie postmenopauzalnym, przyjmujących wyciąg z pluskwicy, zaobserwowano znamiennej aktywność wyciągu w stosunku do grupy placebo. Statystycznie istotna zmiana jest wyrażona za pomocą indeksu KI. Zastosowanie terapii estrogenowej w połączeniu z *Cimicifuga racemosa* wykazuje dużą większą skuteczność, niż stosowanie jedynie samej zastępczej terapii hormonalnej. Wyniki badań nad wyciągiem z pluskwicy potwierdzają zminimalizowanie symptomów menopauzy u perimenopauzalnych pacjentek, u których w dalszym ciągu estradiol powstaje na drodze endogennej przemiany biochemicznej (7).

Bolle i wsp. (22) prowadzili badania na szczurach. Do eksperymentu *in vivo*, *ex vivo* i *in vitro* wykorzystali dostępny na rynku farmaceutycznym wyciąg hydroalkoholowy z *C. racemosa*; frakcję hydrofilową i lipofilową. W pierwszej fazie badań analizowano interakcje wyciągu z modelem receptora estrogenowego w komórkach drożdży. Następnie przez 21 dni wszystkie ekstrakty podawano szczurom, badając masę macicy oraz jej wrażliwość za pomocą oznaczenia poziomu oksytocyny. Na końcu właściwości ekstraktu porównano z efektem wywołanym przez podawanie 17β -estradiolu 28-dniowym szczurom w badaniach *in vitro*. Badania *ex vivo* wykazały, że macica grupy kontrolnej oraz niedojrzałych szczurów otrzymujących pluskwicę, są podobnie niewrażliwe na działanie związków oksytocynowych wykorzystywanych w eksperymencie. Receptor oksytocyny jest regulowany przez estrogeny z macicy, w mniejszym stopniu skorelowany jest z receptorami 17β -estradiolowym i prostaglandynowym $F_{2\alpha}$, w szczególności w niedojrzalej macicy. Potwierdza to teorię, że estrogen zwiększa liczbę receptorów prostaglandynowych $F_{2\alpha}$. Na podstawie badań wysunięto hipotezę, że u młodych zwierząt niedojrzałych seksualnie, 17β -estradiol stymuluje syntezę receptorów prostaglandynowych $F_{2\alpha}$. Podawany 28-dniowym szczurom w niskich stężeniach (500 nmol/l) 17β -estradiol wykazywał statystycznie istotny wpływ na hamowanie odpowiedzi receptorów na wszystkie związki oksytocynowe. Frakcja lipofilowa *C. racemosa* wykazywała

podobne właściwości inhibicyjne co 17 β -estradiol, w szczególności dla bradykininy.

Badania *in vitro* potwierdziły zastosowanie *C. racemosa* w zmniejszaniu bolesności miesięczkowych. Obecne w warstwie lipofilowej liczne związki chemiczne odpowiadają za korzystny wpływ pluskwicy na zmniejszanie dolegliwości menopauzalnych, resorpcji kości, czy bólów miesięczkowych, poprzez działanie na receptory estrogenowe.

Liczne doniesienia naukowe wskazują, że pluskwica groniasta może być stosowana zarówno w leczeniu kobiet w okresie menopauzy, jak również młodych kobiet po usunięciu jajników lub hysterotomii, a także u kobiet z zaburzeniami miesięczkowania. Z wyjątkiem reakcji z tamoksyfenem, nie zaobserwowano żadnych niepokojących interakcji ze stosowanymi lekami. *Cimicifuga racemosa* charakteryzuje się niską toksycznością, a co najważniejsze wysoką tolerancją przez organizm. Eksperymenty przeprowadzone przez Bolle i wsp. (22) potwierdziły, że lepszymi właściwościami charakteryzuje się frakcja lipofilowa.

Badania Gaube i wsp. (23) zwracają uwagę na nowe aspekty działania pluskwicy na komórki raka sutka MCF-7. Jej działanie może być efektem stresu wywołanego przez niedotlenienie, zaburzenia syntezy białek i indukcję oksydoreduktazy. Regulacja takich genów, jak CYP1A1, 1FNGR1, WARS i ER α , może przyczyniać się do domniemanej aktywności antynowotworowej pluskwicy. Jednak aktywność genów zaangażowanych w ochronę komórek VEGF, S100P, MALAT-1 i innych genów odpowiedzialnych za stres, rodzi wiele pytań. Nie zmienia to jednak faktu, że należy nadal prowadzić badania mające na celu określenie bezpieczeństwa stosowania pluskwicy jako HRT (23).

Praca Borrelli i wsp. (1) jest podsumowaniem doniesień naukowych dotyczących pluskwicy do 2008 r. Można w niej odnaleźć podsumowanie badań klinicznych. Badania wskazują, że stosowanie pluskwicy przez 3, 6 lub 12 miesięcy nie zmienia parametrów krwi, nabłonka piersi i pochwy, jak również nie powoduje krwawienia z pochwy. W dwóch niekontrolowanych badaniach klinicznych zaobserwowano krwawienie odpowiednio u 59 kobiet: u 36 plamienie, u 8 słabe, 9 umiarkowane i 6 obfite krwawienie. Zauważono również znamienne wzrost HDL i spadek LDL w surowicy krwi. Nie zaobserwowano poważnych skutków ubocznych ze strony układu pokarmowego, kostnego i tkanek łącznych. Badania kliniczne trwające przez 6 miesięcy, obejmujące 65 kobiet, nie wykazały pojawienia się raka sutka czy przerostu endometrium. Kolejne 3 badania potwierdziły ochronny wpływ pluskwicy na endometrium. Wykazano więc, że stoso-

wanie pluskwicy znamienne chroni przed rozwojem raka sutka. Dodatkowo nawet długoterminowe jej stosowanie (przez 1 rok) nie powoduje występowania raka u kobiet. Ponadto ani mammografia, ani badania fizyczne nie potwierdziły kancerogenego wpływu *Cimicifuga*. Istnieją jednak obawy, że pluskwica nie może być stosowana u pacjentek ze zdiagnozowanymi estrogenozależnymi nowotworami (1).

Newton i wsp. (3) prowadzili badania z zastosowaniem podwójnej ślepej próby. Pacjentki biorące udział w badaniach podzielono na 5 grup; pierwsza przyjmowała pluskwicę groniastą (160 mg/dobę), druga – preparat złożony, zawierający w swym składzie pluskwicę groniastą, lucernę, niepokalanek pospolity, arcydzięgiel chiński, *Chamaelirium luteum*, lukrecję gładką, owies zwyczajny, granatowiec właściwy, eleuterokok kolczasty i bor (4 kapsułki/dobę), trzecia – preparat złożony zawierający dodatkowo soję, czwarta – preparat zawierający 0,625 mg octanu medroksyprogesteronu oraz piąta – placebo. Kobiety, które zostały wybrane do badań, przynajmniej od 12 miesięcy od rozpoczęcia eksperymentu nie miesięczkowały; pacjentki po hysterotomii z jednym jajnikiem, u których poziom FSH był większy od 20 IU/ml również zostały zakwalifikowane do dalszych badań. Oprócz tego kryteriami kwalifikującymi do badań były: poziom tyreotropiny (4,0-5,0 IU/ml), negatywne wyniki mammografii na 2 lata przed eksperymentem oraz brak medycznych przeciwwskazań na podstawie historii chorób oraz wyniki innych badań fizjologicznych i wydolnościowych. Dodatkowo wybrano dietę dostarczającą izoflawony, a mianowicie stosowano produkty sojowe, przynajmniej dwa razy dziennie (np. szklankę mleka sojowego, czy 1/4 szklanki ziaren sojowych). Produkty te zawierają 12-20 mg białek sojowych. Pierwszym etapem badań było sprawdzanie częstotliwości i intensywności objawów naczynioruchowych oraz wybuchów gorąca. Sprawdzano ich intensywność w okresie wstępnym – w ciągu 2 tygodni, następnie w okresie 1, 3, 6 i 12 miesięcy trwającego eksperymentu. Kobiety zapisywały każdy wybuch gorąca, odnotowując porę dnia, czas trwania (w minutach), intensywność i współtowarzyszące symptomy (tj. uczucie gorąca, pocenie się, dreszcze, mazistość, palpacje, uczucie niepokoju). Z badań wynika, że u około 40% kobiet z grupy przyjmującej placebo nastąpiło zmniejszenie o 60% objawów w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W grupie placebo u 80% badanych zaobserwowano różnicę (o 24%) w porównaniu z grupami przyjmującymi produkty ziołowe. Po 3 miesiącach badań średnia częstotliwość występowania objawów wynosiła 5 objawów/dzień. Różnica częstotliwości objawów

między grupą placebo, a grupą przyjmującą zioła, wynosiła 1,6. Dla 80% kobiet stosujących HRT i zioła średnia różnica częstotliwości pojawiania się objawów wynosiła 2,6 objawów/dzień, co jest 52% relatywną różnicą pomiędzy wynikami (3).

Wiele przeprowadzonych eksperymentów wskazuje na to, że pluskwica może być w miarę bezpiecznie stosowana w hormonalnej terapii zastępczej.

Soja (*Glycine max* L.)

Soja (ryc. 3) bogata jest w związki z grupy izoflawonów, które odpowiedzialne są za działanie fitoestrogenne tej rośliny (28). Związki te strukturalnie bardzo podobne są do estrogenu, dlatego też wiązane są przez receptory estrogenowe i działają jako antagonisty estrogenowy. To przyczynia się do ochronnego działania tych związków przed rozwojem raka sutka (30). Podejrzewa się, że mechanizm ten składa się z czterech elementów. Po pierwsze spowolnienia topoizomerazy DNA, po drugie – zahamowania angiogenezy, po trze-

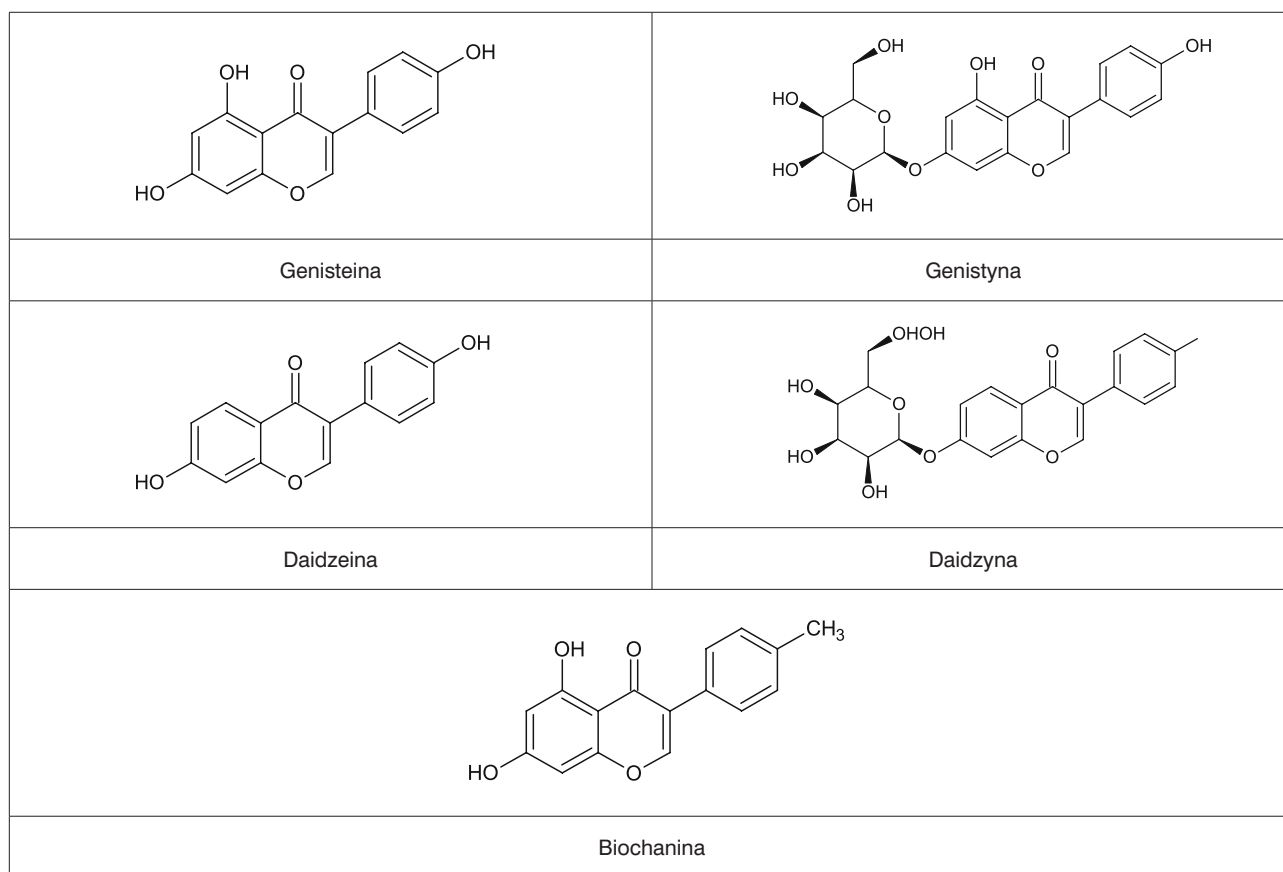


Ryc. 3. Soja.

cie – indukcji różnicowania linii komórek rakowych i po czwarte – indukcji apoptozy (12). Do głównych związków biologicznie aktywnych soi należą genisteina, genistyna, daidzeina, daidzyna i biochanina (28) (ryc. 4). Formowanie się nowotworu jest negatywnie skorelowane z ogólną zawartością izoflawonów w diecie, a także częściowo z zawartością genisteiny i daidzeiny oraz z wydalanymi izoflawonami (30).

Izoflawony sojowe występują głównie jako β -glikozydy, acetylo- β -glikozydy i malonylo- β -glikozydy. Te sprzężone cząsteczki izoflawonowe nie wykazują aktywności estrogennej (18). Związki zawarte w diecie ludności Chin, Japonii czy Singapuru, bogatej w produkty sojowe, przyczyniają się w dużym stopniu do ochrony przed wystąpieniem różnego rodzaju nowotworów, m.in. raka sutka. Dzielne spożycie izoflawonów w ich diecie waha się w zakresie 150-200 mg. Występowanie raka sutka wśród kobiet azjatyckich jest dużo rzadsze niż u kobiet z Zachodu. Poprzez wpływ na gospodarkę hormonalną, izoflawony oddziałują również na długość cyklu menstruacyjnego (30).

Badania epidemiologiczne przeprowadzone na Japonkach i Chinkach zamieszkujących Japonię, Hawaje oraz Singapur, wskazują na niższe ryzyko wystąpienia raka sutka spowodowane fitoestrogennym działaniem soi (31). Odkryto bardzo interesującą zależność stosowania produktów sojowych od kulinarnej przyzwyczajenia ludności azjatyckiej. Otóż Japonki, za względu na tradycyjne stosowanie dużej ilości produktów roślinnych w codziennej diecie, dużo rzadziej chorują na raka sutka niż kobiety zamieszkujące środkową Europę czy Amerykę. Pierwsze pokolenie dzieci – córek Japonki, które wyemigrowały do USA, są w grupie o podwyższonym ryzyku wystąpienia tego rodzaju nowotworu. Przyczyną wystąpienia tak drastycznych zmian jest zmiana sposobu odżywiania. Dlatego też problem ten stał się podstawą do badań nad składem chemicznym soi, a zjawisko to zostało nazwane fenomenem japońskim. Dodatkowo zaczęto prowadzić badania nad zastosowaniem soi w walce z objawami menopauzy. Kobiety cierpiące na choroby estrogenozależne, tj. osteoporoza czy miażdżycę tętnic, stały się grupą, do której adresowano stosowanie preparatów sojowych. Stosowanie zastępczej terapii hormonalnej stymuluje endometrium, prowadzi do jego przerostu, co może przyczynić się do powstania nowotworu. Stosowanie 150 mg dawki izoflawonów dziennie przyczynia się do wystąpienia u 3,37% kobiet przerostu endometrium w porównaniu z grupą kontrolną (28). Wpływ soi na zapobieganie rozwojowi nowotworu jest jednak niejednoznaczny. Podejrzewa się, że izoflawony obecne w soi mogą mieć wpływ na



Ryc. 4. Główne związki bioaktywne zawarte w soi.

ochronę przed wystąpieniem raka sutka u kobiet przed menopauzą, wykazując duży wpływ na wytwarzanie estrogenu. Jednak w trakcie menopauzy, ze względu na słabe oddziaływanie tych związków na powstawanie estrogenu, mogą mieć wpływ prokancerogeny. Dlatego w dalszym ciągu powinny być prowadzone badania nad wyjaśnieniem tej zależności (12).

Z badań prowadzonych na białych i afroamerykańskich kobietach w porównaniu do kobiet rasy żółtej wynika, że istnieją różnice płynu zaaspirowanego z brodawki gruczołu piersiowego (NAF). Różnice te polegają na mniejszej objętości, jaśniejszym zabarwieniu i niższym poziomie GCDFP-15, glikoproteiny wydzielanej przez komórki nabłonka apokryfowego, u Japonek i Chinek. Natomiast u Amerykanek poziom GCDFP-15 w NAF był wyższy. Za zmiany te prawdopodobnie odpowiedzialne są izoflawony sojowe (31). Wiadomo, że genisteina przyczynia się do rozrostu macicy poprzez słabą stymulację E_2 (11). Badania epidemiologiczne wykazały, że minimalna dzienna dawka wolnych izoflawonów (40 mg) w diecie bogatej w soję wpływa korzystnie na organizm. Zarówno stosowanie wyciągów z soi, jak i z koniczyny czerwonej, wykazuje

zdolność uzupełniania braku estrogenu w organizmie, w wyniku wysokiego powinowactwa do $ER\beta$ (18).

Cassidy i wsp. (30) przeprowadzali badania na 6 zdrowych kobietach w wieku 21-29 lat, które nie były wegetariankami. Badania prowadzone były przez 9 miesięcy, w trakcie których przez okres 2 cykli menstruacyjnych kobiety przyjmowały dietę zawierającą produkty sojowe, w odstępach 1-4 miesięcy. Produkty te wprowadzane były do diety w pierwszym dniu cyklu miesiączkowego. Przez pierwszy miesiąc eksperymentu kobiety nie przyjmowały produktów zawierających soję – był to miesiąc kontrolny. Następnie do pożywienia dodawano 60 g/dzień białek sojowych, zawierających 45 mg izoflawonów. U części kobiet po zastosowaniu diety sojowej musiały upłynąć 3 cykle miesiączkowe, by czas trwania menstruacji był taki sam jak przed badaniem. Wyniki eksperymentu sugerują, że zdolność agonistyczno-antagonistyczna estrogenów sojowych odpowiedzialna jest za zmiany hormonalne podczas cyklu miesiączkowego. Dwa podstawowe izoflawony – daidzeina i genisteina mają na to zjawisko duży wpływ. Acron F, białko sojowe pozbawione izoflawonów, nie wykazuje wpływu na

skład gonadotropin w surowicy, długość fazy folikularnej, czy długość cyklu miesięczkowego. Przeciwnie działanie można zaobserwować w przypadku spożycia miso (sfermentowane białko sojowe), które bogate jest w sprzężone izoflawony. Podczas badań zaobserwowano skrócenie fazy folikularnej (zmiana statystycznie istotna) oraz brak zmiany fazy lutealnej w przypadku spożycia białek sojowych. Jedną z przyczyn zależności długości cyklu miesięczkowego i ryzyka wystąpienia raka sutka może być krótszy cykl miesięczkowy, który prowadzi do zwiększenia czasu oddziaływania estrogenu na organizm. Co więcej, ponieważ wskaźnik mitotyczny komórek sutka w fazie lutealnej jest prawie czterokrotnie większy niż w fazie folikularnej, u kobiet z krótkim cyklem miesięczkowym występuje wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia raka sutka. Cykl miesięczkowy kobiet z Zachodu jest krótszy niż u kobiet z Japonii czy Chin. Prawdopodobnie za te rozbieżności odpowiadają różnice w gospodarce hormonalnej oraz cykl miesięczkowy, na który mogą mieć wpływ niesteroidowe związki estrogenne zawarte w soi (30).

Potter i wsp. (32) prowadzili badania przez 24 tygodnie na 66 kobietach z hipercholesterolemią w okresie menopauzy, które nie przyjmowały HRT na 6 miesięcy przed badaniem, leków zmieniających poziom lipidów, nie przyjmowały również leków na osteoporozę, metabolizm wapnia, u których ostatnia menstruacja wystąpiła minimum 12 miesięcy przed rozpoczęciem badań. Podczas eksperymentu kobiety nie mogły przyjmować żadnych suplementów zawierających witaminy oraz składniki mineralne. Pacjentkom sporządzono odpowiednią dietę, a następnie podzielono na 3 grupy. Kobiety w pierwszej grupie przyjmowały 40 g dziennie białek sojowych zawierających izoflawony, drugiej – białka zawierające podwyższoną zawartość izoflawonów, w trzeciej natomiast kazeinę i odtłuszczone mleko. Do preparatów sojowych dodawano fosforan wapnia w stężeniu porównywalnym z zawartością tej substancji w kazeinie. Podczas eksperymentu mierzono wpływ stężenia izoflawonów na ilość lipidów we krwi, jednojądrzaste komórki receptora LDL mRNA oraz gęstość kości.

Wyniki badań nie wykazały zmian zawartości ogólnego cholesterolu we krwi w zależności od przyjmowanego stężenia izoflawonów. Zawartość HDL we krwi w pierwszej grupie kobiet obniżyła się w 6 tygodniu, a w grupie drugiej – w 18 tygodniu. Stosunek cholesterolu ogólnego do HDL poprawił się w stosunku do ryzyka wystąpienia chorób ze strony układu sercowo-naczyniowego w obydwu grupach przyjmujących soję w 18 i 24 tygodniu. Receptor LDL mRNA spowodował znamienny spadek ilości LDL w 24 tygodniu w

grupach przyjmujących soję w porównaniu do grupy kontrolnej. Mineralizacja odcinka lędźwiowego znamienne wzrosła w 24 tygodniu stosowania preparatu o zwiększonej zawartości izoflawonów.

Reasumując, badania wskazują na ochronne działanie białek sojowych przed wystąpieniem chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmianę profilu lipidowego krwi. Izoflawony mogą również działać ochronnie na mineralizację kości (32).

Beck i wsp. (18) prowadzili badania nad porównaniem aktywności stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej czystych związków oraz dostępnych handlowo w postaci preparatów roślinnych wyciągów z soi, koniczyny czerwonej oraz pluskwicy groniastej. W badaniach wykorzystano czyste związki chemiczne: formononetynę, biochaninę A, genisteinę, daidzeinę, oraz preparaty: z koniczyny czerwonej (8 produktów), soi (4 produkty), pluskwicy groniastej (1 produkt), syntetyczny (1 produkt), mieszanina wyciągów z soi i pluskwicy (1 produkt). Związki chemiczne, z wyjątkiem formononetyny oraz daidzeiny, wykazywały aktywność wobec ER β . Formononetyna wykazywała wyższą, daidzeina niższą aktywność w teście aktywności estrogenowej ER β wobec drożdży (YES – *yeast estrogen screen*). Dodatkowo w badaniach sprawdzono aktywność wszystkich preparatów na receptory ER α , ER β , receptor androgenowy oraz progesteronowy. Preparaty zawierające w swym składzie pluskwicę groniastą nie oddziaływały na żaden z wymienionych receptorów steroidowych w badaniach *in vitro*, natomiast z piśmiennictwa wynika, że w badaniach klinicznych *in vivo* preparaty te wiązały receptory. Prawdopodobnie za wywoływanie efektu estrogennego tego wyciągu w badaniach *in vivo* odpowiada proces metabolizowania triterpenów w organizmie. Co ważne, preparaty sojowe wykorzystane w badaniach, wykazywały niższe powinowactwo do receptora androgenowego i progesteronowego niż preparaty zawierające koniczynę czerwoną. Z badań wynika, że izoflawony z analizowanych produktów leczniczych można uznać za preparaty wykazujące słabą aktywność estrogeną, progesterogeną i androgeną (18).

Z badań *in vitro* wynika również, że genisteina w stężeniu niższym niż 10 $\mu\text{mol/l}$ stymuluje proliferację receptorów estrogenozależnych komórek raka sutka, natomiast stężenie wyższe niż 10 $\mu\text{mol/l}$ powoduje efekt antyproliferacyjny. To właśnie dwufazowy efekt działania genisteiny może zwiększyć jej zastosowanie w medycynie. Niski poziom genisteiny wykazuje efekt estrogeny, wysoki – hamuje aktywność przekazników odpowiedzialnych za proces transdukcji w komórkach. Natomiast w obecności estradiolu genisteina stymulu-

je antagonistyczny efekt estradiolu na komórki raka sutka konkurując z receptorami wiążącymi estrogen. Tak więc z badań wynika, że działanie izoflawonów na raka sutka zależne jest od ich stężenia (26).

Stosowanie preparatów oraz żywności zawierającej soję jest bezpieczne. Odnotowano jedynie, po 5-letnim stosowaniu soi, 6 przypadków przerostu endometrium (podawano 1,8 g/dobę wyciągu, co odpowiadało wartości izoflawonów 150 mg/dobę). Dane te pochodzą z eksperymentu Unfer i wsp. z 2004 r. (24).

Piśmiennictwo

1. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obst Gynecol* 2008; 199:455-66. 2. Chen LC, Wang BR, Chen IC i wsp. Use of Chinese herbal medicine among menopausal women in Taiwan. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 109:63-6. 3. Newton KM, Reed SD, Grothaus L i wsp. Reprint of the herbal alternatives for menopause (HALT) study: background and study design. *Maturitas* 2008; 61:181-93. 4. Murray RK, Granner DK, Mayes PA i wsp. *Biochemia Harpera*. PZWL Warszawa 1994; 667. 5. Lockler TD, Huang Y, Frassor 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. 6. Chen LC, Tson YT, Yen KY i wsp. A pilot study comparing the clinical effects of *Jia-Wey Shiao-Yau San*, a traditional Chinese herbal prescription, and a continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with climacteric symptoms. *Maturitas* 2003; 44:55-62. 7. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW i wsp. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51:397-404. 8. Michel JL, Mahady GB, Veliz M i wsp. Symptoms, attitudes and treatment choices surrounding menopause among the Q`eqchi Maya of Livingston, Guatemala. *Soc Sci Med* 2006; 63:732-42. 9. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44 (1):S67-S77. 10. Winterhoff H, Spengler B, Christoffel V i wsp. *Cimicifuga* extract BNO 1055; reduction of hot flushes and hints on antidepressant activity. *Maturitas* 2003; 44 (1):S51-8. 11. Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Becker T i wsp. Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003; 44 (1):S39-S50. 12. Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161:1161-72. 13. 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. 14. El-Shitany NA, Hegazy S, El-desoky K. Evidenc-

es for antiosteoporotic and selective estrogen receptor modulator activity or silmarin compared with ethinylestradiol in ovariectomized rats. *Phytomed* 2010; 17:116-25. 15. Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause* 2003; 10(5):465-76. 16. 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. 17. 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. 18. Beck V, Unterrichter E, Krenn L i wsp. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progesterone) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *J Stereo Biochem Mol Biol* 2003; 84:259-68. 19. 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. 20. Seidlová-Wuttke D, Hesse O, Jarry H i wsp. Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract: comparison with estradiol-17 β . *Eur J Endocrinol* 2003; 149:351-62. 21. González Stuart A. Black Cohosh *Actaea racemosa* L. (*Cimicifuga racemosa* L. (Nutt)), 2005. 22. Bolle P, Mastrangelo S, Perrone F i wsp. Estrogen-like effect of a *Cimicifuga racemosa* extract subfraction as assessed by *in vivo*, *ex vivo* and *in vitro* assays. *J Stereo Biochem Mol Biol* 2007; 107:262-9. 23. Gaube F, Wolf S, Pusch L i wsp. Gene expression profiling reveals effects of *Cimicifuga racemosa* (L.) NUTT. (black cohosh) on the estrogen receptor positive human breast cancer cell line MCF-7 *BMC Pharmacol* 2007; 7:11. 24. Low Dog T. Menopause: a review of botanical supplements. *Am J Med* 2005; 118(12B):98S-108S. 25. Zierau O, Bodinet C, Kolba S i wsp. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80:125-30. 26. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Menopause* 2004; 11(3):281-9. 27. Jarry H, Thelen P, Christoffel V i wsp. *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 inhibits proliferation of the human prostate cancer cell line LNCaP. *Phytomed* 2005; 12:178-82. 28. Wuttke W, Jarry H, Seidlová-Wuttke D. *Cimicifuga racemosa* extract for the treatment of climacteric complaints. *J Endocrinol Reprod* 2006; 10(2):106-10. 29. Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J i wsp. Inhibitory effect of an isopropanolic extract of black cohosh on the invasiveness of MDA-MB 231 human breast cancer cells. *In vivo* 2007; 21:349-56. 30. Cassidy A, Bingham S, Setchell KDR. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:333-40. 31. Petrakis NL, Barnes S, King EB i wsp. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Biomark Prev* 1996; 5:785-94. 32. Potter SM, Baum JA, Teng H i wsp. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1375S-1379S.

otrzymano/received: 05.05.2012
zaakceptowano/accepted: 28.05.2012

Adres/address:
*Agnieszka Grysczyńska
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.grysczynska@iwnirz.pl