**TÁC DỤNG KIỂU ESTROGEN TỪ DỊCH CHIẾT CAM THẢO ÂU *(Glycyrrhiza glabra)***

**Glabridin được chiết xuất từ rễ cây Cam thảo Âu** là một loại thần dược có tác dụng tốt cho người sử dụng, với một số đặc tính sinh học đa dạng như chống tia UV, hạ đường huyết chống viêm, chống nám và hoạt động kiểu Estrogen ... và có rất nhiều tác dụng khác tốt cho sức khỏe người sử dụng.

Hoạt động kiểu Estrogen:

Ngày càng có nhiều nhu cầu về các hợp chất tự nhiên giúp cải thiện sức khỏe phụ nữ bằng cách bắt chước những lợi ích quan trọng của Estrogen đối với cơ thể ví dụ như đối với xương và hệ tim mạch làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch tác dụng bảo vệ chống lại chứng xơ vữa động mạch vành nhưng tránh những tác động có hại của nó đối với vú và tử cung. Gần đây, kết quả chính từ thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên của Women’s Health Initiative (WHI) đã được công bố kết luận rằng nguy cơ sức khỏe tổng thể vượt quá lợi ích từ việc sử dụng kết hợp Estrogen và Progestin trong trung bình 5 năm ở những phụ nữ Hoa Kỳ khỏe mạnh sau mãn kinh. Các đặc tính Estrogen của Glabridin, trong rễ Cam thảo, đã được thử nghiệm về sự tương đồng về cấu trúc và tính ưa béo của nó với Estradiol. Rễ cam thảo là một trong những nguồn phong phú nhất của một phân lớp duy nhất của họ flavonoid, isoflavans. Sự giống nhau về cấu trúc Glabridin và tính ưa béo của Estradiol khuyến khích chúng tôi điều tra phân lớp isoflavans như là những ứng cử viên có thể cho khả năng bắt chước Estrogen, qua đó cho ta thấy Glabridin là hợp chất có các hoạt động giống Estrogen. Một số đặc điểm chung đối với cấu trúc của Glabridin và Estradiol cả hai đều có một vòng thơm được thay thế bằng nhóm hydroxyl ở vị trí 4 (Glabridin) hoặc 3 (Estradiol), với ba vòng hợp nhất khác có hình dạng phenanthren. Cả hai phân tử đều tương đối ưa béo, chứa nhóm hydroxyl thứ hai.

Mối quan hệ Cấu trúc-Hoạt động của Glabridin và Estrogen ảnh hưởng của những thay đổi đối với cấu trúc của Glabridin đối với các hoạt động giống như Estrogen của nó đã được nghiên cứu. Các đặc tính liên kết và tăng sinh của các dẫn xuất Glabridin tự nhiên và bán tổng hợp đã được thử nghiệm. Cấu trúc của 4'-O-MG tương tự như của glabridin, với một hydroxyl ở vị trí 4 'bị chặn với một nhóm metyl, để lại nhóm hydroxyl thứ hai ở vị trí 2' tự do. Cả 2′- **O** -MG và 2 ′, 4′- **O** -MG đều là sản phẩm bán tổng hợp, được tổng hợp từ Glabridin, một với hydroxyl ở vị trí 2 ′ bị chặn và ở vị trí 4 tự do và cái kia với cả hai nhóm hydroxyl bị chặn. Sử dụng các dẫn xuất này, ảnh hưởng của các nhóm hydroxyl của Glabridin đã được kiểm tra. Sự gắn kết của một nồng độ duy nhất (0,1 n**m** ) của Estradiol được gắn nhãn phóng xạ với ER(Extended release) trong các tế bào ung thư vú ở người còn nguyên vẹn.Các nghiên cứu cạnh tranh được thực hiện bằng cách sử dụng chiết xuất của tế bào T47D (ER +).Ái lực liên kết của 2′- **O** -MG và 4′- **O** -MG với ER thấp hơn ∼10 lần so với glabridin. 2 ′, 4 ′- **O**-MG, với cả hai nhóm hydroxyl bị chặn, không liên kết với ER của con người. Những kết quả này chỉ ra rằng cả hai nhóm hydroxyl đều đóng góp vào khả năng liên kết và khi cả hai bị chặn, liên kết với ER của con người giảm đi đáng kể.

Tác động của việc tăng nồng độ của các dẫn xuất Glabridin lên sự phát triển của tế bào được so sánh với tác dụng của Glabridin. Sự phát triển của tế bào đã tăng gấp ba lần nhờ 10 μm Glabridin, nhưng 10 μm 4′-O-MG và 50 μm2′- O -MG không hiệu quả, chỉ làm tăng 50% tốc độ tăng trưởng. Không có tác động lên sự tăng sinh tế bào được quan sát bởi 2 ′, 4′- O -MG. Glabridin ở 25 μ m ức chế rõ rệt sự phát triển, trong khi 2'-O -MG và 4'-O -MG ức chế sự phát triển của tế bào ung thư vú ở người chỉ ở ∼100μm

Hoạt động chọn lọc mô của Glabridin trong Vivo. Tiêm estradiol(5 μg) hoặc Glabridin (2,5, 25, 200, và 250μ g) vào chuột cái trước tuổi dậy thì làm tăng đáng kể hoạt động trong tử cung chuột, sụn biểu mô, xương bao hàm và các mô tim mạch, đo được sau 24 giờ (bảng 3.1). Hoạt động của CK được biết là được gây ra bởi các Estrogen in vivo. Kết quả của chúng tôi cho thấy estradiol, ở mức 5 μg / con chuột, kích thích hoạt động của CK ở mức tương tự như Glabridin ở mức 2,5 μg / con ở động mạch chủ và động mạch chủ và ở mức 25 μg / con ở tử cung và tâm thất trái. Glabridin có tác dụng yếu hơn trên sự kích thích hoạt động CK ở tâm thất trái (1,43 ± 0,13 thực nghiệm/đối chứng) so với Estradiol (3,36 ± 0,7 E / C), có thể do tính đặc hiệu của mô. Glabridin (200 μg / con) và Estradiol (5 μg / con) làm tăng trọng lượng ướt tử cung lên lần lượt là 78,6 ± 19 và 90,5 ± 19 mg so với 57,8 ± 5 mg ở đối chứng (Bảng3.2)



Hình 1.1: Glabridin cảm ứng hoạt đông của creatine kinase trong các mô chuột khác nhau



Hình 1.2: Trọng lượng tử cung ở chuột cái.

Để xác nhận thêm rằng Glabridin là một phytoestrogen hoạt động thông qua cơ chế ER, chúng tôi đã đánh giá in vivo sự kích thích hoạt động của CK trong các mô đáp ứng với Estrogen. Hoạt động cụ thể này, như một dấu hiệu phản ứng nhanh và nhạy cảm sau thụ thể, được sử dụng trong các tế bào chứa ER khác, chẳng hạn như tế bào xương, có chứa nồng độ thấp các thụ thể hormone steroid . Isoenzyme loại não của CK, thành phần chính của protein do Estrogen tạo ra trong tử cung chuột, là một phần của hệ thống đệm năng lượng tái tạo ATP từ ADP và là một dấu hiệu hữu ích cho hoạt động của steroid và các chất tương tự của chúng. Kết quả của chúng tôi đã chứng minh rằng việc sử dụng 25 μg / chuột Glabridin đã làm tăng gấp đôi hoạt tính CK trong các mô xương và tim mạch. Những kết quả này không chỉ xác nhận rằng Glabridin hoạt động thông qua ER mà còn cho thấy rằng nó có khả năng bắt chước các hoạt động có lợi của Estrogen trong các mô xương và tim mạch.

Nghiên cứu này lần đầu tiên chứng minh rằng isoflavan Glabridin là một phytoestrogen mới. Nó liên kết với ER của người và CK hoạt hóa trong các mô đáp ứng với Estrogen in vivo. Kết quả cũng tiết lộ rằng Glabridin ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư vú độc lập với ER.. Điều này cho thấy isoflavans có thể đóng vai trò như chất chủ vận Estrogen tự nhiên trong việc ngăn ngừa các triệu chứng và bệnh liên quan đến sự thiếu hụt Estrogen. Trong số các thành phần của cam thảo được phân lập và thử nghiệm, phytoestrogen hoạt động mạnh nhất là Glabridin. Một số đặc điểm chung cho cấu trúc của Glabridin và Estradiol Cả hai đều có vòng thơm được thay thế bằng nhóm hydroxyl ở vị trí para (Glabridin) hoặc vị trí 3 (Estradiol), với ba vòng hợp nhất bổ sung có hình dạng phenanthrenic. Cả hai đều tương đối ưa béo, chứa nhóm hydroxyl thứ hai . Qua đó cho ta thấy sự tương đồng về cấu trúc cũng như tác dụng của Glabridin và Estrogen. Glabridin được ứng dụng vào điều trị các bệnh xương khớp và tim mạch.... cho phụ trước và sau mãn kinh, có tác dụng hỗ trợ chống lại những thay đổi trong cơ thể hoạt động như Estrogen.

**Tài liệu tham khảo**

1. Simmler, C., Pauli, G. F., & Chen, S. N. (2013). Phytochemistry and biological properties of glabridin. Fitoterapia, 90, 160-184.).
2. Chen, J., Fang, Q., Liu, S., Yang, G., & Gao, Y. (2017). Influences of several factors on the photolysis of glabridin under UV irradiation. Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 339, 12-18.
3. Yokota, T., Nishio, H., Kubota, Y., & Mizoguchi, M. (1998). The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. Pigment cell research, 11(6), 355-361.
4. D'Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A., & Scott, T. (2013). UV radiation and the skin. International journal of molecular sciences, 14(6), 12222-12248..
5. Wu, F., Jin, Z., & Jin, J. (2013). Hypoglycemic effects of glabridin, a polyphenolic flavonoid from licorice, in an animal model of diabetes mellitus. Molecular medicine reports, 7(4), 1278-1282.
6. Nakagawa, K., Kishida, H., Arai, N., Nishiyama, T., & Mae, T. (2004). Licorice flavonoids suppress abdominal fat accumulation and increase in blood glucose level in obese diabetic KK-Ay mice. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 27(11), 1775-1778.
7. Nopparat, J., Khimmaktong, W., Sanpradit, P., & Kongnual, R. (2018). Ameliorative effects of glabridin on the structure and function of pancreas in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Medicinal Plants Research, 12(18), 228-239.
8. Tamir, S., Eizenberg, M., Somjen, D., Stern, N., Shelach, R., Kaye, A., & Vaya, J. (2000). Estrogenic and antiproliferative properties of glabridin from licorice in human breast cancer cells. Cancer research, 60(20), 5704-5709.
9. Somjen, D., Knoll, E., Vaya, J., Stern, N., & Tamir, S. (2004). Estrogen-like activity of licorice root constituents: glabridin and glabrene, in vascular tissues in vitro and in vivo. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 91(3), 147-155.

*NGƯỜI DUYỆT: ThS Nguyễn Công Kính
Ngày duyệt: 17/05/2021*