

A BRIEF OVERVIEW OF THE PHYTOESTROGENS AND THEIR IMPLICATIONS FOR HUMAN HEALTH

Adelina Iuliana INULESCU*, Nicoleta IANOVICI

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology, Environmental Biology and Biomonitoring Research Center

*Corresponding author e-mail: adelina.inulescu99@e-uvv.ro

Received 1 July 2023; accepted 28 December 2025

ABSTRACT

This minireview provides an overview of phytoestrogens, plant compounds with a chemical structure and functionality similar to mammalian estrogen and its metabolites, that are synthesized as a protective mechanism against stress and pathogens. They are classified into flavonoids (isoflavonoids, prenylflavonoids and coumestans) and non-flavonoids (lignans and stilbenes), detailing their main sources. The bioavailability and complex metabolism of phytoestrogens are explored, highlighting the essential role of the gut microbiota in their transformation into bioactive compounds. Although initial absorption is limited, enzymatic processes and enterohepatic circulation allow these molecules to influence health through mechanisms similar to endogenous estrogen. Another aspect concerns epigenetic modulation, suggesting that phytoestrogens can regulate gene expression and provide protection against chronic diseases. The bidirectional interaction between diet and the gut microbiome is emphasized. Despite the potential benefits, it is noted that individual metabolic heterogeneity makes the results of clinical trials still contrasting. The widespread presence of phytoestrogens in foods is detailed, while also highlighting major regional variations in consumption between Western and Asian diets. Although they may have antioxidant and anti-inflammatory effects, high concentrations of phytoestrogens may act as endocrine disruptors under certain conditions. Their efficacy is critically influenced by food preparation methods and individual genetic differences in consumers. Finally, the need to better understand the balance between the therapeutic benefits and possible adverse effects of these natural compounds is emphasized.

KEYWORDS: phytoestrogens, gut microbiota, epigenetic modulation, diet

1. Aspecte generale privind clasele de fitoestrogeni
2. Biodisponibilitatea și biotransformarea fitoestrogenilor din alimente
3. Fitoestrogenii și modularea epigenetică
4. Fitoestrogenii și modelele alimentare

În ultimele decenii, cercetările privind efectele benefice sau adverse ale fitoestrogenilor prezenți în alimentația umană s-au intensificat (Steck &

Murphy, 2020; Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Fitoestrogenii se găsesc într-o mare varietate de alimente: produse pe bază de soia, fructe, legume și produse lactate (Krizova si colab., 2019). O listă uriașă de beneficii pentru sănătate este atribuită fitoestrogenilor: risc redus de osteoporoză, cancer mamar și prostată, boli cardiovasculare, tulburări ale creierului, precum și diminuarea simptomelor menopauzei (Koudoufio si colab., 2020).

Pe baza efectelor lor benefice prezumtive asupra sănătății umane, cantitatea de fitoestrogeni consumate în dieta zilnică a crescut considerabil la nivel mondial în ultimii ani (Zamora-Ros si colab., 2016; Chen și colab, 2023). Un stil de viață cu dietă vegetariană sau vegană poate crește cu ușurință aportul de fitoestrogeni la niveluri egale sau superioare nivelurilor asiatice (Clarke și colab, 2003; Espino-Rosales și colab, 2025).

În prezent, o multitudine de suplimente alimentare botanice pe bază de fitoestrogeni au apărut în piață, iar consumul acestora a atins cote ridicate, mai ales în rândul femeilor. Extractele de plante cu activități estrogenice pentru ameliorarea simptomelor menopauzei includ *Glycine max* (soia), *Trifolium pratense* (trifoi roșu), *Humulus lupulus* (hamei), *Glycyrrhiza sp* (lemn dulce), *Pueraria lobata* (kudzu), *Rheum raphaniticum* (rubarbă), *Vitex agnus-castus* (agul negru), *Epimedium sp* (herba Epimedii), *Linum usitatissimum* (semințe de in), și *Medicago sativa* (lucerna). Unele dintre aceste plante estrogenice s-au dovedit, așa cum arătam mai sus, a avea efecte protectoare împotriva osteoporozei sau efecte de prevenire a cancerului de sân, legat de căi hormonale, chimice, inflamatorii și/sau epigenetice. Deși plantele sunt percepute ca remedii naturale sigure, este important ca femeile și furnizorii de servicii medicale să realizeze că acestea nu au fost testate riguros pentru potențiale efecte toxice și/sau interacțiuni medicamente/plante. Înțelegerea mecanismului de acțiune al acestor suplimente alimentare va duce în cele din urmă la produse botanice standardizate cu eficacitate, siguranță și proprietăți chemopreventive mai mari (Dietz și colab, 2016; Florescu și colab, 2021).

Astfel, există o nevoie tot mai mare de date științifice relevante cu privire la impactul acestora asupra sănătății umane (Kumar Verma și colab, 2024). Este important să cunoaștem conținutul de fitoestrogeni din dieta umană și modul în care fitoestrogenii și metaboliții lor pot influența procesele biologice din corpul uman. Fitoestrogenii pot exercita activități antioxidante, antiinflamatorii și tumorale benefice dar pot acționa și ca perturbatori endocrini. Prin urmare este necesară cunoașterea posibilelor efecte adverse induse de cantitatea ingerată (Wang și colab, 2021).

1. Aspecte generale privind clasele de fitoestrogeni

Fitoestrogenii sunt sintetizați în plante ca metaboliți secundari în condițiile de cultivare de stres și radiații UV și ca răspuns la atacul agenților

patogeni (Alexan & Ianovici, 2018; Ianovici & Iovan-Dan, 2023). Fitoestrogenii pot fi considerați substanțe potențial dedicate interacțiunii plantă-prădător (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Au proprietăți antibacteriene, antifungice, antivirale și antioxidante în plante (Vuorelaa și colab, 2004). Cantitățile de fitoestrogeni produse de o plantă se măresc semnificativ în condiții extreme de creștere și prin creșterea plantei într-un mediu organic (Bourgauud și colab, 2001; Brandt și colab, 2001). În general, o plantă conține adesea mai mult de o clasă de fitoestrogeni. De exemplu, boabele de soia sunt bogate în izoflavone, în timp ce mugurii de soia sunt o sursă puternică de coumestrol (Murkies și colab, 1998). În ceea ce privește structura chimică, fitoestrogenii sunt polifenoli nesteroidieni având câteva caracteristici comune cu estradiolul. Condiția prealabilă structurală pentru ca molecula de fitoestrogen să se lege de receptorul de estrogen este prezența inelelor fenolice și a unei perechi de grupări hidroxil separate la o distanță similară, ca în cazul moleculei de estradiol (Miksicek și colab, 1995).

Tabel 1. Plante bogate în fitoestrogeni (adaptat după Kumar Verma și colab, 2024)

Specia	Fitoestrogeni prezenți
<i>Medicago sativa</i> L.	Coumestani (e.g., medicagol)
<i>Prunus armeniaca</i> L.	Coumarine (e.g., bergapten)
<i>Hordeum vulgare</i> L.	Lignani (e.g., matairesinol)
<i>Actaea racemosa</i> L.	Triterpene glicoside (e.g., cimicifugoside, actein)
<i>Fagopyrum esculentum</i> Moench)	Lignani (e.g., secoisolariciresinol)
<i>Brassica oleracea</i> var. <i>acephala</i> var. <i>capitata</i> L.	Isoflavonei (e.g., coumestrol)
<i>Cicer arietinum</i> L.	Isoflavonei (e.g., genistein, daidzein)
<i>Coffea arabica</i> L.	Lignani (e.g., pinoresinol)
<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels.	Coumarine (e.g., ligustilide)
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Coumarine (e.g., bergapten)
<i>Linum usitatissimum</i> L.	Lignani (e.g., secoisolariciresinol diglucoside, matairesinol)
<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Isoflavone (e.g., pratensein)
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Isoflavone (e.g., catechine)
<i>Humulus lupulus</i> L.	Flavonoide (e.g., xanthohumol)
<i>Brassica oleracea</i> var. <i>acephala</i>	Isoflavonee (e.g., coumestrol)
<i>Lens culinaris</i> Medik.	Isoflavonee (e.g., biochanin A)
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Isoflavani (e.g., glabridin)
<i>Phaseolus lunatus</i> L.	Isoflavone (e.g., diosmetin)
<i>Lupinus</i> spp.	Isoflavone (e.g., lupinifolin)
<i>Vigna radiata</i> (L.) R. Wilczek	Isoflavone (e.g., formononetin)
<i>Avena sativa</i> L.	Lignani (e.g., enterolactone)
<i>Pueraria lobata</i> (Willd.)	Isoflavone (e.g., puerarin, daidzein)
<i>Cucurbita pepo</i>	Lignani (e.g., lariciresinol, medioresinol)
<i>Trifolium pratense</i> L.	Isoflavone (e.g., formononetin, biochanin A)
<i>Vitis vinifera</i> L.	Lignani (e.g., pinoresinol)
<i>Salvia officinalis</i> L.	Flavonoide (e.g., apigenin and luteolin)
<i>Sesamum indicum</i> L.	Lignani (e.g., sesamin and sesamol)
<i>Sesbania grandiflora</i> (L.) Poir.	Isoflavonee (e.g., genistein, daidzein)
<i>Glycine max</i> L.	Isoflavonee (e.g., genistein, daidzein, glycitein)
<i>Helianthus annuus</i> L.	Lignani (e.g., lariciresinol)

Fitoestrogenii au fost clasificați inițial în flavonoide și non-flavonoide.

- Flavonoidele constau dintr-un schelet cu cincisprezece atomi de carbon organizat în două inele benzenice legate printr-o structură piramidală heterociclică. Scheletul flavonoid de bază poate avea numeroși substituenți, inclusiv grupări hidroxil. Majoritatea flavonoidelor din plante au molecule de zahăr atașate de agliconii lor, deci există în principal ca glicozide. Subclasificarea ulterioară a flavonoidelor în izoflavone, cumestane și prenilflavonoide se bazează pe diferențele structurale în legătura dintre inelele B și C, precum și pe gradele de saturație, oxidare și hidroxilare ale inelului C (Crozier și colab, 2009).
- Structura fitoestrogenului non-flavonoid constă din acizi fenolici, fie în conformații C6-C1 (acid benzoic), fie C6-C3 (acid cinamic) și sunt reprezentate în principal de lignani și stilbeni (Crozier și colab, 2009).
 - a. **Izoflavonele.** Sunt principalul subgrup de flavonoide din plante care se găsesc în familia Fabaceae: *Glycine max*, *Trifolium pratense*, *Medicago sativa* și specii de *Genista* (Thompson și colab., 2006). Izoflavonele se găsesc adesea în plante sub formă de glicozide (genistină, daidzină și glicitină) și într-o cantitate mai mică sub formă de agliconi (genisteină, daidzeină, gliciteină) sau sub formă de agliconi derivați 4' metilați (biocanina A și formononetina) (Crozier și colab, 2009). În alimentația umană, principala sursă de izoflavone sunt soia și produsele derivate din soia, dar cantități mici de izoflavone se găsesc și în năut, fasole, fructe, legume și nuci (Bustamante-Rangel și colab, 2018). În țările occidentale, laptele de vacă și produsele lactate conțin cantități semnificative de izoflavone. Sunt considerate o alternativă naturală pentru tratamentul afecțiunilor legate de scăderea estrogenului în timpul menopauzei, a bolilor cardiovasculare și a altor tulburări hormonale. Contaminarea unei tulpini de soia cu ciuperca *Diaporthe phaseolorum f. sp. meridionalis* a indus acumularea de izoflavone (genisteină și daidzeină), pterocarpane (gliceoline) și flavone (apigenină și luteolină) (Modolo și colab, 2002). Conform unor cercetători, izoflavonele joacă și rol de fitoalexine, prevenind atacurile insectelor în combinație cu rezistența la UV a plantei (Ianovici, 2010a; Zavala și colab, 2015; Ciobanu & Ianovici, 2018).
 - b. **Prenilflavonoide.** Structura prenilflavonoidelor conține un schelet de flavonoid care are atașat la un lanț prenil lipofil (Stevens & Page, 2004). Ele sunt considerate a fi mai active biologic decât flavonoidele corespunzătoare. Prenilflavonoidele au o distribuție îngustă în plante din mai multe familii: Fabaceae (*Glycyrrhiza glabra*), Berberidaceae (*Epimedium brevicornum*), Cannabaceae (*Humulus lupulus*), Rutaceae și Moraceae (Yazaki și colab, 2009). Prenilflavonoidele cele mai studiate sunt cele găsite în *Humulus lupulus*, principala materie primă pentru producerea berii. Prenilflavonoidele reprezentative ale hameiului sunt xantohumol (XN);

izoxanthohumol (IX), care este produs în timpul procesului de fabricare a berii din XN; 6-prenilnaringenină (6-PN); și 8-prenilnaringenină (8-PN) (Stevens & Page, 2004). Alte prenilflavonoide care au trezit interes în ultimii ani sunt icariina, un flavonol glicozid prenilat prezent în *Herba epimedii*, care a fost folosit de secole în medicina tradițională chineză (Xu și colab, 2017) și glabridină, care este considerată un compus specific speciei *Glycyrrhiza glabra* (în rădăcini uscate) (Tamir și colab, 2000). Deoarece hameiul este utilizat în producția de bere, berea reprezintă principala sursă de prenilflavonoide dietetice, IX fiind principalul prenilflavonoid din hamei prezent în dieta umană până la 3,44 mg/L. Extractele de hamei sunt folosite în medicina tradițională ca remediu antifungic și antibacterian, pentru a trata insomnia sau durerile de stomac. Recent, fitoestrogenii hameiului au câștigat un interes tot mai mare datorită activităților lor biologice mai puternice în comparație cu izoflavonele (Lin și colab, 2019). Similar tuturor celorlalți fitoestrogeni, prenilflavonoidele exercită și activități antioxidante și antitumorale, cu un potențial mai mare decât izoflavonele sau precursorii lor (Mukai și colab, 2018).

c. **Coumestanii.** Se găsesc în principal în familia Fabaceae, incluzând *Medicago sativa*, *Trifolium pratense*, *Trifolium repens* și *Glycine max* (Murkies și colab, 1998). Cel mai documentat coumestan este coumestrolul. Coumestrolul este asemănător cu structura estradiolului. În mod interesant, coumestrolul poate fi produs în plante din daidzeină, în condiții de stres, cum ar fi germinația, infecția fungică sau provocatorii chimici (Simons și colab., 2011). Alți coumestani prezenți în alimente sau plante medicinale sunt 4-metoxicoumestrolul, repensolul, wedelolactona și derivații acestora (Nehybova și colab, 2014). Wedelolactona a fost utilizată pe scară largă în medicina tradițională din America de Sud ca antivenin de șarpe (Sarveswaran și colab, 2012). În medicina tradițională chineză, coumestanele sunt folosite pentru a trata șocul septic, iar în medicina indiană ayurvedică ca tratament pentru bolile hepatice, tulburările de piele și infecțiile virale (Chung și colab, 2017). Coumestrolul este considerat cel mai puternic fitoestrogen cu o afinitate pentru receptorii de estrogeni de la mamifere de numai 10-20 de ori mai mică decât 17 β -estradiol. În plus, activitatea sa antioxidantă este considerabil mai mare decât genisteina și daidzeina (Jeon și colab, 2012). Coumestanele sunt mai puțin frecvente în dieta umană decât izoflavonele, dar sunt prezente în plantele alimentare, inclusiv în mazăre, fasole pinto, spanac, broccoli, varza de Bruxelles, soia. La lucernă, coumestrolul este produs ca răspuns la o infestare cu *Pseudopeziza medicaginis* sau cu *Stemphylium vesicarium*. La trifoiul alb concentrația sa crește atunci când ciuperca *Pythium ultimum* este inoculată. La trifoi și lucernă, se crede că joacă un rol în simbioza plantelor (micorizele

arbusculare și bacteriorizele) (Ianovici, 2010; Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023).

d. **Lignanii.** Au o răspândire largă în plante, fiind prezenți în peste 55 de familii de plante. Se găsesc în rădăcini, rizomi, fructe, tulpini, frunze și semințe, cele mai mari concentrații fiind întâlnite în semințele de in (Pan și colab., 2009). Biosinteza lor provine din metabolismul fenilalaninei cu producerea de monolignol, lignan și precursori de lignină (Weng & Chapple, 2012). Lignanii vegetali sunt sursa principală de fitoestrogeni dietetici din dieta occidentală (Rodriguez-Garcia și colab, 2019). Au o biodisponibilitate crescută în comparație cu resveratrolul (Liu și colab, 2020). Se știe că lignanii vegetali prezintă o gamă largă de funcții biologice, inclusiv activități estrogenice și cardioprotectoare slabe, precum și proprietăți antiestrogenice și anticancerigene (Senizza și colab, 2020). În general, lignanii de plante sunt considerați a fi precursori ai mai multor molecule bioactive, cunoscute sub numele de lignani de mamifere, enterolactonă (ENL) și enterodiol (END), care sunt produse de microbiota colonului.

e. **Stilbenii.** Sunt non-flavonoide care conțin două fragmente fenil conectate printr-o punte de etilenă care generează doi izomeri (cis și trans), izomerul trans fiind cel mai stabil și activ din punct de vedere biologic (Riviere și colab, 2012). Peste 400 de compuși stilbenici au fost identificați în plante. Un conținut ridicat de stilbeni a fost găsit la Gnetaceae, Pinaceae, Cyperaceae, Fabaceae, Moraceae, Dipterocarpaceae și Vitaceae (Teka și colab, 2022). Cei mai studiați stilbeni sunt cei monomerici: resveratrolul, pterostilbenul și piceatannolul. Acestea sunt prezente în mod natural în fructe, mai ales în struguri, fructe de pădure și alune (Rothwell și colab, 2013). În general, apariția stilbenilor în dieta umană este limitată, dar reprezintă o parte importantă a aportului de fitoestrogeni de către persoanele care consumă o dietă mediteraneană sau care beau vin în mod regulat. Stilbenii sunt cunoscute pentru proprietățile lor antibacteriene, antioxidante, antiinflamatorii, cardiovasculare și de neuroprotecție (Basu & Maier, 2018). Resveratrolul a fost în centrul studiilor științifice datorită potențialului său terapeutic în cancer, diabet, boli cardiovasculare și neurodegenerative, tulburări metabolice (Roy și colab, 2011). Resveratrolul poate acționa la fiecare nivel al mecanismelor epigenetice: metilarea ADN-ului, acetilarea și metilarea histonelor, remodelarea cromatinei și expresia ARN-ului necodant (Duke, 2022).

2. Biodisponibilitatea și biotransformarea fitoestrogenilor din alimente

În ultimii ani au fost dezvăluite noi perspective despre biodisponibilitatea și metabolismul fitoestrogenilor și a apărut o imagine mai complexă a activităților biologice ale fitoestrogenilor absorbiți și ale

metaboliților acestora. Fitoestrogenii pot fi activi la om ca molecule libere sau ca metaboliți ai tractului gastrointestinal (intestin), fiind capabili să interfereze cu semnalizarea estrogenului endogen și cu procesele celulare asociate (Peirotten și colab., 2020).

În general, factorii cheie care afectează biodisponibilitatea fitoestrogenilor sunt vârsta și sexul indivizilor, matricile alimentare, frecvența dozelor și proprietățile ADME (absorbție, distribuție tisulară, metabolism, excreție). Fiecare clasă de fitoestrogeni alimentari (de exemplu, izoflavone, cumestani, prenilflavonoide, lignani și stilbeni) are propriile sale particularități structurale, iar studiile privind biodisponibilitatea și metabolismul lor sunt încă departe de a fi finalizate. O heterogenitate importantă inter-și intra-populație a producției de metaboliți finali a fost observată în populația umană (Rafii, 2015).

Metabolismul lor este mediat atât de enzimele tisulare, cât și de microbiota intestinală, fie înainte de absorbție, fie în timpul circulației enterohepatice (Hu și colab, 2023). Doar un mic procent (5-10%) din fitoestrogenii ingerați poate ajunge în intestinul subțire și sunt disponibili pentru absorbție în enterocite și apoi intră în circulație sistemică către țesuturile țintă (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). O parte substanțială dintre ele suferă o metabolizare extinsă în ficat, intestinul subțire și gros, unde sunt transformați în metaboliți cu diferite structuri chimice și bioactivități. Efectele benefice ale fitoestrogenilor asupra sănătății umane sunt considerate acum a fi parțial influențate de metaboliții lor. În unele cazuri, acești metaboliți au activități biologice mai mari și uneori au impact diferit asupra țesuturilor vizate față de precursorii lor (Peirotten și colab., 2020).

Pe de o parte, compoziția microbiotei intestinale poate influența metabolismul fitoestrogenilor iar pe de altă parte, fitoestrogenii și metaboliții lor pot modula și remodela compoziția microbiană intestinală (Seyed și colab, 2020).

Comunitatea de microorganisme care populează intestinalele umane reprezintă microbiota, iar genomurile lor colective formează microbiomul care codifică un număr de gene cu mai mult de 100 de ori mai mare decât genomul uman (Gill și colab, 2006). Microbiomul a doi indivizi diferiți este foarte diferit în comparație cu variația lor genomică: identitatea genomului la om este de aproximativ 99,9% dar microbiomul intestinal poate fi identic doar 10-20% (Olson, 2008; Turnbaugh și colab, 2009). Compoziția dietei are un rol clar în profilul taxonomic și funcțional al microbiotei și, în consecință, influențează microbiomul. În plus, multe componente ale dietei sunt metabolizate de microbii intestinali comensali sau simbiotici în molecule bioactive care ar putea sprijini mecanismele celulare pentru prevenirea bolilor. Dovezile recente sugerează că microbiomul intestinal poate influența predispoziția la boli

cronice și are un rol clar în menținerea bunăstării indivizilor (Steck & Murphy, 2020). O dietă pe bază de plante poate induce dezvoltarea unor tulpini microbiene diverse și mai stabile, cu un impact favorabil asupra sănătății umane. Spre exemplu, fitoestrogenii și polifenolii vegetali, au crescut populația de *Bifidobacterium* și *Lactobacillus* în intestinele umane, ceea ce poate induce efecte anti-patogene și antiinflamatorii, împreună cu protecție cardiovasculară (Tomova și colab, 2019).

Rata de absorbție a fitoestrogenilor dietetici este determinată în primul rând de structura lor chimică și de factori precum dimensiunea moleculară și solubilitatea, gradul de glicozilare, hidroxilare, acilare și gradul de polimerizare (Clavel & Mapesa, 2013). În general, rata lor de absorbție este scăzută, semnalând un metabolism intens cu formarea de metaboliți de către microbiota intestinală sau de către enzimele din ficat. Majoritatea fitoestrogenilor ingerați sunt în forme glicozidice (de exemplu, izoflavone, lignani și stilbeni), iar primul pas al metabolismului lor este transformarea lor în agliconi corespunzători. Metabolizarea fitoestrogenilor dietetici la om urmează etapele de detoxifiere a medicamentelor, în două faze:

- Faza I constă în principal din reacții de oxidare și hidroxilare catalizate de enzime precum citocromul P450s și monooxigenazele care conțin flavină (Barnes și colab, 2011).
- Faza II constă în reacții de conjugare, rezultând metaboliți cu molecule polare mici atașate care facilitează excreția lor în urină sau bilă (Guengerich, 2003).

Majoritatea metaboliților de fază II sunt de obicei mai puțin activi sau complet inactivi decât metaboliții de fază I. Mai mult, agliconii liberi și o parte a metaboliților intestinali pot fi re-conjugați ulterior de enzimele de fază I și -II din enterocite și hepatocite pentru a crește solubilitatea acestora în fluidele corpului. Din acest motiv, există un procent mare de metaboliți conjugați în plasma umană. În cazul izoflavonelor, aproape 75% dintre acestea sunt conjugate glucuronide, aproximativ 24% sunt sulfatate și doar 1% sunt agliconi liberi. Odată intrat în sânge, fitoestrogenii și metaboliții lor pot ajunge la țesuturile țintă și apoi sunt excretați în urină sau bilă. Mai mult, metaboliții pot fi deconjugați de microbiotă pentru a elibera agliconii liberi, care sunt absorbiți de intestine, recirculați enterohepatic și în final sunt excretați în fecale (Barnes și colab, 2011). Tulpinile bacteriene din intestin sunt capabile să catalizeze o serie de reacții care joacă roluri cheie în metabolismul fitoestrogenilor: hidroliza legăturilor esterificate și conjugate, glicozilare, demetilare, dehidroxilare, dehidrogenare și reducere (Gaya și colab, 2016; Ionescu și colab, 2021).

3. Fitoestrogenii și modularea epigenetică

De multe decenii, studiile epidemiologice au încercat să găsească asocieri între componentele dietei și riscurile de îmbolnăvire. Cu toate acestea, factori multipli, cum ar fi variațiile tiparelor zilnice de consum ale indivizilor, rezultatele bazate pe analize empirice pe seturi predeterminate de componente alimentare și genetica umană și heterogenitatea metabolismului au condus la rezultate inconsecvente. În ciuda dovezilor preclinice puternice, asocierea fitoestrogenilor din dietă cu riscurile de boli umane nu a fost încă demonstrată clar (Steck & Murphy, 2020).

În ultimii ani, dovezile evidențiază rolul compușilor bioactivi alimentari în modificarea epigenomului prin implicarea directă sau indirectă în mecanisme epigenetice care controlează expresia genelor (Hardy și colab, 2011). Mecanismele epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului, modificările post-tranlaționale ale histonelor, remodelarea cromatinei și exprimarea ARN-urilor necodificatoare, reprezintă legătura dintre genotip și fenotip. Fiecare mecanism epigenetic este reversibil și este controlat de clase specifice de proteine care atașează, dislocă sau mențin grupuri chimice specifice care pot semnaliza inițierea sau inhibarea transcripției genelor (Gibney & Nolan, 2010). Când acest circuit este întrerupt, funcțiile fiziologice normale sunt afectate, ducând la carcinogeneză sau la apariția altor boli cronice (Sharma și colab, 2010). Epigenomul este o rețea dinamică care suferă modificări continue în spațiu și timp, stimulate de factori interni și externi (Bernstein și colab, 2007). Factorii de mediu, inclusiv dieta, pot remodela epigenomul în timpul vieții, de la stadiul embrionar până la îmbătrânire, într-un mod benefic sau dăunător (Ivanovici & Dîrnu, 2023). Multe componente ale dietei prezintă mai multe activități biologice, inclusiv proprietăți antioxidante, antiinflamatorii și anticancerigene, care ar putea juca un rol semnificativ în prevenirea bolilor cronice. Dovezile științifice sugerează că consumul de fitochimicalele alimentare poate menține epigenomul la parametri normali care susțin un fenotip sănătos și, de asemenea, poate inversa expresia anormală a genelor (Hardy & Tollefsbol, 2011; Pop și colab, 2019; Casari și colab, 2025).

Mecanismele care stau la baza efectelor antioxidante și antiinflamatorii ale fitoestrogenilor sunt încă investigate (Cady și colab, 2020), dar dovezile științifice din ultimii ani au interconectat aceste proprietăți cu capacitatea potențială a fitoestrogenilor de a acționa ca modulatori epigenetici (Rietjens și colab, 2017). Mecanismele epigenetice controlează expresia genelor, iar prin modularea unui mecanism, fitoestrogenii pot acționa asupra mai multor gene și astfel pot influența căile de semnalizare și procesele celulare complexe (Shannar și colab, 2022).

4. Fitoestrogenii și modelele alimentare

Asocierea dintre modelele alimentare și prevenirea bolilor se datorează probabil efectelor biologice (fie sinergice, fie cumulative) ale diferitelor componente din dietă (Almășan și colab, 2021; Ionescu & Ianovici, 2025). Un număr de procese biologice interconectate, cum ar fi inflamația sau funcția imună, profilurile microbiomului și metaboliților, mecanismele epigenetice, stresul oxidativ și răspunsurile metabolice și hormonale, au fost raportate a fi modulate de constituenții specifici ai dietei (Lorenzo și colab, 2022). Impactul tiparelor alimentare asupra acestor mecanisme biologice este caracterizat incipient, iar dovezile acumulate sugerează că nutrienții bioactivi le pot modula și, în consecință, pot influența sănătatea umană (Steck & Murphy, 2020).

Fiecare clasă de fitoestrogeni poate fi transformată de microbiota intestinală generând metaboliți bioactivi, iar unii dintre ei vor exercita activități biologice diferite sau mai puternice decât precursorii lor (Sarfraz și colab, 2020). În ceea ce privește capacitatea estrogenică a fitoestrogenilor ingerați, bioconversia lor poate crește potența estrogenică de până la zeci sau sute de ori. În mod regulat, dieta umană conține doar cantități mici de prenilflavonoide, dar microbiota intestinală poate transforma o cantitate de 4 mg/L de IX (din bere) în 8-PN, rezultând o expunere de aproximativ 100 de ori mai mare la metaboliții estrogenici. O dietă bogată în lignani poate expune indivizii de până la 75 de ori la metaboliți mai bioactivi ca enterolignani, cu activitate estrogenică potențială (Bolca și colab, 2009). S-a raportat că ingestia a 13,5 g de semințe de in pe zi, timp de 6 săptămâni, conduce la concentrații micromolare ale conjugatilor ENL și END în plasma umană, fiind de până la 1000-10.000 de ori mai mari decât nivelul plasmatic al estrogenilor endogeni circulanți (Landete și colab, 2016). Deși fitoestrogenii acționează ca estrogeni mai slabi sau compuși antiestrogenici, concentrațiile lor plasmatice pot fi de trei ori mai mari decât estradiolul endogen după consumul zilnic a două mese pe bază de produse din soia (van der Velpen și colab, 2014). În acest caz, fitoestrogenii din alimente pot acționa mai probabil ca agenți de perturbare a sistemului endocrin, inducând efecte negative asupra sănătății umane.

Recent, Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară a indicat că aportul de izoflavone de 35-150 mg/zi este sigur și că nu există nicio îngrijorare cu privire la posibilele efecte adverse la femeile aflate în peri și post-menopauză. Mai mult, noi rapoarte au concluzionat că consumul de fitoestrogeni și corelarea acestuia cu metaboliții circulanți nu sunt fiabile din cauza variabilităților interindividuale mari ale compoziției microbiotei și polimorfismului genetic al enzimelor de fază I și II (Peirotten și colab, 2020).

Peste 300 de fitoestrogeni au fost detectați într-o gamă largă de leguminoase, legume, fructe de pădure, cereale, nuci, băuturi alcoolice și

nealcoolice, precum și în produsele alimentare procesate sau lactate (Frankenfeld, 2011). Conținutul de fitoestrogeni din alimentele crude variază substanțial, fiind de obicei de câteva micrograme la 100 g. Uneori poate atinge sute de miligrame la 100 g. Variația se datorează în primul rând diferitelor metode utilizate pentru cuantificarea fiecărei clase de fitoestrogeni. Plantele produc fitoestrogeni în cantități variabile, în funcție de condițiile de stres și de soiuri (Vuorelaa și colab, 2004). Pe de altă parte, datele cu privire la conținutul de cumestani, prenilflavonoide și stilbeni din alimentele crude sau procesate sunt încă destul de limitate (Dai și colab, 2024).

O sursă de hrană poate conține mai multe clase de fitoestrogeni. Soia întreagă poate conține cantități mari de izoflavone, împreună cu cumestani și lignani. Semintele de in și susan au cea mai mare concentrație de lignani, în principal SDG și sesamină, dar și izoflavone și urme de cumestan (Kuhnle și colab, 2008). S-au găsit cantități relativ mari de fitoestrogeni în produsele lactate, în principal metaboliti ai microbiotei, cum ar fi S-equol și ENL, de la bovine hrănite cu trifoi roșu și furaje bogate în lignani (Clavel & Mapesa, 2013). La hrănirea vitelor cu trifoi roșu, nivelul de S-equol din lapte poate varia între 15 și 650 g/L. S-au identificat cantități mai mari de S-equol în laptele organic în comparație cu laptele produs convențional (Frankenfeld, 2011).

Un studiu european a descris aportul de fitoestrogeni și sursele de hrană, evidențiind variabilitatea acestora în dieta europeană ca fiind în funcție de regiuni și de caracteristicile stilului de viață (Zamora-Ros și colab, 2012).

- În dieta mediteraneană, fitoestrogenii alimentari principali au fost lignanii (58,1–67,3%), izoflavonele (30,4–37,9%), cumestanii (1,5– 3,3%), enterolactona (0,7–37,9%) (Zamora-Ros și colab, 2012).
- În Europa, SUA și Canada, consumul de fitoestrogeni provine în principal din ceai, cafea, vin, fructe și legume cu o medie de 2 mg/zi (Espino-Rosales și colab, 2025).
- La populațiile asiatice, izoflavonele din alimente pe bază de soia și lignanii din ceaiul verde sunt principala sursă de fitoestrogeni, cu un aport zilnic de 16-70 mg/ zi, uneori 120 mg/zi (Bernatoniene și colab, 2021).

Matricile alimentare au o influență puternică asupra absorbției fitoestrogenilor. Ele sunt prezente mai ales în forme glicozidice în alimentele crude, deci sunt mai puțin absorbite la om (Setchell și colab, 2014). Consumatorii cu dietă occidentală mănâncă produse din soia nefermentate (laptele de soia și tofu), care conțin în principal izoflavone glicozidice. În dieta tradițională asiatică predomină produsele din soia fermentată cu conținut ridicat de agliconi, care sunt absorbite rapid (Forslund & Andersson, 2017). Mai mult decât atât, simpla preparare a alimentelor poate distruge structurile chimice ale fitoestrogenilor și, în consecință, le poate altera activitatea

biologică. Pentru lignani, o temperatură ridicată de prăjire a provocat degradarea structurilor agliconi și glicozidice ale semințelor de secară și susan. Pentru a conserva conținutul nutrițional al lignanilor în timpul procesării alimentelor, trebuie luate în considerare mai multe aspecte: structurile chimice ale acestora, conținutul de apă și temperaturile aplicate (Gerstenmeyer și colab, 2013). Dacă amestecurile de fitoestrogeni prezenți în mesele zilnice în doze relevante se pot sinergiza sau antagoniza cu estrogenii endogeni este încă în dezbatere (Țăpîrdea & Ianovici, 2024). Rolul important al microbiotei intestinale în ceea ce privește biodisponibilitatea și bioactivitatea fitoestrogenilor tocmai a început să fie descifrat (Cady și colab, 2020).

Tabel 2. Surse alimentare de fitoestrogeni (adaptat după Ionescu și colab, 2021)

Sursă	Izoflavone	Coumestani	Prenilflavonoide	Lignani	Stilbene	Total	Referințe
Legume							
Muguri de lucernă	0.39–5.507	0.0025–0.105	0.045	0.02–0.0448	N/D	0.458–5.702	Forslund și colab., 2017
Brocoli	0.044–0.134	N/D	N/D	0.787–130.01	N/D	0.831–130.14	Forslund și colab., 2017
Varză de Bruxelles	N/D	0.04	N/D	50.36–72.36	N/D	50.40–72.40	Kuhnle și colab., 2008
Varză	0.0031	N/D	N/D	0.03–78.31	N/D	0.033–78.31	Forslund și colab., 2017
Morcov	0.0052–0.0066	0.001–0.0014	N/D	0.006–7.66	N/D	0.012–7.67	Rothwell și colab., 2013
Conopidă	2.3–6.7	0.8–1.8	N/D	25.2–145.1	N/D	28.30–153.60	Rothwell și colab., 2013
Fasole verde	0.04–0.718	N/D	N/D	0.065–23.07	N/D	0.105–23.79	Rothwell și colab., 2013
Varză murată	N/D	N/D	N/D	18.3–31.6	N/D	18.3–31.6	Rothwell și colab., 2013
Fructe							
Mere	0.0009–0.067	0.0011	N/D	0.0012–0.1	0.0395–0.0956	0.0427–0.2637	Forslund și colab., 2017
Caise	0.0070	N/D	N/D	0.22–42.97	N/D	0.227–42.977	Forslund și colab., 2017
Caise uscate	0.0390	0.0042	N/D	0.4	N/D	0.443	Forslund și colab., 2017
Nuci de cocos	0.02–44.107	N/D	N/D	0.023–0.032	N/D	0.043–44.139	Rothwell și colab., 2013
Struguri	0.0350	N/D	N/D	0.029–5.4	0.345	0.409–5.780	Forslund și colab., 2017
Portocale	0.002–0.0024	0.013–0.053	N/D	0.078–2.71	N/D	0.093–2.765	Rothwell și colab., 2013
Pere	0.0007–0.027	N/D	N/D	0.038–18.96	0.0276–0.0502	0.066–19.037	Forslund și colab., 2017
Prune	0.007–0.015	N/D	N/D	0.005–0.589	0.019–0.048	0.031–0.652	Rothwell și colab., 2013
Prune uscate	0.0042	0.0018	N/D	0.1775	N/D	0.184	Forslund și colab., 2017
Soia							
Soia integrală	5.47–159.61	0.0015–0.225	N/D	0.154–0.270	N/D	5.625–160.11	Forslund și colab., 2017
Muguri de soia	0.674–14.05	0.1–0.34	N/D	0.12–0.15	N/D	0.894–14.54	Forslund și colab., 2017
Soia prăjită	148.5–246.95	0.02–0.03	N/D	0.09–0.16	N/D	148.61–247.07	Forslund și colab., 2017
Edamame (soia proaspătă)	44.99–48.95	0.0007–0.12	N/D	0.3	N/D	45.29–49.25	Forslund și colab., 2017
Tempe (soia fermentată)	60.61–147.74	N/D	N/D	0.01–0.02	N/D	60.62–147.76	Forslund și colab., 2017
Pastă miso (soia fermentată)	41.15–63.09	0.00024–0.04	N/D	0.02–0.03	N/D	41.17–63.16	Forslund și colab., 2017
Băuturi							
Bere	0.0015–0.13	N/D	0.044–5.189	0.01–0.63	0.01–1.479	0.066–7.428	Rothwell și colab., 2013
Cacao	N/D	N/D	N/D	0.03–0.3	0.14–0.23	0.170–0.530	Rothwell și colab., 2013
Cafea	0.04–0.051	0.03	N/D	0.01–6.41	N/D	0.08–6.491	Rothwell și colab., 2013
Frunze de ceai/infuzie	0.007–0.05	0.03	N/D	0.022–3.12	N/D	0.059–3.2	Rothwell și colab., 2013
Vin roșu	0.001–0.02	0.0001	0.85	0.134–1.2	0.78–4.35	1.765–6.420	Rothwell și colab., 2013
Vin alb	0.001–0.024	0.0001	0.23	0.008–0.4	1.05 1.289–	1.704	Rothwell și colab., 2013
Semințe, pâine, cereale							
Semințe	0.07–0.321	0.03–0.047	N/D	0.013–301.13	N/D	0.113–301.497	Forslund și colab., 2017
Semințe de susan	N/D	0.0004	N/D	39.348–74.95	N/D	39.35–74.95	Milder și colab., 2005
Granola	0.02–93.9	N/D	N/D	0.21–0.764	N/D	0.23–94.664	Kuhnle și colab., 2009
Semințe de floarea soarelui	N/D	0.002–0.01	N/D	0.891–2.10	N/D	0.893–2.11	Milder și colab., 2005
Semințe de dovleac	0.017–0.018	N/D	N/D	0.52	N/D	0.537–0.538	Kuhnle și colab., 2008
Pâine care conține și/sau soia	0.297–14.67	0.01–0.09	N/D	0.01–1.379	N/D	0.317–16.139	Milder și colab., 2005
Nuci							
Migdale	0.01–0.044	0.02	N/D	0.112–0.92	N/D	0.142–0.984	Rothwell și colab., 2013
Nuci braziliene	0.105–0.109	0.01–0.02	N/D	0.77–0.782	N/D	0.885–0.911	Kuhnle și colab., 2008
Caaju	0.01–0.023	0.0004	N/D	0.17–56.33	N/D	0.180–56.353	Kuhnle și colab., 2008
Arahide	0.02–0.57	0.002	N/D	0.026–6.803	0.071–0.178	0.117–7.553	Kuhnle și colab., 2008
Fistic	0.033–3.63	0.007–0.01	N/D	0.029–0.19	0.009–0.167	0.078–3.997	Kuhnle și colab., 2008
Sămburi	0.03–7.9	0.0006	N/D	0.086–0.13	N/D	0.117–8.031	Kuhnle și colab., 2008

N/D = compuși nedetectați; valorile unice reprezintă cantitatea maximă detectată; mg/100 g sau mg/100 mL

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Alexan D.I., Ianovici N. 2018. Defensive mechanisms of plants based on secondary metabolites. *BIOSTUDENT*, 1 (2): 51-58
- Almășan A-L, Stroe M.M., Ianovici N. 2021. Considerations regarding the anthocyanins in plant and human life. *BIOSTUDENT*, 4 (1), pp. 5-24
- Barnes S, Prasain J, D'Alessandro T, Arabshahi A., Botting N, Lila M, Jackson G, Janle E, Weaver C. 2011. The metabolism and analysis of isoflavones and other dietary polyphenols in foods and biological systems. *Food Funct.* 2, 235–244.
- Basu P, Maier C. 2018. Phytoestrogens and breast cancer: In vitro anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives. *Biomed. Pharmacother.* 107, 1648–1666.
- Bernatoniene J, Kazlauskaitė J, Kopustinskiene D. 2021. Pleiotropic Effects of Isoflavones in Inflammation and Chronic Degenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 5656.
- Bernstein B, Meissner A, Lander E. 2007. The mammalian epigenome. *Cell* 128, 669–681.
- Bolca S, Wyns C, Possemiers S, Depypere H. 2009. Cosupplementation of isoflavones, prenylflavonoids, and lignans alters human exposure to phytoestrogen-derived 17β-estradiol equivalents. *J. Nutr.* 139, 2293–2300.
- Bourgaud F, Grivot A, Milesi S, Gontier E. 2001. Production of plant secondary metabolites: A historical perspective. *Plant Sci.* 161: 839–851.
- Brandt K, Mølgaard J.P. 2001. Organic agriculture: Does it enhance or reduce the nutritional value of plant foods. *Sci. Food Agric.* 81: 924–931.
- Bustamante-Rangel M, Delgado-Zamarreno M, Perez-Martin L, Rodriguez-Gonzalo E, Dominguez-Alvarez J. 2018. Analysis of Isoflavones in Foods. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 17, 391–411.
- Cady N, Peterson S, Freedman S, Mangalam A.K. 2020. Beyond Metabolism: The Complex Interplay Between Dietary Phytoestrogens, Gut Bacteria, and Cells of Nervous and Immune Systems. *Front. Neurol.* 11, 150.
- Canivenc-Lavier M.-C., Bennetau-Pelissero C. 2023. Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients*, 15(2), 317. <https://doi.org/10.3390/nu15020317>
- Casari G., Romaldi B., Scirè A., Minnelli C., Marziani D., Ferretti G., Armeni T. 2021. Epigenetic Properties of Compounds Contained in Functional Foods Against Cancer. *Biomolecules*, 15(1), 15. <https://doi.org/10.3390/biom15010015>
- Chen Z, Qian F, Hu Y, Voortman T, Li Y, Rimm EB, Sun Q. 2023. Dietary phytoestrogens and total and cause-specific mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 117(1):130-140. doi: 10.1016/j.ajcnut.2022.10.019
- Chung I, Rajakumar G, Lee J, Kim S, Thiruvengadam M. 2017. Ethnopharmacological uses, phytochemistry, biological activities, and biotechnological applications of *Eclipta prostrata*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 101, 5247–5257.
- Ciobanu D.-G., Ianovici N. 2018. Considerations regarding the mechanisms involved in regulating plant immunity to pathogen attack. *BIOSTUDENT*, 1 (2): 93-98
- Clarke D.B., Barnes K.A., Castle L., Rose M., Wilson L.A., Baxter M.J., Price K. R., DuPont M. S. 2000. Levels of phytoestrogens, inorganic trace-elements, natural toxicants and nitrate in vegetarian duplicate diets. *Food Chemistry*, 81(2), 287-300.
- Clavel T, Mapesa J. 2013. Phenolics in Human Nutrition: Importance of the Intestinal Microbiome for Isoflavone and Lignan Bioavailability. In *Natural Products*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany; pp. 2433–2463.
- Crozier A, Jaganath I, Clifford M.N. 2009. Dietary phenolics: Chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat. Prod. Rep.* 26, 1001–1043.
- Dai S, Wellens J, Yang N, Li D, Wang J, Wang L, Yuan S, He Y, Song P, Munger R, Kent MP, MacFarlane AJ, Mullie P, Duthie S, Little J, Theodoratou E, Li X. 2024. Ultra-processed foods and human health: An umbrella review and updated meta-analyses of observational evidence. *Clin Nutr.* 43(6):1386-1394.
- Dietz BM, Hajrahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. 2016. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev.* 68(4):1026-1073. doi: 10.1124/pr.115.010843

- Duke S.O. 202). Benefits of Resveratrol and Pterostilbene to Crops and Their Potential Nutraceutical Value to Mammals. *Agriculture*, 12(3), 368. <https://doi.org/10.3390/agriculture12030368>
- Espino-Rosales D., Heras-Gonzalez L., Jimenez-Casquet M. J., Olea N., Olea-Serrano F, Mariscal-Arcas M. 2025. Intake of Phytoestrogens and Estrogenic Effect of the Diet of Female University Students in Mexico. *Applied Sciences*, 15(3), 1092. <https://doi.org/10.3390/app15031092>
- Florescu E.C., Pinte A-M.G., Cleminte S., Szasz R., Ianovici N. 2020. Benefits of treatments with melatonin on the plants and human organisms. *BIOSTUDENT*, 3 (1), pp. 103-124
- Forslund L, Andersson H. 2017. Phytoestrogens in Foods on the Nordic Market: A Literature Review on Occurrence and Levels, 2017th ed.; Nordisk Ministerråd: Copenhagen, Denmark; p. 179.
- Frankenfeld C. 2011. Dairy consumption is a significant correlate of urinary equol concentration in a representative sample of US adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 93, 1109–1116.
- Gaya, P., Medina, M., Sánchez-Jiménez, A., Landete, J. M. 2016. Phytoestrogen Metabolism by Adult Human Gut Microbiota. *Molecules*, 21(8), 1034. <https://doi.org/10.3390/molecules21081034>
- Gerstenmeyer E, Reimer S, Berghofer E, Schwartz H, Sontag G. 2013. Effect of thermal heating on some lignans in flax seeds, sesame seeds and rye. *Food Chem.* 138, 1847–1855.
- Gibney E, Nolan C. 2010. Epigenetics and gene expression. *Heredity*, 105, 4–13.
- Gill S, Pop M, Deboy R, Eckburg P. 2006. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 312, 1355–1359.
- Guengerich FP. 2003. Cytochrome P450 oxidations in the generation of reactive electrophiles: epoxidation and related reactions. *Arch Biochem Biophys.* 409(1):59-71. doi: 10.1016/s0003-9861(02)00415-0.
- Hardy T.M, Tollefsbol T.O. 2011.Epigenetic diet: Impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*, 3, 503–518.
- Hu S, Ding Q, Zhang W, Kang M, Ma J, Zhao L. 2023. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes.*15(1):2236749. doi: 10.1080/19490976.2023.2236749
- Ianovici N. 2010a. Citohistologie și morfoanatomia organelor vegetative, Ed. Mirton, Timișoara
- Ianovici N. 2010b. Some preliminary data about vesicular – arbuscular mycorrhizas at different species of Plantago, *Annals of West University of Timișoara*, ser. Biology, 13: 129-134
- Ianovici N., Dîrnu D. 2023. Aspects of food additives and health, *BIOSTUDENT*, 2023, 6 (1), pp. 71-86
- Ianovici N., Iovan-Dan A. 2023. Phytoestrogens and potential health effects, *BIOSTUDENT*, 2023, 6 (1): 31-70
- Ionescu M.D., Ianovici N. 2025. Knowledge, attitudes and practices on diet and cancer prevention. *Research Journal of Agricultural Science*, 57 (3): 219-228
- Ionescu V.S., Popa A., Alexandru A., Manole E., Neagu M., Pop S. 2021. Dietary Phytoestrogens and Their Metabolites as Epigenetic Modulators with Impact on Human Health. *Antioxidants*, 10(12), 1893. <https://doi.org/10.3390/antiox10121893>
- Jeon H, Seo D, Shin H, Lee S. 2012. Effect of *Aspergillus oryzae*-challenged germination on soybean isoflavone content and antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem.* 60, 2807–2814.
- Koudoufio M, Desjardins Y, Feldman F, Spahis S, Delvin E, Levy E. 2020. Insight into Polyphenol and Gut Microbiota Crosstalk: Are Their Metabolites the Key to Understand Protective Effects against Metabolic Disorders? *Antioxidants* 9, 982.
- Krizova L, Dadakova K, Kasparovska J, Kasparovsky T. 2019. Isoflavones. *Molecules*, 24, 1076.
- Kuhnle G, Dell'aquila C, Aspinall S, Runswick S, Mulligan A, Bingham S. 2009. Phytoestrogen content of cereals and cereal-based foods consumed in the UK. *Nutr. Cancer* 61, 302–309.
- Kumar Verma M., Kumar Singh B., Tripathi M. 2024. From Plant to Patient: The Metabolic Benefits of Phytoestrogens. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.1004342
- Landete J, Arques J, Medina M, Gaya P, de Las Rivas B, Munoz R. 2016. Bioactivation of Phytoestrogens: Intestinal Bacteria and Health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 56, 1826–1843.
- Lin M, Xiang D, Chen X, Huo H. 2019. Role of Characteristic Components of *Humulus lupulus* in Promoting Human Health. *J. Agric. Food Chem.* 67, 8291–8302.
- Liu Y, You Y, Lu J, Chen X, Yang Z. 2020. Recent Advances in Synthesis, Bioactivity, and Pharmacokinetics of Pterostilbene, an Important Analog of Resveratrol. *Molecules* 25, 5166.

- Lorenzo PM, Izquierdo AG, Rodriguez-Carnero G, Fernández-Pombo A, Iglesias A, Carreira MC, Tejera C, Bellido D, Martinez-Olmos MA, Leis R, Casanueva FF, Crujeiras AB. 2022. Epigenetic Effects of Healthy Foods and Lifestyle Habits from the Southern European Atlantic Diet Pattern: A Narrative Review. *Adv Nutr.* 2;13(5):1725-1747. doi: 10.1093/advances/nmac038.
- Miksicek R.J. 1995 Estrogenic Flavonoids: Structural Requirements for Biological Activity. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 208: 44-50. <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-208-43830>
- Milder I, Arts I, van de Putte B, Venema D, Hollman P. 2005. Lignan contents of Dutch plant foods: A database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol. *Br. J. Nutr.* 93, 393–402.
- Modolo L.V.; Cunha F.Q.; Braga M.R.; Salgado I. 2002. Nitric oxide synthase-mediated phytoalexin accumulation in soybean cotyledons in response to the *Diaporthe phaseolorum* f. sp. *meridionalis* elicitor. *Plant Physiol.* 130: 1288–1297.
- Mukai R. 2018. Prenylation enhances the biological activity of dietary flavonoids by altering their bioavailability. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 82: 207–215.
- Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. 1998. Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(2):297-303. doi: 10.1210/jcem.83.2.4577.
- Nehybova T, Smarda J, Daniel L, Brezovsky J, Benes P. 2015. Wedelolactone induces growth of breast cancer cells by stimulation of estrogen receptor signalling. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 152, 76–83.
- Olson M. 2008. Human genetics: Dr Watson's base pairs. *Nature* 452, 819–820.
- Peiroten A., Bravo D., Landete J.M. 2020. Bacterial metabolism as responsible of beneficial effects of phytoestrogens on human health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 60, 1922–1937.
- Pop S, Enciu A, Tarcomnicu I, Gille E, Tanase C. 2019. Phytochemicals in cancer prevention: Modulating epigenetic alterations of DNA methylation. *Phytochem. Rev.*, 18, 1005–1024.
- Rafii F. 2015. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol. *Metabolites*, 5, 56–73.
- Rietjens I, Louisse J, Beekmann K. 2017. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br. J. Pharmacol.* 174, 1263–1280.
- Rodriguez-Garcia C, Sanchez-Quesada C, Toledo E, Delgado-Rodriguez M, Gaforio J. 2019. Naturally Lignan-Rich Foods: A Dietary Tool for Health Promotion? *Molecules* 24, 917.
- Rothwell J, Perez-Jimenez J, Neveu V, Medina-Remon A, M'Hiri N, Garcia-Lobato P. et al. 2013. Phenol-Explorer 3.0: A major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database* 2013, bat070.
- Roy S, Chen Q, Fu J, Shankar S, Srivastava R.K. 2011. Resveratrol inhibits growth of orthotopic pancreatic tumors through activation of FOXO transcription factors. *PLoS ONE* 6, e25166.
- Sarfraz A, Javeed M, Shah M, et al. 2020. Biochanin A: A novel bioactive multifunctional compound from nature. *Sci. Total Environ.* 722, 137907.
- Sarveswaran S, Gautam SC, Ghosh J. 2012. Wedelolactone, a medicinal plant-derived coumestan, induces caspase-dependent apoptosis in prostate cancer cells via downregulation of PKC ϵ without inhibiting Akt. *Int J Oncol.* 41(6):2191-9. doi: 10.3892/ijo.2012.1664.
- Senizza A, Rocchetti G, Mosele J, Patrone V, Callegari M, Morelli L, Lucini L. 2020. Lignans and Gut Microbiota: An Interplay Revealing Potential Health Implications. *Molecules* 25, 5709.
- Setchell K, Brown N, Zimmer-Nechemias L, Wolfe B, Jha P, Heubi J.E. 2014. Metabolism of secoisolariciresinol-diglycoside the dietary precursor to the intestinally derived lignan enterolactone in humans. *Food Funct.* 5, 491–501.
- Seyed Hameed A, Rawat P, Meng X, Liu W. 2020. Biotransformation of dietary phytoestrogens by gut microbes: A review on bidirectional interaction between phytoestrogen metabolism and gut microbiota. *Biotechnol. Adv.*, 43, 107576.
- Shannar A., Sarwar M.S., Kong A.T. 2022. A New Frontier in Studying Dietary Phytochemicals in Cancer and in Health: Metabolic and Epigenetic Reprogramming. *Prev. Nutr. Food Sci.* 27: 335–346.
- Sharma S, Kelly T, Jones P.A. 2010. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 31, 27–36.

- Simons R, Vincken J, Bohin M, Kuijpers T, Verbruggen M, Gruppen H. 2011. Identification of prenylated pterocarpan and other isoflavonoids in *Rhizopus* spp. elicited soya bean seedlings by electrospray ionisation mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 25, 55–65.
- Steck S, Murphy E. 2020. Dietary patterns and cancer risk. *Nat. Rev. Cancer* 20, 125–138.
- Stevens J, Page J. 2004. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: To your good health! *Phytochemistry* 65: 1317–1330.
- 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
- Țăpîrdea C-L, Ianovici N. 2024. The concept of xenohormesis and contemporary health problems. *BIOSTUDENT*, 7 (2): 67-92
- Teka T, Zhang L, Ge X, Li Y, Han L, Yan X. 2022. Stilbenes: Source plants, chemistry, biosynthesis, pharmacology, application and problems related to their clinical Application-A comprehensive review. *Phytochemistry*. 197:113128. doi: 10.1016/j.phytochem.2022.113128.
- Thompson L, Boucher B, Liu Z, Cotterchio M, Kreiger N. 2006. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestrol. *Nutr. Cancer* 54, 184–201.
- Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard N, Kahleova H. 2019. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front. Nutr.* 6, 47.
- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JL. 2009. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 11;1(6):6ra14. doi: 10.1126/scitranslmed.3000322.
- van der Velpen V, Hollman P, van Nielen M, Schouten E, Mensink M, Van't Veer P, Geelen A. 2014. Large inter-individual variation in isoflavone plasma concentration limits use of isoflavone intake data for risk assessment. *Eur. J. Clin. Nutr.* 68, 1141–1147.
- Vuorela P, Leinonen M, Saikkuc P, Tammela P, Rauhad P, Wennberge T, Vuorela H. 2004. Natural products in the process of finding new drug candidates. *Curr. Med. Chem.* 11, 1375–1389.
- Wang X., Ha D., Yoshitake R., Chan Y. S., Sadava D., Chen S. 2021. Exploring the Biological Activity and Mechanism of Xenoestrogens and Phytoestrogens in Cancers: Emerging Methods and Concepts. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8798.
- Weng J, Chapple C. 2010. The origin and evolution of lignin biosynthesis. *New Phytol.* 187, 273–285.
- Xu S, Yu J, Zhan J, Yang L, Guo L, Xu Y. 2017. Pharmacokinetics, Tissue Distribution, and Metabolism Study of Icaritin in Rat. *Biomed. Res. Int.* 10.1155/2017/4684962
- Yazaki K, Sasaki K, Tsurumaru Y. 2009. Prenylation of aromatic compounds, a key diversification of plant secondary metabolites. *Phytochemistry* 70: 1739–1745.
- Zamora-Ros R, Knaze V, Rothwell J, Hemon B, Moskal A, Overvad K, Tjønneland A, Kyro C., Fagherazzi G, Boutron-Ruault M; et al. 2016. Dietary polyphenol intake in Europe: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur. J. Nutr.* 55, 1359–1375.
- Zavala J.A., Mazza C.A., Dillon F.M., Chludil H.D., Ballaré C.L. 2015. Soybean resistance to stink bugs (*Nezara viridula* and *Piezodorus guildinii*) increases with exposure to solar UV-B radiation and correlates with isoflavonoid content in pods under field conditions. *Plant Cell Environ.* 2015, 38: 920–928.