

# Лекарственные растения, вызывающие нарушение функционирования гормональной системы

Е.В.Ших, В.М.Булаев  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

В настоящее время известно более 40 лекарственных растений, которые могут вызывать разные гормональные изменения в организме. На основе лекарственных растений, обладающих гормональной активностью, производят лекарственные средства, а также биологически активные добавки (БАД). Некоторые растения широко используются в пищевой промышленности. Перечень лекарственных растений с установленной гормональной активностью приведен в табл. 1.

Гормональная активность таких растений, как анис обыкновенный, пажитник сенной, вербена лекарственная, гарпагофитум распростертый, раkitник метельчатый, ферула вонючая, выявлена в ходе опытов *in vitro* и *in vivo*. Гормональная активность женьшеня, клевера лугового, пигеума африканского, сереноа ползучей, солодки голой, сои культурной, хмеля, цимицифуги кистевидной, элеутерококка колючего установлена как в экспериментах на животных, так и клинических исследованиях [1, 2].

Некоторые лекарственные растения вызывают разные нарушения менструального цикла (МЦ), что служит доказательством их гормональной активности. МЦ – сложный физиологический процесс, в котором принимают участие структуры гипоталамуса, вырабатывающие рилизинг-гормоны, гипофиз, продуцирующий гонадотропные гормоны, и яичники, вырабатывающие эстрогены и прогестероны. Считается, что на-

рушения МЦ, вызванные приемом лекарственных растений, обусловлены, главным образом, их эстрогенной активностью. На сегодняшний день известно около 20 лекарственных растений, изменяющих МЦ (табл. 2). Полный перечень этих растений впервые опубликован в Великобритании в 2002 г. [3].

Из растений, обладающих гормональной активностью, только пигеум, сереноа, прутняк и цимицифуга используются при производстве лекарственных средств для лечения заболеваний, вызванных гормональными нарушениями. У остальных лекарственных растений их гормональная активность рассматривается как нежелательное побочное действие. Так, растения с окситоциноподобной активностью оказывают abortифицирующее действие; лекарственные растения с кортикостероидной активностью повышают артериальное давление и вызывают дисбаланс электролитов; растения с преимущественной эстрогенной активностью способны вызывать нарушения МЦ и тромбоэмболические осложнения.

## Эстрогеноподобное действие

Среди лекарственных растений, обладающих гормональной активностью, большинство с эстрогенным действием. Первые публикации об эстрогенной активности растений появились в начале 1950-х годов. Австралийские химики Bradbury и White в 1951 г. уста-

Таблица 1. Лекарственные растения, обладающие гормональной активностью

Лекарственное растение	Лекарственное растительное сырье	Гормональная активность
Анис обыкновенный ( <i>Pimpinella anisum</i> )	Плоды	Эстрогенная
Ваточник клубненосный ( <i>Asclepias tuberosa</i> )	Корни	Эстрогенная
Вербена лекарственная ( <i>Verbena officinalis</i> )	Трава	Окситоциноподобная
Восковница восконосная ( <i>Murica cerifera</i> )	Кора	Минералокортикоидная
Гарпагофитум распростертый ( <i>Harpagophytum procumbens</i> )	Клубни	Окситоциноподобная
Женьшень настоящий ( <i>Panax ginseng</i> )	Корни	Кортикостероидная, эстрогенная
Клевер луговой ( <i>Trifolium pratense</i> )	Цветки	Эстрогенная
Пажитник сенной ( <i>Trigonella foenum-graecum</i> )	Семена	Окситоциноподобная
Пигеум африканский ( <i>Pygeum africanum</i> )	Кора	Антиандрогенная
Прутняк обыкновенный ( <i>Vitex agnus-castus</i> )	Плоды	Угнетение секреции пролактина
Ракитник метельчатый ( <i>Sarothamnus scoparius</i> )	Цветки	Окситоциноподобная
Сереноа ползучая ( <i>Serenoa repens</i> )	Плоды	Антиандрогенная
Солодка голая ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )	Корни	Минералокортикоидная
Соя культурная ( <i>Glycine soja</i> )	Семена	Эстрогенная
Ферула вонючая ( <i>Ferula foetida</i> )	Корни	Эстрогенная
Хмель обыкновенный ( <i>Humulus lupulus</i> )	Соплодия	Эстрогенная
Цимицифуга кистевидная ( <i>Cimicifuga racemosa</i> )	Корневища с корнями	Эстрогенная
Элеутерококк колючий ( <i>Eleutherococcus senticosus</i> )	Корневища и корни	Минералокортикоидная, эстрогенная

новили причину эпидемии бесплодия у овец – изофлавоноид генистеин, содержащийся в клевере. Позднее генистеин и другие соединения с эстрогенной активностью (фитоэстрогены) были выделены из люцерны, сои, хмеля и других растений. В настоящее время описано более 20 фитоэстрогенов. По химической структуре они не являются стероидами, а принадлежат к разным классам химических соединений (изофлавоноиды, флавоноиды, стилибены, лигнаны). Все фитоэстрогены связываются с  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновыми рецепторами, но существенно отличаются по сродству к ним. Одни фитоэстрогены более активно связываются с  $\alpha$ -рецепторами, расположенными в матке, молочной железе, яичниках и почках, другие – преимущественно с  $\beta$ -рецепторами, которые находятся в простате, легких, костной ткани, головном мозге, а также матке и яичниках.

Общие показания для применения фитоэстрогенов в клинике: способность ослаблять симптомы менопаузы и контрацептивное действие. Такие же показания и для синтетических эстрогенов. Фитоэстрогены и синтетические эстрогены вызывают нежелательные побочные реакции: канцерогенное действие (опухоли молочной железы, матки и других органов у животных), повышают риск развития опухолей молочной железы и матки у женщин, влияют на свертывающую систему крови [3, 4].

### Хмель

В настоящее время наиболее активным фитоэстрогеном считается 8-прениларингенин (8-ПН), выделенный из соплодий хмеля. О гормональной активности хмеля было известно еще в прошлом веке. Тогда же появились первые сообщения о нарушениях МЦ у женщин, собирающих хмель. В настоящее время эстрогенная активность 8-ПН изучена как в опытах на животных, так и в клинике. В опытах *in vitro* на эстрогеновых рецепторах матки крыс установлено, что 8-ПН активнее связывается с  $\alpha$ -, чем  $\beta$ -рецепторами. По активности 8-ПН в 100 раз превосходит эстрогенную активность генистеина. Эстроген-

ный эффект 8-ПН полностью блокируется антагонистом эстрогеновых рецепторов С.182.780. Установлено также, что 8-ПН в опытах *in vitro* обладает антиандрогенной активностью. В опытах на крысах было отмечено, что 8-ПН угнетает половое поведение животных [5, 6].

Эффективность применения 8-ПН при лечении симптомов менопаузы доказана в плацебо-контролируемых исследованиях у 67 женщин, наблюдаемых в течение 6 и 12 нед. 8-ПН назначали в капсулах по 100 и 250 мкг. Оценка активности 8-ПН проводилась по индексу Куппермана, который включает более 10 симптомов менопаузы (приливы, субдепрессия, сухость слизистой влагалища, тахикардия и др.). Как оказалось, 8-ПН выражено ослабляет симптомы менопаузы, причем эффект 8-ПН не зависел от дозы препарата. В дозе 250 мкг эффект 8-ПН отличался от действия такового в дозе 100 мкг на 5–10% [7].

Поступление 8-ПН в организм человека происходит не только при приеме лекарственных растений и БАД, содержащих экстракт хмеля, но и с пивом [5, 8]. Например, в США потребление пива на одного человека в день составляет 225 мл (данные за 2001 г.), что обеспечивает поступление от 3,3 до 54 мкг 8-ПН (в зависимости от сорта пива). Среднее содержание 8-ПН в 1 л пива в США составляет примерно 30 мкг (данные по 14 сортам): минимальное содержание – 8 мкг в 1 л, но некоторые сорта содержат 69, 100 и даже 240 мкг 8-ПН в 1 л. Учитывая масштабы потребления пива и высокое содержание 8-ПН в некоторых его сортах, можно согласиться с мнением специалистов о потенциальной опасности действия фитоэстрогенов на здоровье человека.

Впервые обосновали такую опасность японские ученые, которые изучали содержание 8-ПН в пиве и генистеина в продуктах сои. Они указали на такие потенциально опасные эффекты фитоэстрогенов, как снижение сексуальных функций, развитие бесплодия, повышение риска роста эстрогензависимых опухолей [3]. Высказывается мнение о необходимости проведения мониторинга содержания фитоэстрогенов в пиве и ряде других продуктов [8–11]. Это позволило

Таблица 2. Лекарственные растения, вызывающие нарушение МЦ

Лекарственное растение	Лекарственное растительное сырье
Белокудренник черный ( <i>Ballota nigra</i> )	Трава
Горечавка желтая ( <i>Gentiana lutea</i> )	Корни
Дягиль обыкновенный ( <i>Angelica archangelica</i> )	Корни
Коммифора, виды ( <i>Commiphora</i> spp. Jacq.)	Смола
Мята перечная ( <i>Mentha piperita</i> )	Листья
Ноготки лекарственные ( <i>Calendula officinalis</i> )	Цветки
Пастушья сумка ( <i>Capsella bursa-pastoris</i> )	Трава
Петрушка огородная ( <i>Petroselinum crispum</i> )	Листья, семена, корни
Пижма обыкновенная ( <i>Tanacetum vulgare</i> )	Цветки
Пустырник сердечный ( <i>Leonurus cardiaca</i> )	Трава
Репешок обыкновенный ( <i>Agrimonia eupatoria</i> )	Трава
Розмарин лекарственный ( <i>Rosmarinus officinalis</i> )	Листья
Ромашка аптечная ( <i>Chamomilla recutita</i> )	Цветки
Сельдерей пахучий ( <i>Apium graveolens</i> )	Плоды
Тимьян обыкновенный ( <i>Thymus vulgaris</i> )	Трава
Тысячелистник обыкновенный ( <i>Achillea millefolium</i> )	Цветки
Фитолакка американская ( <i>Phytolacca americana</i> )	Корни
Центелла азиатская ( <i>Centella asiatica</i> )	Трава
Шалфей лекарственный ( <i>Salvia officinalis</i> )	Листья

бы разработать предельно допустимые концентрации (ПДК) по содержанию 8-ПН в экстракте хмеля, который входит в состав лекарственных средств, БАД и пива, а также генистеина в продуктах на основе сои.

Подобные ПДК уже давно действуют для лекарственных средств и БАД на основе корней солодки, а также для ряда пищевых продуктов, содержащих солодку.

### Солодка

Препараты из корней солодки применяют в качестве отхаркивающего средства и для лечения язвы желудка. Средняя дозировка составляет 60–250 мг в пересчете на глицирризиновую кислоту. Курс приема без консультации врача не должен превышать 4–6 нед. При увеличении рекомендуемых дозировок и продолжительном приеме могут наблюдаться побочные эффекты: гиперальдостеронизм (повышение артериального давления, дисбаланс электролитов), энцефалопатия, мышечная слабость, ретинопатия, нарушения сердечной деятельности. В основе этих нежелательных побочных реакций лежит угнетение глицирризиновой кислотой активности фермента 18-гидроксистероиддегидрогеназы, который превращает гидрокортизон (кортизол) в неактивный кортизон [12]. Солодка широко используется в пищевой промышленности для производства кондитерских изделий и напитков. В США и Европе введены ПДК на содержание глицирризина в продуктах и напитках. По данным Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) и Всемирной организации здравоохранения, ПДК для глицирризина составляет 100 мг в день. По действующим в настоящее время в США нормативам максимальное потребление глицирризина не должно превышать 3,6 мг/кг/сут. Однако некоторые специалисты в США на основе анализа потребления солодки считают необходимым снизить максимальную суточную дозу глицирризина до 0,229 мг/кг/сут [13]. Для снижения частоты и выраженности «гормональных» нежелательных реакций лекарственных растений, указанных в табл. 1 (кроме сереноа, прутняка, пигеума и цимицифуги) и 2 представляется целесообразным ограничение продолжительности курса приема препаратов на основе этих лекарственных растений.

### Литература

1. Chadwick LR, Pauli GF, Farnsworth NR. *The pharmacology Humulus lupulus (hops) with an emphasis of properties. Phytomedicine* 2006; 13: 119–31.

2. Cos P, De Bruyne T, Apers S et al. *Phytoestrogens: recent developments. Planta Med* 2003; 69: 589–99.

3. Barnes J, Anderson L, Phillipson J. *Herbal medicines*, 2002.

4. *European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) monographs*, 2003.

5. Miligan SR, Kalita JC, Picock V. *Oestrogenic activity of the hop phytoestrogen 8-prenylnaringenin. Reproduction* 2002; 123: 235–42.

6. Zierau O, Morrissey C, Watson RW, Schwab P. *Anticandrogenic activity of the phytoestrogens naringenin, 6-(1,1-dimethylallyl) naringenin and 8-prenylnaringenin. Planta Med* 2003; 69: 856–8.

7. Isbrucker RA, Burdoek GA. *Risk and safety assesment on the consumption of Licorice root (Glycyrrhiza sb.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. Reg Toxicol Pharmacol* 2006; 46: 167–92.

8. Zanolli P, Zavatti M. *Pharmacognosic and pharmacological profile of Humulus lupulus. J Ethnopharmacol* 2008; 116: 383–96.

9. *PDR for Herbal Medicines*, 2004.

10. Takamura-Enya T, Isibara J, Tabara S, Goto S. *Analysis of estrogenic activity of foodstuffs and cigarette smoke condensates using a yeast estrogen screening method. Food Chem Toxicol* 2003; 41: 543–50.

11. Zanolli P, Zavatti M, Rivasi M, Benelli A. *Experimental evidence of the anaphrodisiac activity of Humulus lupulus in naive male rats. J Ethnopharmacol* 2009; 125: 36–40.

12. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H et al. *A first prospective, randomized, doubleblind, placebo controlled study on the use of standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. Maturitas* 2006; 54: 164–75.

13. Miligan SR, Kalita JC, Picock V. *Oestrogenic activity of the hop phytoestrogen in hops (Humulus lupulus) and beer. J Clin Endocrinol Metab* 1999; 83: 2249–52.

14. Schaefer O, Hiimpel M, Fritremer KH. *8-prenylnaringenin is a potent ER $\alpha$ -selective phytoestrogen present in hops and beer. J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 339–60.