

ИЗОФЛАВОНЫ СОИ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПРИМЕНЕНИЕ

В. А. БАРАБОЙ

Бремен, Германия

E-mail: rguiberman@mail.ru

Структурные особенности изофлавонов сои определяют их биологическую активность — антиоксидантную, незначительную эстрогенную и антиэстрогенную (из-за структурного сходства с эстрогенами). Изофлавоны нетоксичны, а соя широко используется в коммерческих детских диетах. Высокое потребление сои в Японии и Китае коррелирует с низкой сердечно-сосудистой и онкопатологией. Антиоксидантная и эстрогенная активность обуславливает нормализующее влияние изофлавонов на содержание холестерина, триглицеридов, перекисидацию липопротеинов, на липидный обмен в целом. Антипролиферативный эффект изофлавонов, а также ингибирующее действие на тимидинкиназу, топоизомеразу, орнитиндекарбоксилазу ограничивают индукцию и развитие опухолей, прежде всего гормонозависимых.

Ключевые слова: изофлавоны, биологическая активность, практическое применение.

Изофлавоны (генистеин, даидзеин, глицитеин, биоханин А, оробол, формонетин и др.) — один из классов флавоноидов — фенольных соединений с $C_6-C_3-C_6$ -углеродным скелетом. Структурное отличие изофлавонов от других классов флавоноидов — наличие трехуглеродного фрагмента у C_3 , а не у C_2 кольца А. Через атом кислорода и атомы C_2 и C_3 замыкается дополнительный гетероцикл. Распространение изофлавонов в растительном мире ограничено отдельными родами и видами *Tridaceae*, *Leguminosae*, *Podocarpaceae* и других семейств. Изофлавоны, содержащие свободные гидроксильные группы в ядре (генистеин, даидзеин, оробол и их производные), обладают высокой антиоксидантной активностью, присутствуют в бобовых, главным образом в соевых бобах, а также в разных сортах клевера [1]. Изофлавоны отличаются также рост-ингибиторной активностью; находясь в кожуре семян, препятствуют их прорастанию до момента набухания (и вымывания ингибиторов), а также активации патогенных грибов. Структурное сходство с эстрогенными гормонами животных и человека определяет наличие у изофлавонов слабой эстрогенной и антиэстрогенной активности. Эстрогенная активность генистеина, биоханина А, даидзеина и других изофлавонов — причина снижения плодовитости и спонтанных абортоскопических выкидышей у скота, выпасаемого на лугах Австралии, богатых некоторыми видами клевера. Наряду

с изофлавонами эстрогенной активностью обладают также кумарины, фурукумарины, стеролы [1]. Наибольшее значение в питании и во влиянии на здоровье человека имеют изофлавоны сои генистеин и даидзеин. Соя — важный пищевой продукт, особенно в азиатских и средиземноморских диетах, содержит, кроме изофлавонов, сапонины, фенольные кислоты, фитостеролы, ингибиторы протеаз. В азиатских популяциях потребляют в день 80 мг изофлавонов, а в США — не более 5 мг. Соя, после тщательной и всесторонней апробации, уже более 60 лет является базовым компонентом коммерческих детских диетических смесей, что подтверждает как пищевую ценность, так и отсутствие токсичности соевых продуктов. Многочисленные исследования не выявили ограничений для использования сои, ее компонентов в стандартных диетах новорожденных. Теоретический риск употребления изофлавонов сои, связанный с наличием эстрогенной активности, клинически не подтвердился. Более того, потребление соепродуктов показано при аллергии у детей, способствует восстановлению пищеварения после диспепсий, коликов и квашиоркора [2]. Однако появление на рынке генетически модифицированных сортов сои ставит новые проблемы, требующие тщательного изучения. Подобно большинству других флавоноидов изофлавоны нетоксичны и обладают выраженной антиокислительной (АО-) ак-

тивностью [3, 4]. Введение мышам изолята изофлавонов сои (1,08 г/кг диеты) достоверно снижает уровни малонового диальдегида и конъюгированных диенов в печени [5]. Генистеин ингибирует дозо- и времязависимо Cu-опосредованное окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, LDL) [6] — окисление, вызванное действием опухолевых промоторов [7], предотвращает повреждения, вызванные ишемией/реперфузией (*in vitro*) и гипоксией/реоксигенацией (*in vivo*) в разных органах и тканях [8–10]. Генистеин, даидзеин, биоханин А способны реагировать с окислителями гипохлоритом и пероксинитритом, нейтрализуя их окислительный потенциал, перехватывать свободные радикалы [11], существенно снижают в плазме концентрацию F^{2+} -изопростан-8-эпипростагландина (F^2 α) [12]. Генистеин снижает электрофоретическую подвижность, количество пероксидов в тканях и клетках эндотелия сосудов, защищает эндотелий от повреждения окисленным LDL [13].

Содержание изофлавонов в сое установлено в 1931 г., генистеин выделен в 1941 г. [14]. В сое они содержатся главным образом в виде гликозидов-конъюгатов. Биодоступность изофлавонов примерно одинакова, пик в крови достигается через 4–8 ч после поступления. Экскреция завершается в течение 24 ч. Под влиянием кишечной микрофлоры даидзеин образует биологически активный метаболит эквол [14]. Впервые биологическое действие изофлавонов выявлено в 1946 г., когда Н. W. Bennett с соавторами обнаружили, что бесплодие, выкидыши у выпасавшихся овец связаны с присутствием в красном клевере формонетина биоханина А. Наибольшее содержание изофлавонов наблюдается в период максимального роста клевера, наименьшее — в период цветения. По эстрогенной активности они располагаются в ряд: даидзеин → генистеин → биоханин А → формонетин [15].

Эстрогенная активность изофлавонов слабее, чем эстрогенов в 103–105 раз [16], а содержание их в пище человека столь незначительно, что эстрогенный эффект для людей ничтожен. Фитоэстрогенная активность кормов повышает усвоение фосфора крупным рогатым скотом [17]. Антиоксидантный (АО) эффект сближает изофлавоны с другими классами фенольных соединений, в то время как эстрогенная активность определяет своеобразие этого класса флавоноидов.

Метаболизм изофлавонов

Известно около 230 индивидуальных изофлавонов, содержащихся в растениях, главным образом в сое. В основном это агликоны генистеин, даидзеин и глицитеин и их ацетил- и малонилгликозиды. Частичный гидролиз гликозидов происходит в процессе производства и приготовления продуктов из сои. В Азии, где соя — постоянный компонент пищи, ежедневно потребляется 18–63 мг гликозидов (11–40 мг агликонов), в странах Запада — менее 2 мг/день. Агликоны лучше всасываются и усваиваются. Гидролиз гликозидов происходит в толстой кишке под влиянием местной микрофлоры. Всосавшиеся агликоны в печени находятся в конъюгированном состоянии с глюкуроновой кислотой и сульфатом, экскретируются главным образом с желчью. Невсосавшиеся изофлавоны экскретируются с фекалиями. В митохондриях печени обнаружены гидроксильированные метаболиты изофлавонов. Даидзеин лучше экскретируется, чем генистеин. После введения 42 мг генистеина и 28 мг даидзеина на пике концентрации обнаруживаются 0,29 и 0,42 мг/мл генистеина и даидзеина. При 14-суточном приеме изофлавонов их концентрация в плазме продолжает расти после 24 ч после окончания приема [18]. Кишечная адсорбция генистеина составляет 40,6% с образованием 31,3 % глюкуронида [19]. Меченый генистеин, введенный в двенадцатиперстную кишку, быстро всасывается, накапливается в печени и экскретируется с желчью в виде 7-О- β-глюкуронида [20]. Предварительный гидролиз гликозидов не увеличивает их биодоступности для людей [31]. Пик концентрации генистеина в плазме — 5,2 ч, даидзеина — 6,6 ч; соответствующих гликозидов — 9,3 и 9,0 ч. При одинаковой введенной дозе уровень генистеина в плазме выше, чем даидзеина, за счет более быстрого распределения даидзеина [22]. Гриб шиитакэ содержит β-гликозидазу, превращающую гликозиды в агликоны. Смешанная культура гриба на соевом порошке содержит в 10 раз больше генистеина, чем соя [23]. У детей оральные антибиотики увеличивали усвояемость изофлавонов, возможно, из-за меньшей их дегградации кишечными бактериями [24]. В клиническом исследовании, проведенном на женщинах в пременопаузе, показана корреляция ($r = 0,94$, $p < 0,01$) уровней изофлавонов в моче и крови в одни и те же временные интервалы, что позволяет ограничиться только исследованием мочи [25]. У крыс наименьшее содержание изофлавонов — в мозге,

селезенке и жировой ткани, наибольшее — в кишечнике. 22–45% введенных изофлавонов обнаруживается в виде агликонов, в том числе 21–66% — глюкурониды и 14–42% — сульфаты. У свиней меньше всего содержится изофлавонов в легких, и больше всего — в кишечнике. Все органы крыс содержат эквол как наиболее часто встречающийся метаболит даидзеина. У человека и свиней его очень мало [26]. По данным [27], у крыс, потреблявших соевый белок, субклеточное распределение изофлавонов таково: 55–60% в цитозоле, по 13–16% в ядре, митохондриях и микросомах. В моче крыс основной метаболит — эквол (79% метаболитов), у обезьян — 52%, у свиней и людей — менее 10%. По другим данным, у 30% людей в толстой кишке присутствуют бактерии (факультативные анаэробы), способные метаболизировать даидзеин до эквола. Неизмененные даидзеин и генистеин выводятся у 82% подопытных свиней. У людей выводится 49,1% генистеина в виде метаболитов. Они же экскретируются в 85% случаев в виде глюкуронидов и в 10% — в виде агликонов. Профиль метаболитов у людей и свиней наиболее близок. [28]. Эквол — продукт исключительно метаболизма кишечных бактерий — даидзеина. Он обладает более высокой АО-, эстрогенной активностью и аффинностью к рецепторам эстрогенов ER#945 и ER#946. Это стабильный конечный продукт биотрансформации даидзеина, редко образующийся в организме человека. Наибольший клинический эффект применения изофлавонов наблюдается у пациентов, в организме которых продуцируется эквол. От образования его зависит эффект сои и ее изофлавонов в менопаузе, при сердечно-сосудистой патологии и остеопорозе. Отличить эквол(+) от эквол(-) человека пока невозможно [29]. Таким образом, изофлавоны в организме в основном подвергаются конъюгации. Эквол обладает даже более выраженной эстрогенной активностью по сравнению с исходными изофлавонами.

Ингибиторная активность

Антиокислительный эффект флавоноидов включает перехват свободных липопероксидных радикалов, угнетение продукции NO*, дезактивацию пероксинитрита и других окислителей, ингибирование ксантиноксидазы и других радикалпродуцирующих энзимов, хелатирование металлов, прежде всего Fe (II) и Cu (II), антишемическое действие; все эти эффекты присущи

и изофлавонам [30]. Генистеин уменьшает размер окислительных повреждений азотистых оснований ДНК [31], снижает липидную перекисидацию в мозге крыс, индуцированную стрессом [32] и воздействием ионизирующей радиации [33]. Подобно флавоноидам других классов, изофлавоны оказывают широкое ингибиторное действие на многочисленные энзимные системы, а через них — на ряд клеточных биохимических процессов. Генистеин ингибирует активность тирозинпротеинкиназы [34, 35], топоизомеразы II [36]. Даидзеин, ближайший аналог генистеина, этим эффектом не обладает. Генистеин обратимо ингибирует α-глюкозидазу дрожжей [37]. Генистеин и биоханин А интенсивно ингибируют активность цитохромов P450 (CYP1A1, 1A2, 1B1), причем IC₅₀ этих изофлавонов для CYP1B1 в 10 раз меньше, чем для CYP1A1 и 1A2 [38]. Генистеин ингибирует активность индуцируемой синтазы NO* (iNOS) и генерацию NO* в больших макрофагах и клетках глиомы C6 [39]. Изофлавоны снижают активность печеночной липазы человека. Подобно другим классам флавоноидов изофлавоны обладают противовоспалительной активностью, предотвращают развитие многих заболеваний [2]. Генистеин (5–0 мкг/мл) тормозит продвижение по циклу клеток MOLT-4a и HL-60 в культуре, блокируя митоз в S-G₂-фазах, но неэффективен в пролиферирующих лимфоцитах. Высокочувствителен к генистеину переход митогенстимулированных лимфоцитов из G₀- в G₁-фазу (IC₅₀ генистеина 1,6 мкг/мл) [40]. Блокируя клеточный цикл в G₂- и G₂-M-фазах, генистеин одновременно ингибирует PIP-каналы (фосфатидилинозитол-4,5-фосфокиназу) [41]. Генистеин, даидзеин, глицитеин и эквол увеличивают в 7,2; 7,3; 12,3 и 47 раз активность ERK1/2-киназы в неопухолевых клетках эпителия простаты (линия RWPG-1); в злокачественных клетках простаты PC-3 этот эффект отсутствует [42]. Генистеин влияет на канцерогенез, ингибируя активность орнитиндекарбоксилазы [43], полностью блокирует эпидермальный фактор роста TGF#945 и способность базального фактора роста фибробластов тормозить апоптоз в гранулезных клетках яичника крыс в культуре [44]. Ингибируя фосфорилирование тирозина, генистеин индуцирует апоптоз в клетках лейкемии человека в культуре; судьбу клеток определяет баланс между тирозинкиназами и фосфатазами [45]. В противоопухолевом эффекте изофлавонов участвует также их способность активиро-

вать внепеченочные энзимы фазы детоксикации II [46]. Соевая диета ускоряет метаболизм эндогенных эстрогенов, снижает уровень эстрадиола и тем самым риск рака молочной железы и его распространение у женщин [47].

Ингибирование тирозинкиназы, а также фосфатидилинозитолкиназы, протеинкиназы C, образования IL-2, лейкотриена B₄ лежит в основе влияния генистеина на иммунологические процессы и механизмы ингибирования активации и созревания В-лимфоцитов, вторичной активации фосфолипазы C и мобилизации Ca (II) [48]. Генистеин (1–100 мкМ) ингибирует пролиферацию Т-клеток, образование IL-2 и экспрессию IL-2-рецепторов и в то же время может подобно циклоспорину использоваться как иммуносупрессор [96]. Тирозинкиназа стимулирует образование провоспалительного медиатора — фактора активации тромбоцитов PAF. Ингибируя тирозинкиназу, генистеин угнетает продукцию PAF и активацию им фосфолипазы C, блокирует агрегацию тромбоцитов, что дает возможность применять генистеин с целью устранения этих патологических нарушений [49]. Антипролиферативный и антиапоптозный эффекты генистеина определяются снижением циклинов D1 и E, CDK4 и CDK2, ингибирование MAP-киназ и Akt [50]. Генистеин уменьшает сродство тирозинкиназы с 946-цепью рецептора IL-2, т.е. воздействует на ключевое событие в IL-2-стимулируемой сигнализации [51].

Образуя комплексы с рецепторами эпидермального фактора роста и ингибируя тирозинкиназу, генистеин тем самым оказывает антиапоптозное действие [52], что связано и с блокадой Fas-индуцированной фрагментации ДНК [53]. Генистеин вызывает набухание изолированных митохондрий печени крыс, снижение их мембранного потенциала и освобождение аккумулялированного Ca²⁺ с открытием пор [54], ингибирует NF-κB и зависимую от него активность гена-активатора урокиназы [55]. Он также индуцирует апоптоз в незрелых тимоцитах человека (CD3-, CD4+, CD8+), чувствительность к глюкокортикоидиницированному апоптозу независимо от блокады тирозинкиназ [56], как и активацию Cl-каналов и стимуляцию Na⁺/K⁺/2Cl⁻ — котранспортера [35]. Кроме того, генистеин вызывает увеличение концентрации Ca²⁺ в В-лимфоцитах и образование активированной фосфолипазой C инозитолтрифосфата [57], ингибирует освобождение гистамина тучными клетками и дегрануляцию эозинофилов, обеспечивая антиаллер-

гический эффект [58]. Наконец, генистеин ингибирует новообразование сосудов как в опухолевых клетках, так и в роговице кроликов после индукции FGF-2 [59]. Подобная активность изофлавонов обуславливает круг их физиологических эффектов и область применения.

Антисклеротическая и антидиабетическая активность

Многочисленные эпидемиологические исследования 80–90-х гг. XX в. подтвердили, что высокое потребление сои в составе так называемых азиатских (Япония, Китай, Корея) и средиземноморских диет коррелирует с низкой сердечно-сосудистой патологией, частотой рака простаты у мужчин и молочной железы у женщин, подобно тому как высокое потребление красных вин (содержащихся в них проантоцианидинов и антоцианов) во Франции дает аналогичный эффект («французский парадокс») [30]. Но если во втором случае ответственными оказались антоцианы и ресвератрол винограда, то в случае потребления сои главными агентами являются изофлавоны. Однако и соевый белок, очищенный от изофлавонов, действует аналогично, хотя и слабее, например в популяции адвентистов [60], у которых потребление сои сравнимо с таковым азиатских популяций. После экстракции изофлавонов гипохолестеринемический эффект соевого белка у обезьян минимален, но вполне реален [61]. Наряду с изофлавонами соевые бобы содержат ряд других биологически активных соединений с потенциально лекарственными свойствами, это — сапонины, фитаты, ингибиторы протеаз, фитостеролы, омега-3-жирные кислоты [2]. Можно предполагать взаимное усиление их эффектов в соевой диете. С 40-х гг. XX в. известно, что потребление соевых бобов снижает уровень холестерина в крови животных и людей [62], что, возможно, связано с их эстрогенной активностью.

Эффект снижения уровня холестерина, триглицеридов плазмы и липопротеинов крови, присущий изофлавонам и соевому белку, подтвержден как в экспериментах, так и в клинике на женщинах в постменопаузе, получавших соевую диету с целью коррекции эндокринного статуса [62]. У овариэктомированных обезьян *Simulans* соевая диета увеличила активность холестерол-7 α -гидроксилазы печени в 2–2,5 раза [63] и уменьшила уровень холестерина в желчи [64]. Экскреция желчных кислот,

образующихся из холестерина, увеличивается [65], одновременно возрастает секреция общих стероидов. Пищевое потребление сои, соевого белка снижает концентрацию липидов и липопротеинов в крови, а холестерол LDL уменьшается на 10% [66]. Пероксидация липопротеинов существенно снижается, как и концентрация в них холестерина [67]. Потребление соевого белка крысами, находящимися на высокожирной диете, предотвращает гиперлипидемию, уменьшает накопление липидов в печени за счет снижения экспрессии липогенного фактора транскрипции [68]. Женщины в постменопаузе, получавшие 1 г и более генистеина в сутки, имели значительно меньшую массу тела, окружность талии, уровень инсулина в крови [69]. Одновременно с холестерином снижается уровень триглицеридов крови, а риск сердечно-сосудистой патологии при высоком потреблении изофлавонов — почти вдвое [70]. В экспериментах на мышах показан гипохолестеролемический эффект изофлавонов за счет усиленного превращения холестерина в желчные кислоты и нарушения их кишечно-печеночной рециркуляции [71]. В антидиабетическом действии изофлавонов существенную роль играет снижение концентрации сывороточного холестерина (на 45%), триглицеридов (на 70%) и лептина (на 58%) с одновременным снижением секреции инсулина (на 70%) и SREBR-1с [72]. У пациентов с резистентностью к инсулину даидзеин угнетает метаболизм глюкозы и липидов. В адипоцитах даидзеин действует как антагонист TNF- α [73]. К диабету II типа (инсулинрезистентному) приводит ожирение и связанная с ним липотоксичность, увеличение в крови свободных жирных кислот, а в скелетных мышцах — триглицеридов. Потребление в течение 160 сут соевого белка крысами существенно угнетает липогенез в скелетных мышцах [74]. Длительное (2–5 лет) потребление женщинами в постменопаузе соевых продуктов (заместительная гормонотерапия) уменьшает такие проявления менопаузы, как потливость, сухость влагалища, приливы, инфекции мочевого тракта, риск переломов и колоректального рака. Однако длительная гормонозаместительная терапия дает и побочные эффекты: увеличение частоты сердечно-сосудистой патологии (на 29%), рака молочной железы на (26%), инсультов (на 41%), а также гиперплазии и рака эндометрия [75]. Одно из следствий дефицита эстрогенов в постменопаузе — ускорение потери минералов костями. Изофлавоны, взаимодействуя с ре-

цепторами эстрогенов, угнетают резорбцию костей, экскрецию биомаркера резорбции дезоксипиридинолина, стимулируют активность остеобластов [75]. Потребление даидзеина значительно (на 50%) уменьшает алкогольную зависимость у сирийских золотистых хомячков [76].

Таким образом, воздействие изофлавонов и содержащих их соевых продуктов оказывает в целом благоприятное влияние на липидный обмен и способствует снижению частоты сердечно-сосудистой патологии, диабета II типа и остеопороза. В то же время длительная нагрузка большими дозами генистеина способна вызвать нежелательные эффекты.

Изофлавоны и риск злокачественных опухолей

Особое внимание ученых привлекли данные эпидемиологических исследований, показавших весьма низкую частоту онкозаболеваемости, особенно гормонозависимыми опухолями (рак молочной железы женщин, простаты мужчин), а также, возможно, колоректальным раком, в некоторых странах (Япония, Китай) и популяциях (адвентисты, вегетарианцы) с высоким потреблением продуктов из сои. В сыворотке крови японцев-мужчин содержание изофлавонов в 7–10 раз выше, чем у финнов, а в моче — в 30 раз выше, чем у других европейцев [77].

В механизме цитостатического и противоопухолевого эффектов изофлавонов первостепенную роль играет ингибирование активности тирозинкиназы, топоизомеразы II, орнитиндекарбоксилазы, снижение концентрации полиаминов, участвующих в канцерогенезе [78]. Даидзеин способствует дифференциации клеток линии HL-60, что снижает их злокачественность [79]. Метаболит даидзеина эквол обладает более мощным антипролиферативным действием, чем даидзеин. Женщины, продуцирующие эквол, имеют профиль стероидных гормонов с пониженным риском рака молочной железы. Способность экскретировать эквол может рассматриваться как маркер риска рака молочной железы [83]. Рост-ингибиторный эффект генистеина представляет собой сумму цитостатического и апоптозного эффектов [80].

Генистеин влияет на экспрессию большого числа генов, в том числе стрессовых, участвующих в регуляции клеточного цикла, роста, сигнальной трансдукции, апоптоза опухолевых клеток, а также ангиогенеза, опухолевой инвазии и метастазирования. Он

ингибирует экспрессию протоонкогена *c-fos*, стимулируемую тирозинкиназой. Установлено, что генистеин снижает экспрессию 774 генов и увеличивает экспрессию 58 генов из 12 558 изученных. Все это делает перспективным изучение механизмов действия и применение генистеина, его возможных дериватов в качестве потенциальных терапевтических агентов [81]. Генистеин увеличивает токсичность Т-лимфоцитов и стимулирует *in vivo* активность ИЛ-2 нормальных киллеров. Особенно значителен эффект генистеина в отношении гормонозависимых опухолей. Благодаря своему структурному сходству с эндогенными эстрогенами изофлавоны способны связываться с рецепторами эстрогенов в тканях и давать слабый эстрогенный эффект. С другой стороны, из-за структурных отличий связь изофлавонов с рецепторами эстрогенов (по типу антагонистов) более длительна; занимая рецепторы, изофлавоны тем самым ограничивают активность эстрогенов, что вызывает антиэстрогенный эффект [82, 83]. Генистеин на 50% ингибирует связывание [³H]-эстрадиола с эстрогенным рецептором. Низкие концентрации генистеина (10^{-8} – 10^{-6} М) стимулируют рост клеток рака молочной железы мышей (MCF-7), а в концентрациях 10^{-5} М и выше наблюдается ингибирование роста опухолей [85]. У овариэктомированных крыс изофлавоновый экстракт красного клевера увеличивает вес матки, вызывает ороговение эпителия влагалища, повышает уровень пролактина в плазме [84]. Изофлавоны (40–50 мг/сут) модулируют менструальный цикл у женщин в пременопаузе [85]. Под влиянием потребления на протяжении трех менструальных циклов соевого молока уровень эстрогена снизился на 23%, эстрадиола — на 27%, длительность менструации увеличилась на 2 дня [86]. Экскреция изофлавонов с мочой зависит от количества продуктов, потребляемых с соевым молоком [87]. Пренатальное введение генистеина влияет на сексуальную дифференциацию крыс. Авторы допускают возможность такого эффекта и у людей [88].

Генистеин сильно ингибирует рост клеток трансплантируемого рака молочной железы линий MCF-7 и MCF-7040 (носителей эстрогенных рецепторов) с IC_{50} 6,2–12 мкМ/мл. Биоханин А и даидзеин менее активны, а гликозиды генистеина и даидзеина вовсе неактивны. В отсутствие эстрогенных рецепторов изофлавоны не влияют на клетки рака молочной железы [89]. Противоопухолевый эффект генистеина показан в работах

с индукцией рака молочной железы у крыс с введенным неонатально ДМВА [90]. Очевидно, действие изофлавонов осуществляется на ранних этапах канцерогенеза. Следует отметить, что на классической модели рака молочной железы у мышей MCF-7 генистеин в дозе 250 мкг/г диеты стимулировал рост опухоли у овариэктомированных мышей *nude* [91].

Наиболее распространенная модель исследования противоопухолевого действия изофлавонов — гормонозависимый рак предстательной железы. Генистеин не оказывает токсического действия на интактную простату, на ее размеры и активность 5 α -редуктазы и других энзимов, но при канцерогенезе и опухолевом росте дает отчетливый ингибиторный эффект [92]. Введение трансгенным мышам TRAMP с раком простаты генистеина с пищей в возрасте 5–6 нед до 28–30 нед (0, 100, 250 и 500 мг/кг) обусловило дозозависимое снижение частоты опухолей [93]. Рак простаты, индуцированный N-метилнитрозомочевинной, как и рак простаты у трансгенных мышей, ингибируется дозозависимо, причем в механизме действия генистеина участвует специфическое воздействие на рецепторы эстрогенов и факторов роста [94]. На трех линиях метастатического рака простаты генистеин совместно с тамоксифеном (другим антиэстрогеном) синергически ингибировал рост опухоли [95]. Установлено, что генистеин также усиливает противоопухолевый эффект витамина D₃ [96].

Кроме того, генистеин достоверно угнетает канцерогенез толстой кишки крыс, вызванный азоксиметаном, а также диметилгидразиновый колоректальный рак [97]. В то же время изофлавоны действуют как промоторы гепатоканцерогенеза, индуцированного у самок крыс фенобарбиталом [97]. Генистеин способствует аккумуляции в опухоли (и, следовательно, цитотоксическому действию в ее клетках) противоопухолевого препарата цисплатина; с другой стороны, он снижает накопление в опухолевых клетках даунорубицина и этопозида [98].

Некоторым противоопухолевым потенциалом обладает и соевый протеин, свободный от изофлавонов. При протеазном гидролизе из него выделено 6 пептидов с 5–16 аминокислотными остатками. Мощный антимитотический пептид, очевидно, участвует наряду с изофлавонами в противоопухолевом действии сои [99]. Однако при длительном хранении изолята соевого протеина в присутствии глюкозы или генистеина

развивается коричневая окраска (Maillard-реакция) с появлением канцерогенов. Протеин сои луназин, в отличие от генистеина, не ингибирует тирозинкиназу и топоизомеразу II [100], но тормозит пролиферацию трансформированных клеток различных линий и рак кожи мышей. Луназин проникает в клетки в течение нескольких минут после введения извне и накапливается в ядрах после 18 ч, ингибирует ацетилирование коровых гистонов, не влияет на скорость роста нормальных и онкогенных клеточных линий. Очевидно, путем связывания с деацетилированными коровыми гистонами он избирательно убивает клетки на начальных этапах трансформации, нарушает динамику ацетилирования-деацетилирования гистонов и вызывает их гибель [101].

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. — К.: Наукова думка, 1976. — 260 с.
2. Omoni A.O., Aluko R. L. Soybean foods and their benefits: Potential mechanisms of action. // *Nutr.Revs.* — 2006. — V. 64. — P. 272–283.
3. Djuric Z., Chen G., Doenge D.R. et al. Effect of soy isoflavone supplementation on oxidative stress in men and women // *Cancer Lett.* — 2001. — V. 172. — P. 1–6.
4. Ruiz-Larrea M. B., Mohan A. R., Paganga G. et al. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones // *Free Radic. Res.* — 1997. — V. 26. — P. 67–70.
5. Ibrahim W. H., Chow C. X., Bruckner G. G. Effect of isoflavones on lipid peroxidation and antioxidant status in mouse liver // *FASEB J.* — 2006. — V.20. — Abstr.1.382.4.
6. Tsai E. G., Chait A. Inhibition of low density lipoprotein oxidation by genistein // *J. Invest. Med.* — 1995. — V. 43. — P. 245A.
7. Wei H. C., Wei L. Y., Frankel K. et al. Genistein inhibits protein histidine kinase // *Nutr. Cancer* — 1993. — V. 20. — P. 1–12.
8. De Whatley C. V., Rankin S. M., Hoult R. S. et al. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low-density lipoproteins by macrophages // *Biochem. Pharmacol.* — 1990. — V. 39. — P. 1743–1750.
9. Wei H., Bowen R., Cao O. et al. Antioxidant and antipromotional effects of soybean isoflavone genistein. // *Proc. Sci. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1995. — V. 208. — P. 124–130.
10. Uchtenstein A. H. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk // *J.Nutr.* — 1998. — V. 128. — P. 1589–1592.
11. Boersma B. J., Patel R. P., Kirk M. et al. Chlorination and nitration of soy isoflavones // *Arch.Biochem.Biophys.* — 1999. — V. 368. — P. 265–275.
12. Wiseman K., O'Reilly J. D., Adlercreutz H. Isoflavone phytoestrogens cause a decrease in F2-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans // *Am. Clin. Nutr.* — 2000. — V. 72. — P. 339–400.
13. Kapiotis S., Hei-Tmann M., Held J. et al. Genistein, the dietary-derived angiogenesis inhibitor, prevents LDL oxidation and protects endothelial cells from damage by atherogenic LDL // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — V. 17. — P. 2868–2874.
14. Setchell K.O. Absorption and metabolism of soy isoflavones — from food to dietary supplements and adults to infants // *J. Nutr.* — 2000. — V. 130. — P. 654s–655s.
15. Малик О. Г., Дялбога О. Р., Лунь М. І. Спектральна кльккісна та якісна характеристика ізофлавонів конюшини червоної // Тези доповідей 5 Укр. біохім. з'їзду, ч. II. — Київ, 1987. — С. 76–77.
16. Davis S. R., Murkies A. L., Wifcox G. Phytoestrogens in clinical practice // *Integr. Med.* — 1998. — V. 1 — P. 27–34.
17. Колесник Г. В., Слукка А. Я., Стадницький Ш. Л. та ін. Обмін мікроелементів в організмі корів під впливом фітоестрогенів // Тези доповідей 5 Укр. біохім. з'їзду, ч. II. — Київ, 1981. — С. 6–7.
18. Munro I. C., Harwood M., Hlywka J. J. et al. Soy isoflavones; A safety review // *Nutrition Revs.* — 2003. — V. 61. — P. 1633.
19. Andlauer W., Kolb J., Stehler P. et al. Absorption and metabolism of genistein in isolated rat small intestine // *J. Nutr.* — 2000. — V. 130. — P. 843–846.

20. *Stakianos J., Coward L., Lirk M., Barnes St.* Intestinal uptake and biliary excretion of the isoflavone genistein in rats // *J. Nutr.* — 1997. — V. 127. — P. 1260–1268.
21. *Richelle M., Pridmore-Merten S., Bodeustra S. T.* Hydrolysis of isoflavone glycosides to aglycones by (3-glycosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in postmenopausal women // *Ibid.* — 2002. — V.132. — P. 2587–2582.
22. *Setchell K. D. R., Brown N. M., Desai P.* Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements // *Ibid.* — 2001. — V. 131. — P. 1362–1375.
23. *Hackman R. M., Shi X.-B., White R. W.* A high genistein, shiitake mushroom extract displays anti-tumor effects on prostate and other cancers // *FASEB J.* — 2005. — V. 19. — Abstr.1.494.19.
24. *Franke A. A., Halm B. M. et al.* Isoflavone bioavailability after soy intake during childhood and effects by oral antibiotic treatment // *Ibid.* — 2006. — V. 20. — Abstr. 1 30.6.
25. *Franke A. A., Maskarines G., Custer L. G. et al.* Isoflavones in urine reflect those in the circulation and are useful compliance markers in soy intervention studies // *Ibid.* — 2005. — V. 19. — Abstr. 1 280.2.
26. *Gu L., House S. E., Prior R. L. et al.* Distribution and molecular forms of soy Isoflavones on organs / tissues of rats and pigs // *Ibid.* — 2006. — V. 20. — Abstr. 1.393.14.
27. *Gu L. Prior R. L., Fang N. et al.* Interspecies differences of isoflavone metabolic phenotypes in female rats, pigs, monkeys and IwmansV // *Ibid.* — 2005. — V. 19. — Abstr. 1.280.6.
28. *Guo T. I., McCay J. A., Zhang L. X. et al.* Genistein modulates immunoresponses and increases host resistance to B16F10 tumor in adult female B6C3F1 mice // *J. Nutr.* — 2001. — V. 131. — P. 3251–3258.
29. *Setchell K. D. R., Srown N. M., Lydeking-Qisen E.* The clinical importance of the metabolite equol — A clue to the effectiveness of soy and its isoflavones // *Ibid.* — 2002. — V. 132. — P. 3577–3584.
30. *Барабой В. А.* Биоантиоксиданты. — К.: Книга плюс, 2006. — 461 с.
31. *Mitchell J. H., Collins A. K.* Effects of soy milk supplement on plasma cholesterol levels and oxidative DNA damage in men — a pilot study // *Eur. J. Nutr.* — 1999. — V. 38. — P. 143–148.
32. *Milligan J. H., Phillips B., Soulsby M. et al.* Effects of dietary soy protein on stress induced brain lipid peroxidation // *FASEB J.* — 2002. — V. 16. — Abstr. 1.379.13.
33. *Барабой В. А., Максимов О. Б., Кривощёкова О. Е. и др.* // Тезисы доклада 5 Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. — Таллин, 1987. — С. 14–15.
34. *Kusaka M., Spperellakis N.* Genistein inhibition of a fast Na⁺ current in uterine leiomyosarcoma cells is independent of tyrosine kinase inhibition // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1996. — V. 1278. — P. 1–4.
35. *Niisato N., Ito Y., Marumaka Y.* Activation of Cl-channel and Na⁺, K⁺, Cl⁻ cotransporter in renal epithelial Ab cells by flavonoids: Genistein, daidsein, and apigenin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — V. 254. — P. 368–371.
36. *Markovitz J., Linassier C., Fosse P. et al.* Inhibitory effects of the tyrosine kinase inhibitor genistein on mammalian DNA topoisomerase // *Cancer Res.* — 1989. — V. 49. — P. 5111–5117.
37. *Lee D.-S., Lee S.-Y.* Genistein, a soy isoflavone, is a potent α -glucosidase inhibitor // *FEBS Lett.* — 2001. — V. 501. — P. 84–86.
38. *Shebley M., Kim H., Roberts-Klrchhoff E. C.* Inhibition of cytochromes P450 by isoflavones // *FASEB J.* — 2002. — V. 16. — Abstr. 1–145.11.
39. *Feinstein D. L., Galca E., Reis D. J.* Suppression of glial iNOS expression by tyrosine kinase inhibitors // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1994. — V. 738. — P. 325–328.
40. *Traganos F., Ardelt B. et al.* Effects of genistein on the growth and cell cycle progression of normal human lymphocytes and human leukemic MOLT4 and HL-60 cells // *Cancer Res.* — 1992. — V. 52. — P. 6200–6208.
41. *Shen F., Weber G.* Quercetin and genistein reduced signal transduction activity and provided synergistic cytotoxicity in human ovarian carcinoma cells // *PAA Cancer Res.* — 1998. — V. 39. — P. 558 — 795.
42. *Clubbs S., Bomser J. A.* Isoflavone-induced activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2) in non-tumorigenic prostate epithelial cells // *FASEB J.* — 2006. — V.20 — Abstr. 11.6534.
43. *Molteni A., Brizio-Molteni L., Persky Z.* *In vitro* hormonal effect of soybean isoflavones // *J. Nutr.* — 1995. — V. 125, Suppl. 3. — P. 7751–7556.
44. *Tilly J. L., Biitig A., Kowalski K. J., Hsieh A. J.* Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor suppress the spontaneous onset of apoptosis in cultured rat ovarian granulosa cells and follicles by tyrosine kinase-dependent mechanism // *Molec. Endocrinol.* — 1992. — V. 6. — P. 1942–1950.
45. *Bergamaschi G., Rosti V., Danova M. L. et al.* Inhibitors of tyrosine phosphorylation induce apoptosis in human leukemia cell line // *Leukemia.* — 1993. — V. 7. — P. 2012–2018.

46. *Frogen E. B., Steinberg F., Rudoll J., Mithelt A.* Genistein and daidzein modulate the activities of hepatic CYP1A1/2 and quinone reductase biotransformation enzymes in Swiss Webster mice // *FASEB J.* — 2006. — V. 20. — Abstr. 1393.16.
47. *Lu S., Czee W., Uosyula Sh. et al.* Increased urinary excretion of 2-hydroxyestrone but not 16 α -hydroxyestrone in premenopausal women during a soya diet containing isoflavones // *Cancer Res.* — 2000. — V. 60. — P. 1299–1305.
48. *Comber J. C., Morrison D. C., Chien M. M., Lehmann K. R.* Modeling of T-cell contact-dependent cell activation. IL-4 and antigen receptor ligation primes quiescent B cells to mobilize calcium in response to a cross-linking // *J. Immunol.* — 1991. — V. 148. — P. 2075–2082.
49. *Dhar A., Paul A.K., Skukla S. D.* Platelet-activating factor stimulation of tyrosine kinase and its relationship to phospholipase C in rabbit platelet: Studies with genistein and monoclonal antibody to phosphotyrosine // *Molec. Pharmacol.* — 1990. — V. 37. — P. 519–525.
50. *Bhatia N., Zi X., Agarwal R.* Enhanced polyphenolic nature of flavonoid antioxidants plays a detrimental role in the activation of survival factor Akt and apoptosis in prostate cancer DU145 cells: A comparison of silymarin, genistein and EGCG // *PAA Cancer Res.* — 1999. — V. 40. — P. 533–571.
51. *Nishio K., Miura K., Ohira K. et al.* Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, decreased the affinity of p56^{lck} to S-chain of intracellular receptor in human natural killer NK-rich cells and decreased NK-mediated cytotoxicity // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1994. — V. 207. — P. 227–233.
52. *Uckun F. M., Naria R. K., Jun X. et al.* Cytotoxic activity of epidermal growth factor-genistein against breast cancer cells // *Clin. Cancer Res.* — 1998. — V. 4. — P. 901–912.
53. *Eischen C. M., Dick C. J., Leibson P. J.* Tyrosine kinase activation provides an early and requisite signal for Fas-induced apoptosis // *J. Immunol.* — 1994. — V. 153. — P. 1947–1959.
54. *Salvi M., Brunati A. M., Clari G., Joninello A.* Interaction of genistein with the mitochondrial electron-transport chain results in opening of the membrane transition pore // *Biochim. Biophys. Acta* — 2002. — V. 1556. — P. 187–196.
55. *Xu J., Loo G.* Genistein inhibits NF- κ B activity and NF- κ B-mediated uPA expression // *FASEB J.* — 2001. — V. 15. — Abstr. 1499.4.
56. *McGabe M. J., Orrenius S.* Genistein induces apoptosis in immature human thymocytes by inhibiting topoisomerase II // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1993. — V. 194. — P. 944–950.
57. *Carter R. H., Juneson D. A., Park D. J. et al.* The CD19 complex of B lymphocytes. Activation of phospholipase C by a protein-tyrosine kinase-dependent pathway that can be enhanced by the membrane IgM complex // *J. Immunol.* — 1991. — V. 147. — P. 3663–3671.
58. *Nagai S., Kitani S., Hirai K.* Pharmacological study of stem-cell-factor-induced mast cell histamine release with kinase inhibitors // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — V. 208. — P. 576–581.
59. *Uckun F. M., Naria R. K., Jun X. et al.* Cytotoxic activity of epidermal growth factor-genistein against breast cancer cells // *Clin. Cancer Res.* — 1998. — V. 8. — P. 901–912.
60. *Jaceldo-Siegl K., Burke K., Fraser G.* Distribution of soy intake in western population // *FASEB.* — 2006. — V. 20. — Abstr. 11525.8.
61. *Anderson J. W., Johnstone B. M., Cook-Nevel M. E.* Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids // *New Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333. — P. 313–315.
62. *Demonthy J., Lamarche B., Jones P. J. H.* Role of isoflavones in hypocholesterolemic effect of soy // *Nutr. Revs.* — 2003. — V. 61. — P. 189–203.
63. *Ronis M., Chen Y., Badger Th.* Effects of soy protein isolate (SPI) and dietary isoflavones on cholesterol metabolism and transport in weanling rats // *FASEB J.* — 2005. — V. 19. — Abstr. 11.
64. *Kavanagh K. A., Zhang L., Davis M. A. et al.* Comparison of dietary soy and estrogen effects on hepatic cholesterol metabolism in ovariectomized cynomolgus monkeys // *Ibid.* — 2005. — V. 19. — Abstr. 11.834.1.
65. *Potter S. M.* Soy protein and serum lipids // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1996. — V. 7. — P. 260–264.
66. *Clarkson T. B.* Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 566s–569s.
67. *Kanazawa T., Osanai T., Zhang X. S. et al.* Protective effects of soy protein on the peroxidizability of lipoproteins in cerebrovascular diseases // *Ibid.* — 1995. — V. 125, suppl. 3. — P. 639–646.
68. *Torre J., Ramos V., Zambrano E. et al.* Soy protein reduces lipid accumulation and adipogenic gene expression in liver of rats fed a high-fat diet // *FASEB J.* — 2005. — V. 19. — Abstr. 11.586.2.
69. *Goodman-Gruent D., Kritiz-Silverstein D.* Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women // *J. Nutr.* — 2001. — V. 131. — P. 1202–1206.

70. *De Kleeijn M. J. J., van der Schouw Y. X., Wilson P. W. E.* Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favourable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S. women: The Framingham study // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 276–282.
71. *Ross-Viola J., Mezei O., Welch J. E., Shay N. E.* Effects of low- and high-isoflavone soy protein-based diets on cholesterol metabolism and entero-hepatic bile recirculation in mice // *FASEB J.* — 2006. — V. 20. — Abstr. 11.525.3.
72. *Noriega W., Monzoy A., Jovar A. R., Jorres N.* Soy protein intake reduces insulin excretion in a rat model of obesity induced by diet // *Ibid.* — 2005. — V. 19. — Abstr. 11.58.8.
73. *Cho K. W., Kim Y.-Ch.* Daidzein ameliorates tumor necrosis factor α (TNF α) induced insulin resistance and increases glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes // *Ibid.* — 2005. — V. 19. — Abstr. 11.586.9.
74. *Palacios-Gonzalez B., Jovar A. R., Torres N.* Soy protein reduces insulin resistance in skeletal muscle of obese Zucker fa/fa rats or in diet induced obesity (DIO) // *Ibid.* — 2006. — V. 20. — Abstr. 1.393.5.
75. *Mahadi G. B.* Oo soy isoflavones cause endometrial hyperplasia? // *Nutr. Revs.* — 2005. — V. 63. — P. 392–397.
- 75a. *Picherit Cbennetau-Pellsero C., Chauteranne B. et al.* Soybean isoflavones dose-dependently reduce bone turnover but do not reverse established osteopenia in adult ovariectomized rats // *J. Nutr.* — 2001. — V. 131. — P. 723–728.
76. *Keung W. M., Vallee B. L.* Daidzin and daidzein suppress free-choice ethanol intake by Syrian golden hamsters // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1993. — V. 90. — P. 10008–10012.
77. *Adlercreutz Y.* Phytoestrogens: epidemiology and possible role in cancer protection // *Environ. Health Perspect.* — 1993. — V. 103. — P. 10–112.
78. *Hawrylewicz E. J., Zapata J. J., Blair W. H.* Soy and experimental cancer: animal studies // *J. Nutr.* — 1995. — V. 125, suppl. 3. — P. 698–708.
79. *Jing Y. K., Nakaya K., Han R.* Differentiation of promyelocyte leukemia cells HL-60 induced by daidzein *in vitro* and *in vivo* // *Anticancer Res.* — 1993. — V. 13. — P. 1049–1054.
80. *Messina M. J.* Emerging evidence on the role of soy in reducing prostate cancer risk // *Nutr. Revs.* — 2003. — V. 61. — P. 117–131.
81. *Li Y., Sarkar F. H.* Gene expression profiles of genistein-treated PC3 prostate cancer cells // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 3623–3631.
82. *Сергеев П. В., Минеева Е. Н.* Антиэстрогены; молекулярные механизмы действия (обзор) // *Хим. фарм. журн.* — 1990. — № 1. — С. 4–8.
83. *Cassidy A., Bringham S., Setchell K.* Biological effects of isoflavones present in soy in premenopausal women: implications for the prevention of breast cancer // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994. — V. 6G. — P. 333–340.
84. *Santeil R. C., Chang Y. Ch., Nair M. G., Heiferrich W. G.* Dietary genistein exerts estrogenic effects upon the uterus, mammary gland and the hypothalamic-pituitary axis in rats // *J. Nutr.* — 1997. — V. 127. — P. 263–269.
85. *Wang T. J., Sathyamoorthy M., Phang J. M.* Antioxidant and anti-promotional effects of the soybean isoflavone genistein // *Carcinogenesis.* — 1996. — V. 17. — P. 271–275.
86. *Nagata Ch., Takatsuka N., Jnaba S. et al.* Effect of soy milk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1998. — V. 90. — P. 1830–1835.
87. *Franke A. A., Halm B. M., Hebshi S. et al.* Isoflavone availability after soy intake during childhood and effects by oral antibiotic treatment // *FASEB J.* — 2006. — V. 20. — Abstr. 1–30&.
88. *Levy R., Faber K. A., Ayyach L., Hughes C. L.* The effect of prenatal exposure to the phytoestrogen genistein on sexual differentiation of rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1995. — V. 208. — P. 60–66.
89. *Messina M. J., Persky V., Setchell K. D. R., Barnes S.* Soy intake and cancer risk; A review of the *in vitro* and *in vivo* data // *Nutr. Cancer.* — 1994. — V. 21. — P. 114–131.
90. *Lamartiere C. A., Moore J., Holland M., Barnes S.* Neonatal genistein chemoprevents mammary cancer // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1995. — V. 208. — P. 120–123.
91. *Li Y. T., Allred C. D., AHred K. F. et al.* Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent woman, breast cancer (MCF-7) tumor implanted in athymic nude mice // *J. Nutr.* — 2001. — V. 13. — P. 2957–2962.
92. *Fritz W. A., Ethoum J.-E., Catroneo M. S., Lamartiere C. A.* Genistein alters growth but is not toxic to the rat prostate // *Ibid.* — 2002. — V. 132. — P. 3007–3011.
93. *Mentor-Marsel R., Lamartiere C. A., El-toum J. E. et al.* Genistein in the diet reduces the incidence of poorly differentiated prostate adenocarcinoma in transgenic mice (TRAMP) // *Cancer Res.* — 2001. — V. 1. — P. 6777–6783.
94. *Lamartiere C. A., Catroneo M. S., Wang J. et al.* Genistein chemoprevention; Timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 552–558.

95. *Hugo E. R., Hartman D., Rees P. et al.* Interaction of tamoxiphen, genistein, and vitamin E in the growth inhibition of human and rogen-independent prostate cancer cell lines // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — V. 5. — P. 37370–3740.
96. *Rao A., Woodruff R. D., Wade W. N., Kallay E.* Genistein and vitamin D synergistically inhibit human prostate epithelial cell growth // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 3193–3194.
97. *Choi Y.-C., Sung H.-Y., Liao F.-H. et al.* The delayed tumorigenesis of soy isoflavones on 7-12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) induced mammary tumors in female Sprague-Dawley rats with or without ovariectomization // *FASEB J.* — 2006. — V. 2. — Abstr. 2.525.10.
- 97a. *Lee K.-W., Wang H.-J., Murphy P. A., Heudrich S.* Soybean isoflavone extract suppresses early but not late promotion of hepatocarcinogenesis by Phenobarbital in female rat liver // *Nutr. Cancet.* — 1995. — V. 2. — P. 267–278.
98. *Marverti G., Andrews P. A.* Stimulation of cis-diamminedichloroplatinum (11) accumulation by modulation of passive permeability with genistein: an altered response in accumulation-defective resistant cells // *Clin. Cancer Res.* — 1996. — V. 2. — P. 991–999.
99. *Hellerstein M.* Antimitotic peptide characterized from soybean: role in protection from cancer // *Nutr. Revs.* — 1999. — V. 37. — P. 359–361.
- 99a. *Davies C. G. A., Netto F. V., Glassenap N., Gallaher C. M. et al.* Indication of Maillard region during storage of protein isolates // *J. Agric. Food Chem.* — 1998. — V. 46. — P. 2485–2489.
100. *DeMejia E. G., Wang W., Jorr-Diaz S.* Identification and characterization of soy peptides with topoisomerase inhibitory activity // *FASEB J.* — 2005. — V. 19. — Abstr. 11.585.7.
101. *De Lumen B. O.* Lunasin: A cancer-protective peptide // *Nutr. Revs.* — 2005. — V. 63. — P. 16–21.

**ІЗОФЛАВОНИ СОЇ:
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
ТА ЗАСТОСУВАННЯ**

V. A. Baraboy

Bremen, Німеччина

E-mail: rguiberman@mail.ru

Структурні особливості ізофлавонів сої визначають їхню біологічну активність: антиоксидантну, інгібіторну, незначну естрогенну та антиестрогенну (внаслідок структурної близькості до естрогенних гормонів). Ізофлавоони нетоксичні, а сою широко використовують в комерційних дитячих дієтах. Високе споживання сої в Японії і Китаї корелює з низькою серцево-судинною та онкологічною патологією. Антиоксидантний та естрогенний ефекти ізофлавонів зумовлюють нормалізуючий вплив на вміст холестеролу, тригліцеридів, пероксидацію ліпопротеїнів, на ліпідний обмін загалом. Інгібуюча дія ізофлавонів на тирозинкіназу, топоізомеразу, орнітиндекарбоксілазу, диференціувальний та антипроліферативний ефекти обмежують індукцію і розвиток новоутворень, передусім гормонозалежних.

Ключові слова: ізофлавоони, біологічна активність, практичне застосування.

**SOYBEAN ISOFLAVONES:
BIOLOGICAL ACTIVITY
AND APPLICATION**

V. A. Baraboy

Bremen, Germany

E-mail: rguiberman@mail.ru

Some structural peculiarities of soybean isoflavones determine their biological activity: antioxidant, inhibitory, weak estrogenic and antiestrogenic (because of similarity with estrogen hormones). Isoflavones are nontoxic, soy is used as a component of commercial infant diets. High consumption of soy in Japan and China is a reason of low cardiovascular and oncologic pathology. Antioxidant and estrogenic effects of isoflavones provide normalization of cholesterol, triglyceride level, lipoprotein peroxidation, normalization of lipid metabolism. Inhibiting action of isoflavone on tyrosinase, topoisomerase, ornithindecaboxylase activity, antiproliferative effect limit the induction and development of some tumors, especially hormone-dependent.

Key words: soybean isoflavones, biological activity, practical application.