

РОСЛИННІ ІЗОФЛАВОНИ: БІОСИНТЕЗ, ДЕТЕКТУВАННЯ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

В. Д. НАУМЕНКО, Б. В. СОРОЧИНСЬКИЙ, В. І. КОЛИЧЕВ

ДУ «Інститут харчової біотехнології та геноміки» НАН України, Київ

E-mail: naumenko.valentina88@gmail.com

Отримано 17.09.2012

Розглянуто біологічні властивості, структуру і шляхи біосинтезу рослинних ізофлавононів, передусім ізофлавононів сої (даїдзеїну, геністеїну та гліцетеїну). Описано структуру ізофлавононів та їхніх форм, агліконів та глікозидів (глікозидів), проаналізовано шляхи біосинтезу ізофлавононів. Подано загальну інформацію про сучасні методи детектування ізофлавононів та їх кон'югатів. Обговорено важливість профілювання ізофлавононів, флавоноїдів і їх кон'югатів за допомогою аналітичних та інструментальних методів для вирішення деяких питань біології та медицини. Наведено інформацію щодо вмісту ізофлавононів в окремих рослинних культурах і в тканинах різних сортів сої. Висвітлено оздоровчі, лікувальні та профілактичні властивості ізофлавононів при онкологічних, серцево-судинних, ендокринних захворюваннях та в разі порушення обміну речовин. Описано можливі механізми їхніх біологічних ефектів. Наведено інформацію про застосування сучасних технологій для створення нових ліній рослин, які продукують ізофлавоноїди з певним рівнем ізофлавононів, що сприяє лікуванню та профілактиці захворювань. Розглянуто можливості застосування метаболічної інженерії для підвищення накопичення та синтезу ізофлавононів небобовими культурами, такими як тютюн, арабідопсис і кукурудза. Подано приклади того, як шляхом індукції введеного ензиму ізофлавоносинтази рослинні тканини, які природно не є продуцентами ізофлавононів, набувають потенціалу для синтезу цих біологічно активних сполук. Обговорено конкретні біохімічні шляхи, що уможливають підвищення синтезу ізофлавонону геністеїну в тканинах рослин *Arabidopsis thaliana*. Зроблено висновок, що генно-інженерні маніпуляції з рослинами, які спрямовано на модифікацію вмісту вторинних метаболітів, дають можливість створювати нові сільськогосподарські культури з поліпшеними агрономічними властивостями та харчовими характеристиками.

Ключові слова: ізофлавонони, даїдзеїн, геністеїн, гліцетеїн, соя, біологічні властивості, метаболічна інженерія.

Ізофлавонони (ІФ) — це вторинні метаболіти, що належать до великої групи природних фітоестрогенів. Фітоестрогени поділяють на 6 основних категорій, до яких належать ІФ, лігнани, куместани, лактони резорцилової кислоти, флавонони та халкони. Найчисленнішими з них є ІФ, лігнани та куместани. У великій кількості ІФ містяться в сої (*Glycine max* L.), червоній конюшині (*Trifolium pratense* L.), кінських бобах (*Vicia faba* L.), пуерарії волосянистій (*Pueraria lobata*, кудзу), Thai Kwao Krua (*Pueraria mirifica*), у лікарській рослині *Flemingia vestita* (*Leguminosae*), у таких рослинах, як люцерна (*Medicago* L.) і тонконіг (*Kentucky bluegrass* / *Poa pratensis* L.), а також у кавових зернах. Найбільший вміст ІФ — у соєвих бобах та продуктах, вироблених із сої [1].

ІФ входять до складу природної групи ізофлавоноїдів, які майже виключно синте-

зуються рослинами родини *Leguminosae*. Вони також є важливою складовою рослинної ризосфери. ІФ — це натуральні сполуки, що мають молекулярну масу і структуру, подібну до естрогенів людини, виявляють незначну естрогенну активність і тому їх відносять до класу фітоестрогенів. Вони конкурують з ендогенним естрогеном за зв'язування з рецептором і діють одночасно як естрогенові агоністи та антагоністи [2]. Подібність структури екволу та естрогену естрадіолу показано на рис. 1.

Структура ізофлавононів та їхні форми

ІФ — підгрупа ізофлавоноїдів, які входять до складу великої групи рослинних поліфенолів. Хімічна структура ІФ базується на основі фенілпропанового скелета $C_6-C_3-C_6$. Це гетероциклічні сполуки з ато-

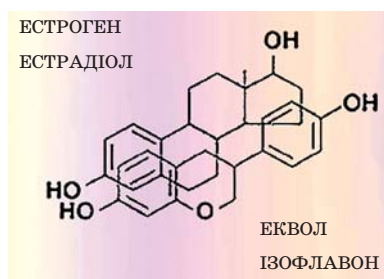


Рис. 1. Будова ізофлавонів та естрогенів

мом кисню в кільці. Від інших класів флавоноїдів ІФ відрізняються великою структурною варіабельністю, проте, на відміну від інших флавоноїдів, мають обмежене розповсюдження в природі. Важливим природним джерелом ІФ є соя, в якій вони містяться у формі глікозидів (β -глюкозидів, ацетилглюкозидів і малонілглюкозидів, але переважно представлені β -глюкозидами), геністину та даїдзину. В агліконовій формі присутні тільки 2–5% ІФ сої. Процес перероблення сої змінює профіль ІФ, що докладно розглянуто в роботах [3–5]. Так, ацетилглюкозиди утворюються внаслідок декарбоксилування малонілглюкозидів, а β -глюкозиди — в результаті гідролізу ефірного зв'язку малоніл- та ацетилглюкозидів. Подальше розщеплення глюकोзидного зв'язку сприяє утворенню активної форми ІФ агліконів (рис. 2).

Низкою досліджень [6–8] було виявлено відмінності в рівні поглинання гліконових (глікозидних) та агліконових (без цукрового залишку) ІФ організмом людини. Неактивні глікозиди ІФ — геністин, даїдзин та гліцитин (глікони), полярні й розчинні у воді сполуки, у разі потрапляння в шлунково-кишковий тракт у складі харчових продуктів гідролізуються ензимами мікрофлори кишечника (під дією β -глюкозидаз відбувається відокремлення вуглеводної частини) з утворенням біологічно активних гормоноподібних речовин, агліконів, в основному геністеїну (4,5,7-тригідроксіізофлавоон), даїдзеїну (4,7-дегідроксіізофлавоон) та гліцитеїну (4,7-дегідрокси-6-метоксіізофлавоон) (рис. 2). За подальшого ензимного оброблення даїдзеїну утворюється наступна його форма — еквол — головний метаболіт під час споживання ІФ, що формується в присутності шлунково-кишкової мікрофлори. Таке перетворення ІФ притаманне для 50–70% населення, яке споживає соєві продукти. ІФ геністеїн та даїдзеїн можуть також бути метаболізовані з інших попередників, наприклад біоксаніну А і формононетину (*O*-метилвані ізофлавоон), відповідно.

Середній проміжок часу для досягнення максимальних концентрацій агліконів у плазмі крові людини — 4–7 год, тоді як для відповідних β -глюкозидів — 8–11 год, що збігається з тривалістю гідролітичного розщеплення глюкозидної частини ІФ. Завдяки цьому підвищується їх біодоступність, при цьому для геністеїну вона значно вища, ніж для даїдзеїну, і є більшою за умови споживання їх у формі β -глюкозидів, а не агліконів.

Згідно з Kudou et al. [9] у соєвих бобах та гіпокотиліях міститься 9 різних глюкозидів (даїдзин, геністин, гліцитин, 6''-*O*-ацетилдаїдзин, 6''-*O*-ацетилгеністин, 6''-*O*-ацетилгліцитин, 6''-*O*-малонілдаїдзин, 6''-*O*-малонілгеністин, 6''-*O*-малонілгліцитин). Автори зазначають, що даїдзин, геністин, гліцитин та відповідні малонілглюкозиди накопичуються в дозріваючому насінні упродовж 35–60 днів після цвітіння. Накопичення малонілгеністину та геністину припадає на останню фазу дозрівання насіння, тимчасом як малонілдаїдзин та даїдзин акумулюються протягом усього періоду дозрівання. Загальна кількість ІФ у гіпокотиліях була в 5,5–6,0 разів вища, ніж у котилідонах, а гліцитин та його похідні накопичувались виключно в гіпокотиліях. Автори повідомляли, що виділений ізофлавоон гліцитеїн 7-*O*- β -(6''-*O*-ацетил)-*D*-глюкозид (6''-*O*-ацетилгліцитин) є складовою частиною речовин, які впливають на смакові характеристики соєвих продуктів, надаючи їм специфічного смаку. Найбільш поширені ІФ сої: даїдзеїн, гліцитеїн, геністеїн, формононетин, біоканін А, пуерарин, 7-*O*- β -глюкозид.

Окрім зазначених ІФ у природі трапляються такі ізофлавоони, як ірилон (флавоноїд *Trifolium pratense* — червона конюшина та

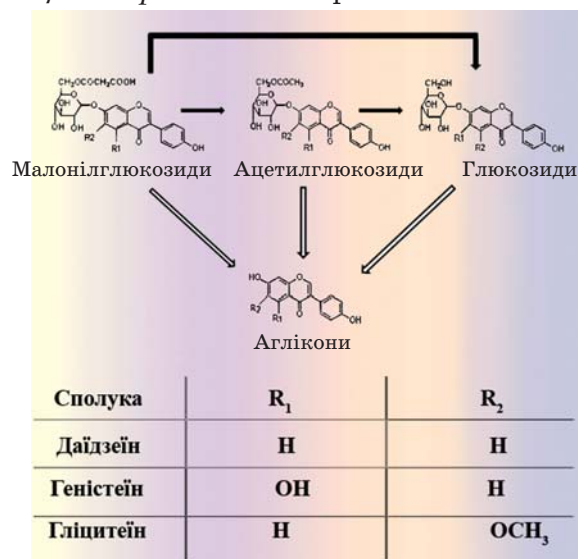


Рис. 2. Утворення активних форм ІФ

Iris germanica, оробол, виділений з *Aspergillus niger* і *Streptomyces neyagawaensis*, інгібітор фосфатидилінозитолкінази, псевдобабтигенін — флавоноїд *Trifolium pratense*), метиловані форми, зокрема галікозин (*Astragalus membranaceus* Bge. var. *Mongholicus* та *Trifolium pratense*), іригенін (виділений з леопардової лілії *Belamcanda chinensis*), прунетин (виділений з *Prunus emarginata* та коренів гороху), ретузин (флавоноїд *Dipteryx odorata* та *Dalbergia retusa*), синтетичний ІФ іприфлавоин і ще багато інших форм.

Шляхи біосинтезу ізофлавонів

ІФ належать до великої групи природних сполук флавоноїдів, тому шляхи їх біосинтезу доцільно розглядати в контексті біосинтезу природних поліфенолів, які, на відміну від ІФ, мають велике поширення в природі й відіграють важливу роль залежно від типу клітин та органів, де вони акумулюються (насіння, корені, плоди, листя).

Біосинтез ІФ, як і всіх флавоноїдів, відбувається в цитоплазмі (цитозолі). У 1974 р. Stafford [10] висловив припущення, що ензими, які беруть участь у біосинтезі флавоноїдів, утворюють мультиензимний комплекс. Так, у цитозольній фракції протопластів, виділених із квітів *Hippeastrum* і *Tulipa*, було виявлено найвищу активність халконсинтази, халконізомерази та глюкозилтрансферази, дещо нижча активність зазначених ензимів — у мікросомальній фракції [11]. На основі цих даних зроблено припущення, що ензими локалізовані в безпосередній близькості до внутрішніх мембран клітини. Подальшими біохімічними, імуногістохімічними та молекулярно-цитологічними й іншими дослідженнями було підтверджено, що ензими, які беруть участь у біосинтезі флавоноїдів, утворюють мультиензимний комплекс [12–14]. Усі інші ензими біофлавоноїдного шляху локалізуються поблизу мембрани ендоплазматичного ретикулума.

На сьогодні відомо два шляхи утворення природних фенольних сполук: шикиматний і ацетатно-малонатний. Для вищих рослин у процесі біосинтезу флавоноїдів характерним є поєднання ацетатно-малонатного шляху з шикиматним. Суттєвою особливістю будови флавоноїдів порівняно з іншими поліфенолами є походження двох бензольних кілець їхньої структури [15].

Із поданої загальної схеми біосинтезу флавоноїдів (рис. 3) видно, що попередни-

ком усіх флавоноїдів є 4, 2', 4', β'-тетрагідроксихалкон, який утворюється в результаті каталізованої халконсинтазою (CHS) конденсації малонілкоензиму А та *n*-кумарилкоензиму А, далеким попередником якого є шикимова кислота. Згодом тетрагідроксихалкон під дією халконізомерази (CHI) перетворюється на 5, 7, 4'-тригідроксифлаванон (нарингенін), з якого утворюється більшість флавоноїдів, у тому числі й ІФ. Перетворення халкону на різні підгрупи флавоноїдів відбувається циклізацією та модифікуванням гетероциклічного ядра.

Біосинтез флавоноїдів, зокрема й ІФ, зручніше розглядати поетапно: 1) утворення основного C₆-C₃-C₆-скелета; 2) шляхи, за допомогою яких флавоноїди різних класів утворюються з основного C₆-C₃-C₆-попередника і де можливі взаємоперетворення між флавоноїдами різних класів; 3) кінцеві модифікації, такі як гідроксилування, метилування і глікозилювання, які дають початок багатьом флавоноїдам всередині кожного класу.

Рис. 4 є більш деталізованою порівняно з рис. 3 частиною схеми біосинтезу флавоноїдів, на ньому добре видно два шляхи утворення ІФ. Геністеїн утворюється з першого проміжного субстрату нарингеніну, який є продуктом халконсинтази та халконізомерази. За допомогою халконредуктази утворюється другий субстрат — ліквіритигенін, який далі конвертується в даїдзеїн.

Потім ІФ за участю ізофлавоин-О-метилтрансферази (IOMT), ізофлавоин-2'-гідроксилази (I2H), ізофлавоинредуктази (IFR), веститонредуктази (VR), 7,2'-дигідрокси, 4'-метоксіізофлавоинолдегідрогенази (DMID) перетворюються на ізофлавоноїди.

Методи детектування ізофлавонів та їхніх кон'югатів

Детектування і структурна характеристика ізофлавонів та їхніх кон'югатів, одержаних із рослинного матеріалу як у вигляді окремих сполук, так і сумішей, ускладнюються через присутність великої кількості ізомерних форм агліконів ІФ та їх глюкозидів. У більшості випадків з метою ідентифікації та характеристики ІФ, як невідомих сполук, застосовують ядерний магнітний резонанс (ЯМР) (¹H and ¹³C), мас-спектрометрію (MS), УФ- та ІЧ- (UV- and IR) спектрометрію, однак вони не можуть надати всієї необхідної інформації про структуру

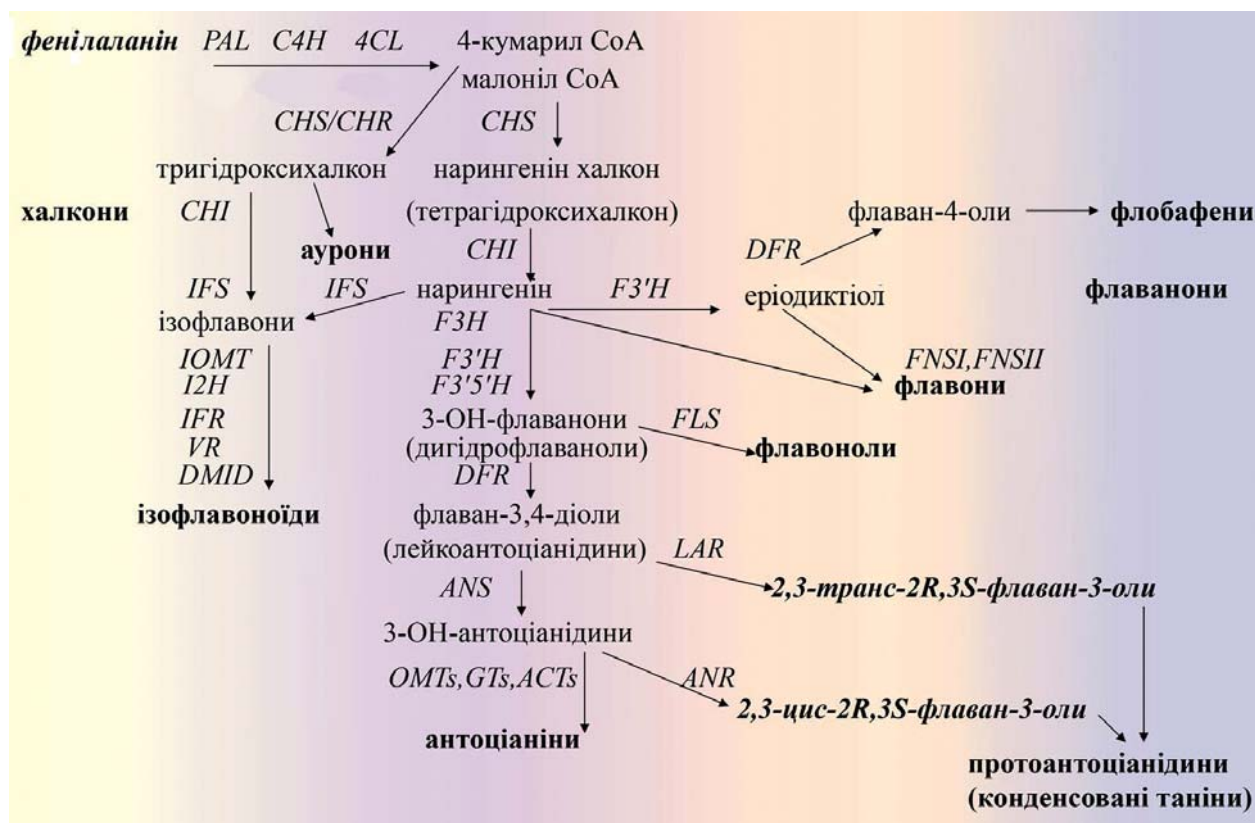


Рис. 3. Схема біосинтезу флавоноїдів:

показано утворення окремих підкласів флавоноїдів (флавонолів, антоціанів, проантоціанідинів, флобафенів, ауронів, флавононів та ізофлавононів). Позначено також проміжні сполуки та ензими

Примітка. Ензими:

ACTs — ацетилтрансферази;

ANR — антоціанідинредуктаза;

ANS — антоціанідинсинтаза (відома також як лейкоантоціанідиндіоксигеназа)

C4H — цінамат-4-гідроксилаза;

CHI — халконізомераза;

CHR — халконредуктаза;

CHS — халконситаза;

4CL — 4-кумарол-CoA лігаза;

DFR — дигідрофлавонол 4-редуктаза;

DMID — 7,2'-дигідрокси, 4'-метоксіізофлаванолдегідрогеназа;

F3H — флаванон 3-гідроксилаза;

FNS1; FNS11 — флавоносинтаза I і II;

F3'H; F3'5'H — флавоноід 3'- і 3'5'- гідроксилаза;

IOMT — ізофлавонон-O-метилтрансфераза;

IFR — ізофлавононредуктаза;

I2'H — ізофлавонон 2'-гідроксилаза;

IFS — ізофлавононсинтаза;

LAR — лейкоантоціанідин редуктаза;

OMTs — O-метилтрансферази;

PAL — фенілаланіламоніліаза;

GTs — глюкозилтрансфераза;

VR — веститонредуктаза.

аналізованого зразка. Важливим є коректне детектування ІФ у тканинах організму та фізіологічних рідинах (сеча, кров, спінальна рідина), оскільки при цьому часто доводиться мати справу з різними модифікаціями ІФ [16]. В організмі людини і тварин ІФ

присутні у формі глюкозидів, сульфатів та метильованих сполук [17, 18].

Одним із завдань функціональної геноміки та системної біології є профілювання метаболітів. Кількісний та якісний моніторинг похідних ІФ, разом з інформацією про

Таблиця 1. Методи іонізації та типи аналізаторів для фітохімічних і клінічних аналізів флавоноїдів та їхніх кон'югатів за допомогою мас-спектрометрії

Система введення зразка	Метод іонізації	Тип аналізатора	Коментарі
Безпосереднє внесення або додавання окремої сполуки	Електронний удар (EI) Хімічна іонізація (CI) Мас-спектрометрія вторинних іонів з рідкою матрицею (LSIMS) ^b Бомбардування швидкими атомами (FAB) ^b Хімічна іонізація за атмосферного тиску (APSI) ^b Матрично-активована лазерна десорбція/іонізація (MALDI) ^b Іонізація в електроспреї (ESI) ^b	Електромагнітний — (В/Е або Е/В) ^a Квадруполь — (Q) Іонна пастка — (IT) Часопролітний — (TOF) ^a Мас-аналізатор іонно-циклотронного резонансу з Фур'є-перетворенням (FT ICR) ^a	Застосовують методи тільки м'якої іонізації (МС/МС), що дають змогу збільшити кількість структурної інформації
Газова хроматографія — (GC) ^c	Електронний удар (EI) Хімічна іонізація (CI) Бомбардування безперервним потоком швидких атомів (CF FAB) ^b	Електромагнітний (В/Е або Е/В) ^a Квадруполь (Q) Іонна пастка (IT) Часопролітний (TOF) ^a Квадруполь (Q) Іонна пастка (IT) Часопролітний (Time of Flight) (TOF) ^a	Необхідна дериватизація, можливий аналіз тільки вільних агліконів Застосовують методи тільки м'якої іонізації (МС/МС), які дають змогу збільшити кількість структурної інформації
Рідинна хроматографія — (LC) або капілярний електрофорез	Хімічна іонізація за атмосферного тиску (APCI) ^b Іонізація в електроспреї (ESI) ^b	Мас-аналізатор іонно-циклотронного резонансу з Фур'є-перетворенням (FT ICR) ^a	

Примітка: *a* — аналізатор високої роздільної здатності, що дає змогу розділити іони з різницею мас до 0,1 Da; *b* — метод м'якої іонізації; *c* — можлива температурна деградація аналітів на ГХ-колонці.

Стратегію комбінованого застосування різних МС та хімічної дериватизації подано на рис. 5.

За допомогою мас-спектрів можна одержати інформацію про молекулярну масу всього кон'югату, розмір цукрової частини та молекулярну масу аглікону. Деталі удосконалення FAB- та LSIMS-іонізації описано в [33].

Для аналізу ізофлавонових глікозидів у соєвих продуктах та флавоноїдних глікозидів у харчових продуктах мас-спектрометри з лазерною десорбційною іонізацією комбінували з часопролітним аналізатором (MALDI ToF) [34, 35].

Діапазон біологічної активності флавоноїдів, що їх уживають разом із їжею люди і тварини, досить широкий, тому досліджують метаболізм цих сполук. Найважливішою групою цього класу природних сполук є фітоестрогени (ІФ) та антиоксиданти

(антоціаніни: флавоноли та флаволи); сполучення їх із протейнами (таніни) та їхніми метаболітами контролюється у фізіологічних рідинах (сеча, кров, молоко) [36]. Такі дослідження допомагають з'ясувати вплив ізофлавоноїдів на здоров'я людини і тварин, дають змогу оцінити їхню роль у різних епідеміологічних дослідженнях. Використання МС-методів у поєднанні з хроматографією (ГХ, РХ тощо) з потужними детекторами здатні ідентифікувати окремі сполуки навіть у складних сумішах.

Вміст ізофлавонів у рослинних культурах. Табл. 2 дає загальне уявлення щодо вмісту основних ІФ — даїдзеїну та геністеїну в окремих культурах [37]. Як видно, вміст даїдзеїну та геністеїну в соєвих бобах на декілька порядків вищий порівняно з іншими культурами. Детальний аналіз вмісту ІФ у фруктах, овочах, горіхах та злакових культурах подано в роботах [38–40].

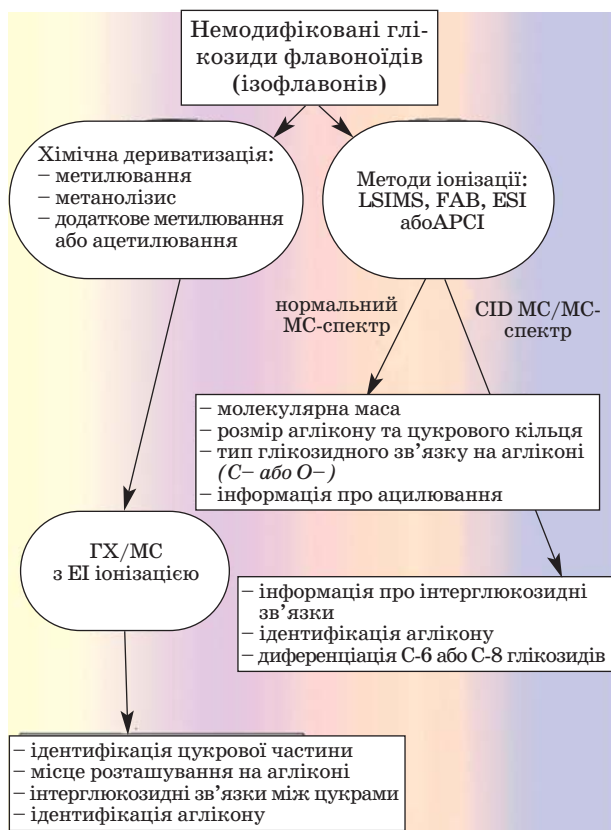


Рис. 5. Стратегія одержання структурної інформації за допомогою мас-спектрометрії

ІФ сої, загальний вміст яких в різних її сортах варіює від 1,2 до 4,2 мг/г, представлені геністеїном (55–65%), даїдзеїном (близько 30%) і гліцитином (5–15%). Співвідношення основних ІФ (даїдзеїну, геністеїну та гліцитеїну) в насінні та зародку сої показано на рис. 6 [41]. Зародок характеризується досить високим вмістом гліцитеїну. Геністеїну, який справляє найбільший серед ІФ позитивний вплив на організм людини, значно більше в цілісному насінні сої (50% і вище), ніж у зародку. Тому соєві продукти, що їх виробляють із цільних бобів, та вироблені з них харчові добавки мають більший терапевтичний ефект. Аналіз вмісту основних ІФ оцінювали також під час проростання насіння сої двох сортів — Hutcheson і Saviness. Максимальний вміст ІФ (геністеїну, даїдзеїну та β-глюкозидів) було виявлено за довжини гіпокотилля 0,5 мм (Hutcheson) та 2,5 мм (Saviness), вміст гліцитеїну та його глюкозидів залишався майже незмінним [42]. Отже, контроль над проростанням може бути використано для підвищення вмісту ІФ у насінні.

У сухих бобах може міститися більш ніж 200 мг ІФ на 100 г бобів, при цьому концен-

Таблиця 2. Вміст основних ізофлавононів у деяких культурах [37]

Культура	Даїдзеїн, мкг/100 г сухої маси	Геністеїн, мкг/100 г сухої маси
Ячмінь	14	7,7
Насіння конюшини	178	323
Арахіс	58	64
Насіння сої	10 500–85 000	26 800–120 500
Турецький горох	11–192	69–214
Сочевиця	3–10	7–19
Люцерна	62	5
Броколі	6	8
Цвітна капуста	5	9

трації геністеїну та даїдзеїну в різних сортах сої та соєвих продуктах істотно варіюють. Так, у роботі [43] за допомогою високороздільної рідинної хроматографії було проаналізовано 11 сортів сої (4 — індійського походження і 7 — болгарського) на вміст ІФ, фенольних сполук та на антиоксидантну активність. Загальний вміст ІФ становив від 558,2 до 1 048,6 мкг/г в індійських сортах сої і 627,9–1 716,9 мкг/г — у болгарських. Найвищий вміст ІФ в індійських сортах було встановлено для сорту Maus-2 (1 048,6 мкг/г), а найнижчий — для Hardee (558,2 мкг/г), відповідно. У болгарських сортах найвищий рівень ІФ визначено для сорту Boyara (1 716,9 мкг/г), а найнижчий — для Line 5 (627,9 мкг/г). Досліджуючи насіння, яке зберігалось протягом тривалого часу, виявили зниження концентрації малонілглюкозидів, тоді як концентрація глікозидів та агліконів зростала. У насінні ж, яке зберігалось упродовж 3 років, було визначено неістотне зниження загальної концентрації ІФ. Отже, процес синтезу та накопичення вторинних метаболітів, зокрема ІФ, залежить від багатьох факторів: кліматичних умов, урожайності, генотипу та частини рослини. Усе це слід враховувати під час висівання матеріалу з метою збільшення врожайності та концентрації згаданих сполук. Профілювання ІФ сої може бути корисним для розуміння регулювання їх біосинтезу з метою збільшення та поліпшення стійкості сільськогосподарських культур до різних хвороб та використання в медицині.

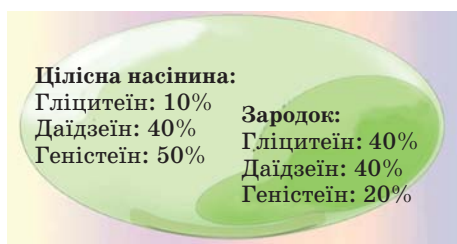


Рис. 6. Вміст основних ІФ у цілісній насіннині та зародку сої

Біологічні властивості ізофлавонів

ІФ сої (культури з найбільшим їх вмістом) давно привертають увагу дослідників як натуральні природні сполуки, що мають профілактичні та лікувальні властивості. До них належать: профілактика остеопорозу, онкологічних, серцево-судинних захворювань та атеросклерозу, гальмування процесів старіння та ін. [44].

Передусім ІФ становлять інтерес для дослідників як група речовин з антиканцерогенним ефектом, чому присвячено велику кількість робіт. Пригнічення процесів канцерогенезу в організмі відбувається насамперед унаслідок того, що ІФ сої здатні інгібувати активність ензимів, які необхідні для росту клітин пухлин: протеїнтирозинкінази, рибосомкінази (рибосомальна протеїн-S6-кіназа), ДНК-топоізомерази II. ІФ також здатні гальмувати гіперплазію (розростання) кровоносних судин всередині пухлини. Завдяки тому, що молекулярна структура ІФ подібна до структури естрогену і він може конкурентно з'єднуватися з рецепторами естрогену в тканинах, суттєво знижується вірогідність захворювання на рак молочної залози [45–48]. Katz et al. [49] досліджували антиканцерогенну дію ІФ та опромінення на культурі клітин пухлини слинної залози людини. Дослідження показали, що ІФ геністеїн зменшує кількість клітин пухлини слинної залози людини і посилює індукцію експресії двох найважливіших протеїнів — p53 та p21^{CIP1}. За низьких концентрацій у поєднанні з вітаміном Е вони блокують поділ клітин пухлини та інгібують синтез ДНК. ІФ підвищують чутливість цих клітин до опромінення, що дає змогу зменшувати радіотерапевтичну дозу опромінення. ІФ геністеїн здатен інгібувати ДНК-топоізомеразу II клітин раку простати, ротової порожнини та ангиогенез *in vitro*, який відіграє важливу роль в утворенні метастазів [50–53]. Було встановлено, що високий рівень споживання соєвих ІФ у разі використання азійської дієти корелює з меншою частотою виникнення раку простати у

чоловіків. Вивчали вплив концентрату ІФ сої на ріст клітин андрогеннезалежного раку простати PC-3 та профіль експресії генів [54]. Цей концентрат (52 мг/л) зменшує життєздатність клітин раку простати і пригнічує синтез ДНК на 50% ($P < 0,05$). За допомогою протокової цитометрії та імуноблотингу було показано, що за концентрації ІФ 200 мг/л відбувається накопичення клітин у G2/M фазі клітинного циклу та зниження цикліну А на 20% ($P < 0,05$). Використовуючи мікроарей-аналіз (Affymetrix-олігонуклеотидні мікрочипи ДНК із 17 000 генів людини), оцінювали зміну профілю експресії генів. Зміну експресії генів під впливом концентрату ІФ сої відзначено для 75 генів, для 28 з них експресія була підвищена, для 47 — знижена ($P < 0,05$). Подальший аналіз показав, що рівні мРНК інтерлейкіну-8 (IL-8), матричної металопротеїнази 13, інгібіну бета А, фолістатину, фібронектину знижувались, а експресія p21^{CIP1}, інгібітору клітинного поділу, підвищувались. Автори дійшли висновку, що концентрат ІФ сої здатен пригнічувати ріст клітин раку простати PC-3 шляхом модуляції клітинного поділу та зміною експресії генів, які беруть участь у регуляції клітинного циклу, метастазуванні та ангиогенезі.

Проте повного розуміння антиканцерогенної активності ІФ немає. Так, було показано [55], що низькі дози ІФ геністеніну на клітини епітелію молочної залози майже не діяли, а вищі концентрації провокували різке гальмування проліферативної активності клітин, що призводило до апоптозу. Одним із пояснень такого ефекту може бути антиестрогенна активність геністеїну. Є й інші докази того, що дія геністеїну на клітини аналогічна дії агоністів естрогену, які мають здатність зв'язуватися з рецепторами на поверхні клітин-мішеней, конкуруючи за посадку на рецептор, і саме тому ІФ, що належать до селективних модуляторів естрогенових рецепторів, можуть справляти антиестрогенну та естрогеноподібну дію. Геністеїн поводить себе як естроген, але має здатність гальмувати проліферацію клітин, а це може означати, що механізм протипухлинного ефекту, імовірно, не має стосунку до його естрогеноподібної поведінки, і протипухлинні ефекти пов'язані з активністю, не опосередкованою рецепторами естрогенів. ІФ сої здатні протидіяти молекулам, які стимулюють ріст пухлин, пригнічуючи активність протеїнтирозинкінази, епідермального фактора росту (EGF) та ДНК-топоізомерази. Було показано, що інгібування проліферації клітин раку простати

і молочної залози та індукцію апоптозу геністеїном частково опосередковано через шляхи даун-регуляції Akt-кінази і фактора транскрипції NF-κB [56].

Ще одну властивість ІФ — протекторну — було продемонстровано дослідженнями Pollard, Luckert [57]. Годування тварин соєвим протеїном з високим рівнем геністеїну і даїдзеїну сприяло зменшенню кількості випадків раку простати на 27% та подовженню латентного періоду появи пухлини після експозиції з хімічними канцерогенами, порівняно з тваринами, яких годували соєвим ізолятом з низьким рівнем геністеїну та даїдзеїну. Захисний ефект ІФ було показано за хімічно індукованого канцерогенезу в роботах [58–61]. Годування щурів їжею з добавками соєвої пасту та соєвим протеїном, а також застосування ІФ даїдзеїну, даїдзеїну і геністеїну затримувало появу і зменшувало кількість індукованих диметилбензантраценом (ДМБА) пухлин молочної залози у самиць щурів Sprague-Dawley порівняно з контролем. Схожі результати було одержано у разі виникнення пухлин молочної залози, індукованих радіацією.

Одним із найважливіх біологічних ефектів соєвих ІФ є кардіопротекторна дія. Відомо, що в світі існує висока летальність від серцево-судинних захворювань як для чоловіків, так і для жінок у певний період життя. Особливо помітним є збільшення її для жінок у період постменопаузи. Дефіцит естрогенів при цьому призводить до суттєвих змін у жиропропротеїновому обміні, передусім до збільшення холестеролу в сироватці крові. І саме запобігання цьому збільшенню або його зменшення в сироватці крові пов'язано зі скороченням ризику виникнення серцево-судинних захворювань. Гіпохолестеролемічну дію соєвого протеїну було визнано більш ніж 30 років тому [62]. Дослідження свідчать, що заміна дієтичного тваринного протеїну на соєвий знижує рівень загального холестеролу та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ, LDL) [63–65]. Дослідження на макаках показали, що споживання сої поліпшує показники обміну ліпідів та ліпопротеїдів плазми крові [66, 67].

Метааналіз 38 клінічних досліджень показав, що споживання соєвого протеїну знижує загальний холестерол у сироватці крові в середньому на 9,3%, ЛПНЩ — на 12,9%, при цьому спостерігається зовсім незначне збільшення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [68]. У деяких випадках соєвий протеїн може бути настільки ж ефективним, як статини — інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктази, які

здатні знижувати рівень холестеролу. Пізніше метааналіз ефекту соєвого протеїну, який містить ІФ, на профіль ліпідів виявив, що при цьому істотно зменшується рівень загального холестеролу, ЛПНЩ, тригліцеридів і значно збільшується рівень ЛПВЩ [69].

Соєвий протеїн не містить холестеролу, може сприяти збільшенню екскреції жовчних кислот та впливати на швидкість їх синтезу — одного з основних механізмів, відповідальних за регулювання холестеролового гомеостазу; може підвищувати також секрецію холестеролу в печінці [70]. ІФ сої підсилюють активність ЛПНЩ-рецепторів (upregulating); дослідження на моделях мишей-нокаутів C57BL / 6 показали, що за відсутності рецепторів ЛПНЩ ІФ сої не спричинювали будь-якого ефекту на ліпіди плазми та атеросклероз [71]. Setchell було висловлено припущення, що ІФ сої внаслідок їх естрогенної активності можуть відігравати певну роль в модуляції метаболізму ліпопротеїдів [72]. Після споживання соєвого протеїну зі вмістом ІФ до 58 мг/добу спостерігалось найбільше зниження рівня загального холестеролу та ЛПНЩ у пацієнтів з початковим високим рівнем першого у сироватці. Відзначено лінійну залежність «доза-відповідь» між вмістом ІФ та рівнем холестеролу в сироватці; гіпохолестеролемічний ефект втрачався, коли ІФ було видалено із соєвого протеїну за допомогою спиртової екстракції [73]. Таким чином, дія сої та фітоестрогенів полягає в запобіганні зростанню концентрації холестеролу в сироватці крові майже у 40% дорослого населення. Цього можна досягти за допомогою дієти, завдяки чому відбувається зниження загального ризику розвитку серцево-судинних захворювань [74]. Окрім впливу на обмін ліпідів можуть бути й інші позитивні ефекти від споживання ІФ сої, які сприяють зниженню ризику виникнення серцево-судинних захворювань. Так, вони виявляють антиоксидантні властивості, які зменшують окиснення ліпідів та спричинюють кардіопротекторний ефект [75]. Ruiz-Larrea et al. [76] показали, що ІФ геністеїн знижує окиснення ЛПНЩ *in vitro*, і саме він є активним антиоксидантом у соєвому протеїні. Атеросклероз, захворювання, яке можна віднести до вторинної відповіді на гіперхолестеролемію та дисліпідемію, значно погіршує серцево-судинну реактивність [77]. Проте Nonore et al. [78], проводячи дослідження на макаках-резус, хворих на атеросклероз, показали, що ІФ, подібно до стероїдів естрогенів, можуть підвищувати

реактивність серцевих судин, сприяти їх розширенню, поліпшуючи тим самим кровообіг. Механізм впливу цього явища на ендотелій, який виявляється не тільки дією на ліпіди плазми, поки що не з'ясовано. Дослідження *in vitro* підтверджують, що геністеїн інгібує процес коагуляції — ключового промоутера утворення склеротичної бляшки, і що цей ефект може бути опосередкований через пригнічення тромбоцитарного фактора росту [79, 80]. Усе це може бути результатом інгібування геністеїном тирозинкінази [81] — ензиму, який відіграє центральну роль в утворенні тромбіну та запалення загалом. Дослідження на мавпах, які отримували фітоестрогени у період постменопаузи, показали зниження ступеня вияву атеросклерозу на внутрішній сонній артерії, ефекту, аналогічного тому, що спостерігали у разі використання препарату премаріну (естроген) [82]. Щоб зрозуміти механізми, за допомогою яких ІФ можуть виявляти кардіопротекторний ефект, сьогодні дедалі частіше застосовують методи генетики і раціонального харчування. Дані протеоміки та макроарей-аналізу допомагають зрозуміти, як застосування соєвої дієти (ІФ) впливає на експресію генів та рівень протеїну в клітинах ендотелію, макрофагах і гладеньких м'язах. Усе це дає змогу з'ясувати послідовність подій, що призводять до атеросклеротичних уражень, та антиатерогенні властивості соєвих ІФ [83].

Відомо, що іприфлавіон, який належить до синтетичних ІФ, не має естрогенної активності, але дуже схожий за своєю хімічною будовою до даїдзеїну і геністеїну. Даїдзеїн — це один із його метаболітів [84]. За введення в дозі 600 мг на добу іприфлавіон запобігає втраті кісткової тканини і збільшує формування кісткової маси [85, 86]. Цей препарат затверджено як альтернативу гормонозамісної терапії (ГЗТ) для профілактики втрати кісткової маси при естрогендефіцитних станах [87]. Можливість того, що фітоестрогени можуть бути природною альтернативою звичайній ГЗТ для профілактики втрати кісткової маси у зв'язку з виникненням дефіциту естрогенів в організмі, який пов'язують зі втратою функції яєчників у період менопаузи, зумовила численні клінічні дослідження з вивчення впливу соєвого протеїну і геністеїну на кісткове ремоделювання. Такі самі дослідження проводили і на тваринах. Як моделі використовували щурів із видаленими яєчниками, хоча вони й не є ідеальною моделлю для дослідження втрати кісткової маси в період постменопаузи у жінок. Проте отримані

результати були обнадійливими у зв'язку з очевидним захисним ефектом від застосування фітоестрогенів. Було встановлено, що низькі дози геністеїну справляють незначний ефект на кісткову стабільність за значних навантажень у щурів з видаленими яєчниками (оваріектамовані тварини). Ефект від використання геністеїну у підтримці трабекулярної кісткової тканини в дозі 1 мг/добу був схожий до ефекту застосування премаріну в дозі 5 г/добу, але при вищих дозах (3,2 і 10 мг/добу) був відсутній [88]. У досліджах на оваріектомованих щурах було показано, що щільність кісткової тканини більша у тварин, яких годували соєвим протеїном, порівняно з тваринами, на яких застосовували дієту на основі казеїну [89]. Куместан куместрол і мікотоксин α -зеараланол, два близьких фітоестрогени, які рідко бувають у раціоні людини, виявили позитивну дію на збереження кісток модельних щурів з видаленими яєчниками, коли їх вводили внутрішньом'язово, ефект при цьому був слабшим, ніж в естрадіолу [90]. Ці ж самі дослідники не змогли виявити будь-якого позитивного ефекту від перорального застосування екстракту ІФ з конюшини (131,25 мг/тиждень), який містить головним чином формононетин та біоксанін і лише 9% геністеїну. Неестрогенні похідні куместролу також спричиняли подібний ефект [91].

Отже, дія нестероїдних фітоестрогенів на ремоделювання кісток відрізняється від ефекту класичних естрогенів [92]. Детектування естрогенового рецептора в кістковій тканині [93] у поєднанні з його лігандною специфічністю до фітоестрогенів [94] може стосуватися пояснення впливу ІФ на цю тканину. Окрім того, ці ефекти не повинні обмежуватися прямою гормональною дією. Фактори росту та цитокіни відіграють певну роль у регуляції остеокластної активності [95], і деякі з них опосередковані тирозинкіназним шляхом, на який, імовірно, впливає геністеїн. Було висловлено припущення, що геністеїн може стимулювати синтез TGF/ β 3 (Transforming growth factor receptor — рецептор трансформувального фактора росту) в остеокластах [96].

Незважаючи на те, що було проведено обмежені клінічні дослідження з вивчення ефекту ІФ, отримані дані дають підстави зробити припущення, що дія на тварин подібна до дії на людей. Доказ впливу ІФ на щільність кісткової тканини потребує довгострокових досліджень, тому відповідність соєвих продуктів є однією з основних проблем, які слід вирішувати, плануючи дослідження на людині. Potter et al. [97] виявили значне збільшення

вмісту мінеральних речовин в кістковій тканині у жінок в період постменопаузи, які споживали ізольований соєвий протеїн протягом 6 місяців, порівняно з контролем, в якому соєвий протеїн було замінено на казеїн. Згодом Ishimi також показав, що ІФ запобігають зменшенню втрати щільності кісткової тканини і накопиченню жирів у японських жінок у період постменопаузи [98]. У короткостроковому дослідженні Pansini et al. [99] протестували біохімічні маркери кісткового обміну в 17 жінок, які перебували в постменопаузі, та показали зниження вмісту D-піродиліну ($P < 0,05$) і N-телопептиду ($P < 0,001$) від 10 до 24% відповідно в екскреції із сечею після 3 місяців споживання 60 г ізольованого соєвого протеїну. Частота виникнення переломів, пов'язаних з остеопорозом, є нижчою в Азії, ніж у більшості західних спільнот [100]. Однак важко розрізнити, чи пояснюється така розбіжність тільки споживанням ІФ із соєвими продуктами, чи існуванням багатьох інших чинників, які можуть впливати на результати епідеміологічних досліджень. Проте очевидно, що потенційне клінічне або харчове використання фітоестрогенів як альтернативи ГЗТ для запобігання чи обмеження втрати кісткової маси в період перед- та постменопаузи могло б мати значення для поліпшення здоров'я жінок.

Дані щодо вивчення ефекту споживання ІФ на здоров'я чоловіків на сьогодні є обмеженими. Немає чітких гендерних відмінностей у біодоступності або метаболізмі ІФ та лігнанів, тому користь від застосування фітоестрогенів в основі спеціальної дієти, ймовірно, стосуються і чоловіків. Так, у багатьох дослідженнях було продемонстровано гіпохолестеролемічний ефект споживання соєвого протеїну чоловіками, хворими на гіперхолестеролемію [101, 102]. Щодо гормонального впливу такого дієтичного харчування, то відомо тільки декілька досліджень, які показали його мінімальний ефект. Споживання чоловіками середнього віку текстурованого рослинного протеїну (TVP) у дозі 60 г/добу не спричинювало будь-яких значних гормональних змін [103, 104], так само як споживання напою соєвого ізоляту в тій самій концентрації не справляло істотного впливу на рівень холестеролу в сироватці та на агрегацію тромбоцитів [105]. Ці дані контрастують зі значними гормональними ефектами, які спостерігали у жінок в результаті аналогічного споживання соєвих продуктів; причини цього незрозумілі.

Відомо, що на рак простати впливає естрогенотерапія і що споживання фітоестрогенів є вищим у країнах, де показники захворюваності на рак передміхурової залози та інших захворювань, які пов'язують

з естрогенами (гіпоспадія, рак яєчок), є низькими. Аналіз плазми крові та рідини передміхурової залози в азійських чоловіків, які мають низький ризик виникнення раку простати порівняно з європейськими, виявив високі концентрації ІФ, таких як еквол і даїдзеїн; визначення геністеїну в цьому дослідженні не проводили [106]. Одержані дані дали підстави зробити припущення, що ІФ, які споживають із продуктами харчування, можуть відігравати певну роль у зниженні ризику виникнення раку передміхурової залози, що впливає з аналізу епідеміологічних досліджень. За відсутності достовірних даних клінічних досліджень є тільки непрямі докази такого твердження на основі результатів, одержаних *in vitro* та *in vivo* на тваринах. Показано, що геністеїн *in vitro* інгібує стероїдну 5 α -редуктазу та 17/3-гідроксистероїдну дегідрогеназу в фібробластах [107], причому ці два ензими беруть участь у синтезі андрогенів та естрогенів. Було показано, що геністеїн та біоканін А пригнічують ріст клітин раку простати *in vitro*, незалежно від того, чи були це андрогензалежні чи андрогеннезалежні клітинні лінії [108, 109]. Встановлено зменшення тяжкості захворювання у щурів, коли тварин годували їжею, збагаченою соєю [110]. Запалення простати може відігравати ключову роль в утворенні пухлини за механізмами, пов'язаними з вивільненням цитокіну, утворенням вільних радикалів та подальшим ушкодженням ДНК, отже, зниження ступеня запалення загалом може розглядатись як корисне в зменшенні ризику розвитку раку. Вище вже згадувалась робота Pollard and Luckert [57], які показали, що годування щурів їжею з високим вмістом ІФ сприяє зниженню частоти раку передміхурової залози. У мишей з гіперпластичними та диспластичними змінами в передміхуровій залозі після неонатальної обробки діетилстильбестролом було виявлено часткове запобігання виникненню таких змін після додавання ІФ сої [111]. Однак у дорослих самців ані естрогенні, ані антиестрогенні ефекти сої не виявлено [112]. У роботі Morrissey, Watson [113] обговорюється можливе застосування фітоестрогенів для профілактики та лікування раку простати. Без сумніву, слід проводити більше досліджень, аби встановити, чи спричинюють фітоестрогени стійкі ефекти у чоловіків. Результати досліджень Miyanaga et al. [114] підтверджують значущість ІФ у зниженні розвитку раку простати у чоловіків.

Біологічні ефекти ІФ досить різноманітні. Визначення механізмів, що беруть участь у поясненні потенційної користі для здоров'я дієти з високим вмістом ізофлавононів, природних рослинних сполук, залишається серйозною проблемою для дієтологів та вче-

них. Сьогодні активно розвивається такий напрям науки, як нутригеноміка, високий потенціал якої полягає в тому, щоб за допомогою модифікованого харчування та дієти проводити профілактику дієтозалежних захворювань людей. Фітоестрогени ІФ — це лише одна група з багатьох важливих біологічно активних фітосполук, які містяться в рослинах і входять до раціону людини. Встановлено досить багато біологічних властивостей ІФ, завдяки яким вони справляють профілактичну або лікувальну дію при гормонозалежних захворюваннях. Дослідження *in vitro* та на тваринах показали позитивні ефекти застосування ІФ при численних захворюваннях. Експерименти, що їх проводили на людині, переконливо підтверджують, що дієта, збагачена фітоестрогенами, може бути корисною в профілактиці багатьох поширених захворювань в економічно розвинених країнах, продукти харчування в яких зазвичай позбавлені цих біологічно активних сполук.

Профілактичний ефект ІФ сої на людину описано в оглядах [115, 116]. Застосування новітніх технологій для створення нових ліній рослин, які продукують ІФ, та подальша комерціалізація на світовому ринку дають змогу включити їх у раціон харчування значно більшої кількості людей [117, 118], що, у свою чергу, дасть можливість запобігти виникненню багатьох злоякісних пухлин, кардіоваскулярних хвороб тощо. Генетична інженерія вторинних метаболітів [119], на прикладі ізофлаваноїдів, уможливило створення нових сільськогосподарських культур з поліпшеними агрономічними властивостями та харчовими характеристиками. Експресія введеного гена IFS сої в геном *Arabidopsis thaliana* зумовлює синтез та накопичення ІФ геністеїну в тканинах листа та стебла рослин, що не належать до родини бобових і не є продуцентами ІФ [120]. Можливість синтезу ІФ геністеїну та даїдзеїну в тканинах небобових однодольних та дводольних рослин було показано в [121]. Геністеїн, який синтезували клітини рослин тютюну, арабідопсису та кукурудзи, було виявлено в кон'югованій формі, що вказувало на здатність ендогенних ензимів розпізнавати його як субстрат. Індукція синтезу антоціанів за допомогою УФ-В (шлях біосинтезу флавоноїдів) також підвищувала син-

тез геністеїну в тканинах рослин *Arabidopsis thaliana*. Отже, було показано, що шляхом індукції активності введеного ензиму ізофлавоносинтази рослинні тканини, які не є продуцентами ІФ, можуть синтезувати ці біологічно активні сполуки. Наявність субстрату для ізофлавоносинтази залежить від активності фенілпропаноїдного відгалуження метаболічного шляху біосинтезу флавоноїдів, тому ІФ можуть синтезуватися тільки в певних тканинах за специфічних умов навколишнього середовища, коли активується біосинтез флавоноїдів. Індукція УФ відповідних біохімічних шляхів та використання транскрипційних факторів, які активують низку генів біосинтезу флавоноїдів, забезпечують стратегію одержання необхідного субстрату для синтезу ІФ. У роботі [122] було показано, що після введення гена ізофлавоносинтази сої (GmIFS2) у геном рослини *Brassica napus*, що не належить до бобових, клітини яких синтезують флавоноїди та фенілпропаноїди, але не синтезують ІФ, вона була здатна синтезувати та накопичувати геністеїн у листках. При цьому змінювався рівень експресії генів, які беруть участь у регуляції біосинтезу флавоноїдів. Отже, можна припустити, що ензим GmIFS2 використовує нарингенін *Brassica napus* як субстрат для синтезу геністеїну клітинами ріпаку.

У перспективі за допомогою метаболічної інженерії можна буде підвищити рівень субстрату для IFS, зменшити активність конкуруючих метаболічних шляхів та підвищити активність введеного ензиму IFS, що в кінцевому підсумку сприятиме значному накопиченню ІФ у певних тканинах. Завдяки модифікації молекул природних ІФ та інших флавоноїдних сполук здійснено синтез великої групи речовин — потенційних препаратів для лікування атеросклерозу, цукрового діабету, захворювань серцево-судинної та центральної нервової систем. Одним із перспективних напрямів дослідження є створення флавоноїдних сполук із заданими фармакофорними групами: амінокислотами, амінами, олігопептидами, карбоновими кислотами, вуглеводами, ядрами п'яти- та шестичленних гетероциклів та подальше вивчення їхніх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Delmonte P., Rader J. I. Analysis of isoflavones in foods and dietary supplements // *AOAC Int.* — 2006. — V. 89, N 4. — P. 1138–1146.
2. Barkhem T., Carlsson B., Nilsson Y. et al. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists // *Mol. Pharmacol.* — 1998. — V. 54, N 1. — P. 105–112.
3. Rostagno M. A., Villaresa A., Guillamyna E. et al. Sample preparation for the analysis of isoflavones from soybeans and soy foods // *J. Chromatogr. A.* — 2009. — V. 1216, N 1. — P. 2–29.

4. Jackson C. J. C., Dini J. P., Lavandier C. et al. Effects of processing on the content and composition of isoflavones during manufacturing of soy beverage and tofu // Proc. Biochem. — 2002. — V. 37, N 10. — P. 1117–1123.
5. Simonne A. H., Smith M., Weaver D. B. et al. Retention and Changes of Soy Isoflavones and Carotenoids in Immature Soybean Seeds (Edamame) during Processing // J. Agric. Food Chem. — 2000. — V. 48, N 12. — P. 6061–6069.
6. Izumi T., Piskula M. K., Osawa S. et al. Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glycosides in humans // J. Nutr. — 2000. — V. 130, N 7. — P. 1695–1699.
7. Zubik L., Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — V. 77, N 6. — P. 1459–1465.
8. Setchell K. D. R., Brown N. M., Zimmer-Nechemias L. et al. Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability // Ibid. — 2002. — V. 76, N 2. — P. 447–453.
9. Kudou S., Fleury Y., Welti D. et al. Malonyl isoflavone glycosides in soybean seeds (*Glycine max* Merrill) // Agric. Biol. Chem. — 1991. — V. 55, N 9. — P. 2227–2233.
10. Stafford H. A. Possible multienzyme complexes regulating the formation of C₆-C₃ phenolic compounds and lignins in higher plants. In: Metabolism and Regulation of Secondary Plant Products // Recent Adv. Phytochem. — 1974. — V. 8. — P. 53–79.
11. Hrazdina G., Wagner G. J., Siegelman H. W. Subcellular localization of enzymes of anthocyanin biosynthesis in protoplasts // Phytochemistry. — 1978. — V. 17, N 1. — P. 53–56.
12. Hrazdina G. Compartmentation in aromatic metabolism / Phenolic Metabolism in Plants. Stafford H. A. and Ibrahim R. K., eds. — New York: Plenum Press, 1992. — P. 1–23.
13. Winkel-Shirley B. Evidence for enzyme complexes in the phenylpropanoid and flavonoid pathways // Physiol. Plant. — 1999. — V. 107, N 1. — P. 142–149.
14. Saslowsky D., Winkel-Shirley B. Localization of flavonoid enzymes in Arabidopsis roots // Plant J. — 2001. — V. 27, N 1. — P. 37–48.
15. Абдрахимова Й. Р., Валиева А. И. Вторичные метаболиты растений: физиологические и биохимические аспекты (часть 3. Фенольные соединения): Уч.-метод. пособие, под ред. Багаевой Т. В. — Казань: Казанский федеральный университет, 2010. — 41 с.
16. Blaut M., Schoefer L., Braune A. Transformation of flavonoids by intestinal microorganisms // Int. J. Vitamin Nutr. Res. — 2003. — V. 73, N 2. — P. 79–87.
17. Sfakiaos J., Coward L., Kirk M., Barnes S. Intestinal uptake and biliary excretion of the isoflavone genistein in rats // J. Nutr. — 1997. — V. 127, N 7. — P. 1260–1269.
18. Yasuda T., Kano Y., Saito K., Ohsawa K. Urinary and biliary metabolites of daidzin and daidzein in rats // Biol. Pharm. Bull. — 1994. — V. 17, N 10. — P. 1369–1374.
19. Fiehn O. Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modelling to understand metabolic networks // Comp. Funct. Genomics. — 2001. — V. 2, N 3. — P. 155–168.
20. Hall R., Beale M., Fiehn O. et al. Plant metabolomics: the missing link in functional genomics strategies // Plant Cell. — 2002. — V. 14, N 7. — P. 1437–1440.
21. Sumner L. W., Mendes P., Dixon R. A. Plant metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era // Phytochemistry. — 2003. — V. 62, N 6. — P. 817–836.
22. Fernie A. R., Trethewey R. N., Krotzky A. J., Willmitzer L. Metabolite profiling: from diagnostics to systems biology // Nat. Cell Biol. — 2004. — V. 5, N 9. — P. 763–769.
23. Bovy A., de Vos R., Kemper M. et al. High-flavonol tomatoes resulting from the heterologous expression of the maize transcription factor genes LC and C1 // Plant Cell. — 2002. — V. 14, N 10. — P. 2509–2526.
24. Dixon R. A., Steel C. L. Flavonoids and isoflavonoids — a gold mine for metabolic engineering // Trends Plant Sci. — 1999. — V. 4, N 10. — P. 394–400.
25. Fisher R., Stoger E., Schillberg S. et al. Plant-based production of biopharmaceuticals // Curr. Opin. Plant Biol. — 2004. — V. 7, N 2. — P. 152–158.
26. Trethewey R. N. Metabolite profiling as an aid to metabolic engineering in plants // Ibid. — 2004. — V. 7, N 2. — P. 196–201.
27. Verpoorte R., Memelink J. Engineering secondary metabolite production in plants // Curr. Opin. Biotechnol. — 2002. — V. 13, N 2. — P. 181–187.
28. Luthria D. L., Natarajan S. S. Influence of sample preparation on the assay of isoflavones // Planta Med. — 2009. — V. 75, N 7. — P. 704–710.
29. Vas G., Veckey K. Solid-phase microextraction: a powerful sample preparation tool prior to mass spectrometric analysis // J. Mass Spectrom. — 2004. — V. 39, N 3. — P. 233–254.
30. Naczka M., Shahidi F. Extraction and analysis of phenolics in food // J. Chromatogr. A. — 2004. — V. 1054, N 1–2. — P. 95–111.
31. Robards K. Strategies for the determination of bioactive phenols in plants, fruit and vegetables // Ibid. — 2003. — V. 1000, N 1–2. — P. 657–691.
32. Strobiecki M., Kachlicki P. Isolation and identification of flavonoids / The Science of Flavonoids and, ed. Grotewold. — Ohio, USA: Springer, 2006. — P. 47–69.
33. The Science of Flavonoids, ed. Grotewold. — Ohio, USA: Springer, 2006. — 274 p.
34. Wang J., Sporns P., Maldi-Tof M. S. Analysis of Isoflavones in Soy Products // J. Agric. Food Chem. — 2000a. — V. 48, N 12. — P. 5887–5892.
35. Wang J., Sporns P., Maldi-Tof M. S. Analysis of food flavonol glycosides // Ibid. — 2000b. — V. 48, N 5. — P. 1657–1662.
36. Prasain, J. K., Wang, C-C., Barnes S. Mass spectrometric methods for the determination of

- flavonoids in biological samples // *Free Rad. Bio Med.* — 2004. — V. 37, N 9. — P. 1324–1350.
37. Mazur W. Phytoestrogen content in foods // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — V. 12, N 4. — P. 729–742.
38. Liggins J., Bluck L. J., Runswick S. et al. Daidzein and genistein content of fruits and nuts // *J. Nutr. Biochem.* — 2000. — V. 11, N 6. — P. 326–331.
39. Liggins J., Bluck L. J., Runswick S. et al. Daidzein and genistein contents of vegetables. // *Br. J. Nutr.* — 2000. — V. 84, N 5. — P. 717–725.
40. Liggins J., Mulligan A., Runswick S., Bingham S. A. Daidzein and genistein content of cereals // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2002. — V. 56, N 10. — P. 961–966.
41. http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/isoflav/isfl_tbl.pdf
42. Zhu D., Hettiarachchy N. S., Horax R., Chen P. Isoflavone contents in germinated soybean seeds // *Plant Foods Hum. Nutr.* — 2005. — V. 60, N 3. — P. 147–151.
43. Sakthivelu G., Akitha Devi M. K., Giridhar P. et al. Isoflavone composition, phenol content, and antioxidant activity of soybean seeds from India and Bulgaria // *J. Agric. Food Chem.* — 2008. — V. 56, N 6. — P. 2090–2095.
44. Setchel K. D. R., Cassidy A. Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health // *J. Nutr.* — 1999. — V. 129, N 3. — P. 758–767.
45. Wu A. H., Yu M. C., Tseng C.-C., Pike M. C. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk // *Brit. J. Cancer.* — 2008. — V. 98, N 1. — P. 9–14.
46. Lee M.M., Chang I. Y., Horng C. F. et al. Breast cancer and dietary factors in Taiwanese women // *Cancer Caus. Contr.* — 2005. — V. 16, N 8. — P. 929–937.
47. *Phytoestrogens and Health* / Gilani G. S, Anderson J. J. B., eds. — USA: AOCS Press, Champaign, IL. — 2002. — 660 p.
48. Lee H. P., Gourley L., Duffy S. W. et al. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore // *Lancet.* — 1991. — V. 337, N 8751. — P. 1197–1200.
49. Katz J., Blake E., Medrano T. A. et al. Isoflavones and gamma irradiation inhibit cell growth in human salivary gland cells // *Sci. Dir. Cancer Lett.* — 2008. — V. 270, N 1. — P. 87–94.
50. Alhasan S. A., Ensley J. F., Sarkar F. H. Genistein induced molecular changes in a squamous cell carcinoma of the head and neck cell line // *J. Oncol.* — 2000. — V. 16, N 2. — P. 333–338.
51. Fotsis T., Pepper M., Aktas E. et al. Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis // *Cancer Res.* — 1997. — V. 57, N 14. — P. 2912–2916.
52. Fotsis T., Pepper M., Adlercreutz H. et al. Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis // *J. Nutr.* — 1995. — V. 125 (3 Suppl.). — P. 790–797.
53. Wahl O., Oswald M., Tretzel L. et al. Inhibition of tumor angiogenesis by antibodies, synthetic small molecules and natural products // *Curr. Med. Chem.* — 2011. — V. 18, N 21. — P. 3136–3155.
54. Handayani R., Rice L., Cui Y. et al. Soy isoflavones alter expression of genes associated with cancer progression, including interleukin-8, in androgen-independent PC-3 human prostate cancer cells // *J. Nutr.* — 2006. — V. 136, N 1. — P. 75–82.
55. Messina M. J., Loprinzi C. L. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature // *Ibid.* — 2001. — V. 131 (Suppl. 11). — P. 3095–3108.
56. Li Y., Sarkar F. H. Inhibition of nuclear factor kappaB activation in PC3 cells by genistein is mediated via Akt signaling pathway // *Clin. Cancer Res.* — 2002. — V. 8, N 7. — P. 2369–2377.
57. Pollard M., Luckert P. H. Influence of isoflavones in soy protein isolates on development of induced prostate-related cancers in L-W rats // *Nutr. Cancer.* — 1997. — V. 28, N 1. — P. 41–45.
58. Baggott J. E., Ha T., Vaughn W. H. et al. Effect of miso (Japanese soybean paste) and NaCl on DMBA-induced rat mammary tumors // *Ibid.* — 1990. — V. 14, N 2. — P. 103–109.
59. Constantinou A. I., Lantvit D., Hawthorne M. et al. Chemopreventive effects of soy protein and purified soy isoflavones on DMBA-induced mammary tumors in female Sprague-Dawley rats // *Ibid.* — 2001. — V. 41, N 1–2. — P. 75–81.
60. Pugalendhi P., Manoharan S. Chemopreventive potential of genistein and daidzein in combination during 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) induced mammary carcinogenesis in Sprague-Dawley rats // *Pak. J. Biol. Sci.* — 2010. — V. 13, N 6. — P. 279–286.
61. Troll W., Wiesner R., Shellabarger C. J. et al. Soybean diet lowers breast tumor incidence in irradiated rats // *Carcinogenesis.* — 1980. — V. 1, N 6. — P. 469–472.
62. Carroll K. K. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: effects of dietary protein // *Fed. Proc.* — 1982. — V. 41, N 11. — P. 2792–2796.
63. Sirtori C. R., Lovati M. R., Manzoni C. et al. Soy and cholesterol reduction: clinical experience // *J. Nutr.* — 1995. — V. 125 (3 Suppl.). — P. 598–605.
64. Clarkson T. B. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease // *Ibid.* — 2002. — V. 132, N 3. — P. 566–569.
65. Hermansen K., Dinesen B., Hoie L. H. et al. Effects of soy and other natural products on LDL:HDL ratio and other lipid parameters: a literature review // *Adv. Ther.* — 2003. — V. 20, N 1. — P. 50–78.
66. Anthony M. S., Clarkson T. B., Bullock B. C., Wagner J. D. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet-induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — V. 17, N 11. — P. 2524–2531.
67. Anthony M. S., Clarkson T. B., Hughes C. L. et al. Soybean isoflavones improve cardiovascular

- risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys // *J. Nutr.* — 1996. — V. 126, N 1. — P. 43–50.
68. *Anderson J. W., Johnstone B. M., Cook-Well M. E.* Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids // *New Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333, N 5. — P. 276–282.
 69. *Zhan S., Ho S. C.* Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — V. 81, N 2. — P. 397–408.
 70. *Duane W.* Effects of legume consumption on serum cholesterol, biliary lipids, and sterol metabolism in humans // *J. Lipid Res.* — 1997. — V. 38, N 6. — P. 1120–1128.
 71. *Kirk E. A., Sutherland P., Wang S. A. et al.* Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice // *J. Nutr.* — 1998. — V. 128, N 6. — P. 954–969.
 72. *Setchell K. D. R.* Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones / *Estrogens in the Environment. II: Influences on Development*, ed. McLachlan J. A. — New York: Elsevier, 1985. — P. 69–85.
 73. *Crouse J. R., Morgan T., Terry J. G. et al.* A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — V. 159, N 17. — P. 2070–2076.
 74. *Anderson J. W., Bush H. M.* Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2011. — V. 30, N 2. — P. 79–91.
 75. *Kaplotis S., Hermann M., et al.* Genistein, the Dietary-Derived Angiogenesis Inhibitor, Prevents LDL Oxidation and Protects Endothelial Cells From Damage by Atherogenic LDL // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — V. 17, N 11. — P. 2868–2874.
 76. *Ruiz-Larrea M. B., Mohan A. R., Paganga G. et al.* Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones // *Free Radic. Res.* — 1997. — V. 26, N 1. — P. 63–70.
 77. *Tikkanen M. J., Adlercreutz H.* Dietary soy-derived isoflavone phytoestrogens. Could they have a role in coronary heart disease prevention? // *Biochem. Pharmacol.* — 2000. — V. 60, N 1. — P. 1–5.
 78. *Honore E. K., Williams J. K., Anthony et al.* Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaque // *Fertil. Steril.* — 1997. — V. 67, N 1. — P. 148–154.
 79. *Sargeant P., Farndale R. W., Sage S. O.* The tyrosine kinase inhibitors methyl 2,5-dihydroxycinnamate and genistein reduce thrombin-evoked tyrosine phosphorylation and Ca²⁺ entry in human platelets // *FEBS Lett.* — 1993. — V. 315, N 3. — P. 242–246.
 80. *Wilcox J. N., Blumenthal B. F.* Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins // *J. Nutr.* — 1995. — V. 125 (3 Suppl.) — P. 631–638.
 81. *Akiyama T., Ishida J., Nakagawa S. et al.* Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases // *J. Biol. Chem.* — 1987. — V. 262, N 12. — P. 5592–5595.
 82. *Anthony M. S., Clarkson T. B.* Comparison of soy phytoestrogens and conjugated equine estrogens on atherosclerosis progression in post-menopausal monkeys (abs.) // *Circulation.* — 1998. — V. 97. — P. 829.
 83. *Rimbach G., Boesch-Saadatmandi C., Frank J. et al.* Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease. — A molecular perspective // *Food Chem. Toxicol.* — 2008. — V. 48, N 4. — P. 1308–1319.
 84. *Yoshida K., Tsukamoto T., Torii H. et al.* Disposition of ipriflavone (TC-80) in rats and dogs // *Radioisotopes.* — 1985. — V. 34, N 11. — P. 618–623.
 85. *Cheng S. L., Zhang S. F., Nelson T. L. et al.* Stimulation of human osteoblast differentiation and function by ipriflavone and its metabolites // *Calcif. Tissue Int.* — 1994. — V. 55, N 5. — P. 356–362.
 86. *Yao J., Zhang J., Hou J. F.* Effects of ipriflavone on caged layer bone metabolism in vitro and in vivo // *Poult. Sci.* — 2007. — V. 86, N 3. — P. 503–507.
 87. *Brandi M. L.* New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites and analogs // *Am. J. Med.* — 1993. — V. 95, N 5A. — P. 69–74.
 88. *Anderson J. J., Ambrose W. W., Garner S. C.* Orally dosed genistein from soy and prevention of cancellous bone loss in two ovariectomized rat models // *J. Nutr.* — 1995. — V. 125 (3 Suppl.). — P. 799.
 89. *Arjmandi B. H., Alekel L., Hollis B. W. et al.* Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis // *Ibid.* — 1996. — V. 126, N 1. — P. 162–167.
 90. *Draper C. R., Edel M. J., Dick I. M. et al.* Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats. // *Ibid.* — 1997. — V. 127, N 9. — P. 1795–1799.
 91. *Tsutsumi N., Kawashima K., Nagata H. et al.* Effects of KCA-012 on bone metabolism in organ culture // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1995. — V. 67, N 2. — P. 169–171.
 92. *Blair H. C., Jordan S. E., Peterson T. G., Barnes S.* Variable effects of tyrosine kinase inhibitors on avian osteoclastic activity and reduction of bone loss in ovariectomized rats // *J. Cell. Biochem.* — 1996. — V. 61, N 4. — P. 629–637.
 93. *Kuiper G. G., Nilsson S., Gustafsson, J.-A.* Characteristics and function of the novel estrogen receptor β / *Hormones and Signaling*, ed. O'Malley B. W. — New York: Academic Press, 1998. — V. 1. — P. 89–112.
 94. *Kuiper G. G., Carlsson B., Grandien K. et al.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta // *Endocrinology.* — 1997. — V. 138, N 3. — P. 863–870.

95. *Manolagas S. C., Jilka R.* Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — V. 332, N 5. — P. 305–311.
96. *Kim H., Peterson T. G., Barnes S.* Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein: emerging role for its effects via transforming growth factor beta signaling pathways // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — V. 68 (6 Suppl.) — P. 1418–1425.
97. *Potter S. M., Baum J. A., Teng H. et al.* Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — V. 68 (6 Suppl.). — P. 1375–1379.
98. *Ishimi Y.* Nutrition and bone health. Isoflavones in bone health // *Clin. Calcium.* — 2009. — V. 19, N 10. — P. 1506–1513.
99. *Pansini F., Bonaccorsi G., Albertazzi P. et al.* Soy phytoestrogens and bone / Proceedings of North American Menopause Society (abs.). — 1997. — P. 44.
100. *Ho S. C.* Body measurements, bone mass, and fractures. Does the East differ from the West? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1996. — V. 323 — P. 75–80.
101. *Potter S. M., Bakhit R. M., Essex-Sorlie D. L. et al.* Depression of plasma cholesterol in men by consumption of baked products containing soy protein // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1993. — V. 58, N 4. — P. 501–506.
102. *Teixeira S.R., Potter S. M., Weigel R. et al.* Effects of feeding 4 levels of soy protein for 3 and 6 wk on blood lipids and apolipoproteins in moderately hypercholesterolemic men // *Ibid.* — 2000. — V. 71, N 5. — P. 1077–1084.
103. *Cassidy A., Faughnan M., Hughes R. et al.* Hormonal effects of phytoestrogens in postmenopausal women and middle-aged men // *Ibid* (abs.). — 1998. — V. 68, N 6 (Suppl.) — P. 1531.
104. *Cassidy A., Faughnan M.* Phyto-oestrogens through the life cycle // *Proc. Nutr. Soc. Am.* — 2000. — V. 59, N 3. — P. 489–496.
105. *Gooderham M. J., Adlercreutz, H. A., Ojala S. T. et al.* A soy protein isolate rich in genistein and daidzein and its effects on plasma isoflavone concentrations, platelet aggregation, blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipid in normal men // *J. Nutr.* — 1996. — V. 126, N 8. — P. 2000–2006.
106. *Morton M. S., Chan P. S. F., Cheng C. et al.* Lignans and isoflavonoids in plasma and prostatic fluid in men: samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom // *Prostate.* — 1997. — V. 32, N 2. — P. 122–128.
107. *Evans B. A. J., Griffiths K., Morton M. S.* Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids // *J. Endocrinol.* — 1995. — V. 147, N 2. — P. 295–302.
108. *Peterson G., Barnes S.* Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells but not epidermal growth factor receptor tyrosine autophosphorylation // *Prostate.* — 1993. — V. 22, N 4. — P. 335–345.
109. *Hedlund T. E., Johannes W. U., Miller G. J.* Soy isoflavonoid equol modulates the growth of benign and malignant prostatic epithelial cells in vitro // *Ibid.* — 2003. — V. 54, N 1. — P. 68–78.
110. *Sharma O. P., Adlercreutz H., Strandberg J. D. et al.* Soy of dietary source plays a preventive role against the pathogenesis of prostatitis in rats // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1992. — V. 43, N 6. — P. 557–564.
111. *Makela S. I., Pylkkanen L. H., Santti R., Adlercreutz H.* Dietary soybean may be antiestrogenic in male mice // *J. Nutr.* — 1995. — V. 125, N 3. — P. 437–445.
112. *Makela S. I., Santti R., Salo L., McLachlan J. A.* Phytoestrogens are partial estrogen agonists in the adult male mouse // *Environ. Health Perspect.* — 1995. — V. 103 (7 Suppl.). — P. 123–127.
113. *Morrissey C., Watson R. W.* Phytoestrogens and prostate cancer // *Curr. Drug. Targets.* — 2003. — V. 4, N 3. — P. 231–241.
114. *Miyayama N., Akaza H., Hinotsu S. et al.* Prostate cancer chemoprevention study: an investigative randomized control study using purified isoflavones in men with rising prostate-specific antigen // *Cancer Sci.* — 2012. — V. 103, N 1. — P. 125–130.
115. *Барабой В. А.* Ізофлавоїни сої: біологічна активність та застосування // *Біотехнологія.* — 2009. — Т. 2, № 3. — P. 44–54.
116. *Науменко В. Д., Сорочинський Б. В., Количев В. І. та ін.* Ізофлавоїни сої та їх біологічні властивості // *Пробл. харч.* — 2011. — Т. 24, № 1–2. — P. 58–69.
117. *Dixon R. A., Ferreira D.* Genistein // *Phytochemistry.* — 2002. — V. 60, N 3. — P. 205–211.
118. *Liu R., Hu Y., Lin Zh.* Production of soybean isoflavone genistein in non-legume plants via genetically modified secondary metabolism pathway // *Metabol. Engineer.* — 2007. — V. 9, N 1. — P. 1–7.
119. *Sreevidya V. S., Srinivasa Rao C., Sullia S. B. et al.* Metabolic engineering of rice with soybean isoflavone synthase for promoting nodulation gene expression in rhizobia // *J. Exp. Bot.* — 2006. — V. 59, N 9. — P. 1957–1969.
120. *Liu C. J., Blount J. W., Steele C. L., Dixon R. A.* Bottlenecks for metabolic engineering of isoflavone glycoconjugates in *Arabidopsis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2002. — V. 99, N 22. — P. 14578–14583.
121. *Oliver Y., Woosuk J., June S. et al.* Production of the Isoflavones Genistein and Daidzein in Non-Legume Dicot and Monocot Tissues // *Plant Physiol.* — 2000. — V. 124, N 2. — P. 781–794.
122. *Li X., Qin J.C., Wang Q.Y. et al.* Metabolic engineering of isoflavone genistein in *Brassica napus* with soybean isoflavone synthase // *Plant Cell Rep.* — 2011. — V. 30, N 8. — P. 1435–1442.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ИЗОФЛАВОНЫ: БИОСИНТЕЗ, ДЕТЕКТИРОВАНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В. Д. Науменко, Б. В. Сорочинский, В. И. Количев

ГУ «Институт пищевой биотехнологии
и геномики» НАН Украины, Киев

E-mail: naumenko.valentina88@gmail.com

Рассматриваются биологические свойства, структура и пути биосинтеза растительных изофлавонов, прежде всего изофлавонов сои (даидзеина, генистеина, глицитеина). Описаны структура изофлавонов и их формы, агликаны и глюкозиды (гликозиды), анализируются пути биосинтеза изофлавонов. Приведена обобщенная информация о современных методах детекции изофлавонов и их конъюгатов. Обсуждается важность профилирования изофлавонов, флавоноидов и их конъюгатов с помощью аналитических и инструментальных методов для решения некоторых вопросов биологии и медицины. Представлена информация относительно содержания основных изофлавонов в отдельных растительных культурах и в тканях разных сортов сои. Освещены оздоровительные, лечебные и профилактические свойства изофлавонов при онкологических, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваниях и при нарушении обмена веществ. Описаны возможные механизмы их биологических эффектов. Приводится информация о применении новейших технологий для создания новых линий растений, продуцирующих изофлавоноиды с определенным уровнем изофлавонов, что способствует лечению и профилактике заболеваний. Рассматриваются возможности применения метаболической инженерии для повышения накопления и синтеза изофлавонов небобовыми культурами, такими как табак, арабидопсис и кукуруза. Даны примеры того, как путем индукции введенного энзима изофлавоносинтазы растительные ткани, изначально не являющиеся продуцентами изофлавонов, приобретают потенциал для синтеза этих биологически активных соединений. Обсуждаются конкретные биохимические пути, которые делают возможным повышение синтеза изофлавона генистеина в тканях растений *Arabidopsis thaliana*. Сделан вывод, что генно-инженерные манипуляции с растениями, направленные на модификацию уровня вторичных метаболитов, дают возможность создавать новые сельскохозяйственные культуры с улучшенными агрономическими свойствами и пищевыми характеристиками.

Ключевые слова: изофлавоны, даидзеин, генистеин, глицитеин, соя, биологические свойства, метаболическая инженерия.

PLANT ISOFLAVONES: BIOSYNTHESIS, DETECTION AND BIOLOGICAL PROPERTIES

V. D. Naumenko, B. V. Sorochinsky, V. I. Kolychev

PI «Institute of Food Biotechnology and Genomics» of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

E-mail: naumenko.valentina88@gmail.com

Biological properties, chemical structures and biosynthesis pathways of plant isoflavones, especially soybean isoflavones (daidzein, genistein and glycitein) are reviewed. The structures of isoflavones, and their aglicone and glucosides (glycosides) forms as well as isoflavone biosynthesis pathways are described. General information about the advanced methods for the detection of isoflavones and their conjugates are considered. The importance of the profiling of isoflavones, flavonoids and their conjugates by means of analytical tools and methods to dissolve some questions in biology and medicine is discussed. The review provides data on the major isoflavone content in some vegetable crops and in the tissues of different soybean varieties. Health benefits and treatment or preventive properties of isoflavones for cancer, cardiovascular, endocrine diseases and metabolic disorders are highlighted. The mechanisms that may explain their positive biological effects are considered. The information on the application of advanced technologies to create new plant forms producing isoflavonoids with a predicted level of isoflavones, which is the most favorable for the treatment is given. The possibilities to use the metabolic engineering for the increasing of accumulation and synthesis of isoflavones at the non-legume crops such as tobacco, *Arabidopsis* and maize are considered. The examples how the plant tissues, which are not naturally produced of the isoflavones, can obtain potential for the synthesis of biologically active compounds via inducing of the activity of the introduced enzyme isoflavon synthase, are given. Specific biochemical pathways for increasing the synthesis of isoflavone genistein in *Arabidopsis thaliana* tissues are discussed. It is concluded that plant genetic engineering which is focused on the modification of the secondary metabolites contain in plant tissues, enables to create the new crop varieties with improved agronomic properties and nutritional characteristics.

Key words: isoflavones, daidzein, genistein, glycitein, soy, biosynthesis, biological properties, metabolic engineering.