УДК 633.34:615.9:591.16

ИЗОФЛАВОНОИДЫ СОИ КАК КСЕНОЭСТРОГЕНЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Шепельская Н.Р., Проданчук Н.Г.

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины, Киев, e-mail: shep@medved.kiev.ua

Представлен обзор данных литературы, посвященной проблеме антиандрогенного действия и репродуктивной токсичности содержащихся в соевых бобах основных изофлавоноидов. Рассматриваются некоторые стороны механизма их токсического действия.

Ключевые слова: соя, изофлавоноиды, антиандрогенный эффект, репродуктивная токсичность

SOYBEAN ISOFLAVONES AS HUMAN XENOESTROGENS

Shepelskaya N.R., Prodanchuk N.G.

Medved`s Institute of Ecohygiene and Toxicology, Kiev, e-mail: shep@medved.kiev.ua

The review of literature concerning antiandrogenic action of soy isoflavones is presented. Some sides of mechanism of its toxic action are examined.

Keywords: soybean, isoflavones, antiandrogenic effect, reproductive toxicity

Представленные в данной статье материалы явились результатом экспертно-аналитических исследований токсикологического массива данных, касающихся токсического действия нативной сои и продуктов ее переработки на репродуктивную систему человека и животных. Проведение такого исследования было продиктовано необходимостью решения научно-практического вопроса о возможности регистрации в Украине генетически модифицированной Roundup Ready® сои 40-3-2. производства фирмы Монсанто.

В настоящее время, особенно в последние 10 лет, в мире происходит соевый бум. Производство соевых бобов и объемы их переработки растут в геометрической прогрессии, бурно развиваются биотехнологии [1-2]. Столь большой интерес к данной культуре обусловлен в первую очередь уникальностью химического состава семян сои, содержащих в своем составе пищевые белки, а также доступностью и относительной дешевизной сырья [6]. Соевые белки обладают рядом функциональных характеристик, обеспечивающих хорошие потребительские свойства продукции. В Украине в связи с упадком животноводства также возрос интерес к растительным белкам и в частности к сое, которая по содержанию протеина значительно превосходит все другие бобовые культуры [7, 5, 3].

Однако, наряду с довольно агрессивной рекламой полезных свойств продуктов переработки сои, в мире все больше накапливается фактов, свидетельствующих о токсических свойствах соевых бобов для организма человека. Одним из нежелательных последствий воздействия компонентов соевых белков является репродуктивная токсичность.

Данный эффект обусловлен содержанием в белках сои изофлавоноидов, нестероидных эстрогеноподобных соединений, так называемых фитоэстрогенов, обладающих биологической активностью, подобной женскому половому гормону эстрогену, и оказывающих фитоэстрогенное воздействие на млекопитающих. Фитоэстрогены содержатся во всех продуктах переработки сои – соевых концентратах, изолятах, соевой муке, а также соевых продуктах, произведенных на их основе, как например, в тофу, соевом молоке, сыре, соевых мясных суррогатах, детском питании, и так далее. Наиболее значимые, основные изофлавоноиды сои, генистеин, даидзеин и глицитеин, существуют в формах как глюкозидных конъюгатов, содержащих молекулу глюкозы (глюкозиды генистин, даидзин, глицитин), так и в виде свободных от глюкозы молекул (агликоны). Эстрогенной активностью обладают именно агликоны [8, 17, 38]. Глюкозидные формы изофлавоноидов трансформируются в свободные молекулы в процессе ферментативной переработки нативной сои [39, 31, 45]. Общее содержание изофлавоноидов в необработанных зрелых бобах сои могут варьироваться в весьма значительных пределах – от 18 до 562 мг/100 г [25], в среднем эта величина составляет 149 мг/100 г [10] . Основными факторами, влияющими на изменчивость количественного содержания изофлавоноидов, служат различия в культивации и степени урожайности культуры. При этом различные сорта сои по содержанию изофлавоноидов могут отличаться в 2–3 раза при одинаковых условиях выращивания [40]. Комплекс других факторов, влияющих на уровень содержания изофлавоноидов в бобах сои, включает такие, как географические осо-

бенности региона возделывания, дата посева, температура воздуха, и даже уровень углекислого газа [40, 35]. По данным Министерства сельского хозяйства США (USDA – US Department of Agriculture), содержание изофлавоноидов в продуктах переработки сои могут составлять от 14 мг/100 г (в сосисках) до 178 мг/100 г (в соевой муке), в соевом йогурте среднее общее количество изофлавоноидов составляет 33 мг/100 г, в соевом беконе – 118 мг/100 г, в соевом сыре – 18 мг/100 г, в тофу – 23 мг/100 г [10], в некоторых образцах детского питания для грудных детей – содержание изофлавоноидов достигает 34,6 мг/100 г [16].

Совершенно очевидно, что избыточное поступление с пищей изофлавоноидов может приводить к нарушению баланса половых гормонов у человека и оказывать вредное воздействие на функцию воспроизведения и развитие потомства. В настоящем сообщении будут рассмотрены вопросы вредного воздействия изофлавоноидов сои на репродуктивную систему мужского организма.

Влияние фитоэстрогенов, сои и соевых изофлавоноидов на репродуктивную функцию и процессы развития млекопитающих привлекли внимание исследователей уже давно. Более полувека тому назад была обнаружена отчетливая связь между значительным снижением количества сперматозоидов у травоядных животных и птиц и употреблением ими в пищу растений, богатых фитоэстрогенами [13, 14, 20, 37]. За прошедшие десятилетия проведено большое количество исследований, свидетельствующих о репродуктивной токсичности фитоэстрогенов сои. Так, еще в 1956 году была опубликована работа Matrone G. и соавт. [24], в которой было показано, что генистин, выделенный из соевой муки и потребляемый с кормом самцами мышей в дозах 9–18–36–72 мг/день в течение 6 недель, вызывает повышенную смертность, выраженное снижение массы тела животных, значительное снижение массы семенников и угнетение сперматогенеза. Введение в этом же эксперименте самцам мышей других групп эквивалентных по эстрогенной активности доз диэтилстилбестрола (9 мг генистина = 0,04 μг диэтилстилбестрола) вызвало значительно меньшие изменения изучавшихся показателей. По заключению авторов, «Сравнение полученных результатов... свидетельствует о том, что физиологическое действие генистина отличается от такового диэтилстилбестрола», что, в конечном итоге, заставило авторов предположить, что обнаруженные токсические «эффекты связаны преимущественно не с эстрогенной активностью генистина». Данное предположение было в дальнейшем подтверждено многочисленными исследованиями, которые показали, что, помимо эстрогенной активности, генистеин и другие изофлавоноиды обладают также способностью ингибировать ароматазу, тирозинкиназу и топоизомеразу, нарушая, таким образом, контроль за развитием клеточных циклов, в том числе и в процессе сперматогенеза [12, 22, 29, 30]. В работе Nicklas R.B. и соавт. было установлено, что гинестеин, будучи ингибитором протеинкиназ, нарушает процессы разделения хромосом в сперматоцитах на стадии мейоза [26]. Исследования, проведенные Magee A.C. [23] в эксперименте на самцах крыс, также показали, что скармливание генистина и генистеина с кормом в концентрациях 0,5 % приводит к значительному снижению прироста массы тела и снижению массы почек и селезенки экспериментальных животных. В работе Cassanova N. [11] проводилось сравнительное изучение воздействия на самцов крыс в неонатальном периоде «слабых» ксеноэстрогенов и их влияние на сперматогенез в пубертатном периоде, размер testis и плодовитость в зрелом возрасте. Было установлено, что генистеин статистически достоверно снижает максимальный уровень сперматогенеза в пубертатном периоде онтогенеза и приводит к уменьшению размера семенников. По заключению автора, «наличие сои или генистеина в рационе приводит к достоверным, возникающим в короткие сроки (пубертальный сперматогенез) и отдаленным (масса тела, размер семенников, уровень фолликулостимулирующего гормона) эффектам у самцов».

Наряду с негативным влиянием изофлавоноидов на сперматогенез обнаружено также их повреждающее воздействие на механизмы контроля нормального развития и роста простаты [32]. По мнению ряда авторов, фитоэстрогены играют роль предрасполагающего фактора в развитии заболеваний простаты. Воздействуя в период развития ткани железы (критический период), они могут инициировать изменения клеток простаты, которые в дальнейшем будут «эстроген-чувствительными» и с большей готовностью будут реагировать на воздействие эстрогенов, чем на нормальные контролирующие механизмы роста простаты, что, в конечном итоге, будет провоцировать развитие гиперплазии или неоплазии. Известно также, что изофлавоноиды даидзеин и генистеин избирательно ингибируют гамма-изоферменты млекопитающих, в частности алкогольдегидрогеназу (АДГ) и 3{бета}-гидроксистероид дегидрогеназу, участвующие в метаболизме 3{бета}-

гидроксистероида. Таким образом, изофлавоноиды могут проявлять биологический эффект, модулируя активность ферментов, участвующих в метаболизме стероидных гормонов, в первую очередь тестостерона [19, 33]. В последнее время возникло несколько теорий, объясняющих механизм влияния фитоэстрогенов на уровень половых гормонов. Так, предполагается, что изофлавоноиды могут изменять уровень циркуляции эстрогена и тестостерона, воздействуя на глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), особый белок плазмы крови, участвующий в связывании и транспорте половых гормонов и ограничивающий свободную концентрацию гормонов, доступных для захватывания клетками и выполнения биологического эффекта [41]. В соответствии с одной из теорий, изофлавоноиды могут ингибировать связывание эстрогенов или андрогенов с ГСПГ, увеличивая таким образом уровень свободно циркулирующих гормонов. По другой теории изофлавоноиды могут увеличивать синтез ГСПГ, что приводит к снижению уровня свободно циркулирующих гормонов [27]. Результаты исследований, посвященных связыванию фитоэстрогенов с ГСПГ, также носят противоречивый характер. Исследования in vitro демонстрируют, что генистеин в концентрации ≥ 5 μM (< 135 μг/л) увеличивает синтез ГСПГ. В то же время результаты воздействия изофлавоноидов на синтез ГСПГ, полученные в различных исследованиях на людях, получавших фитоэстрогены, не всегда совпадают с результатами исследований in vitro. Balk и соавт. [9], проанализировавшие данные 5 исследований по измерению у здоровых мужчин уровня тестостерона после потребления соевого белка, отмечают противоречивость полученных результатов. В результате было сделано заключение о недостаточно качественных и адекватных исследованиях.

Однако, несмотря на неоднозначность некоторых исследований, имеются сообщения, заслуживающие внимания. Так, Habito R.S. и соавт. [15] предприняли попытку оценить влияние замены мясного протеина в рационе соевым продуктом тофу на концентрацию в крови тестостерона, дигидротестостерона, андростанедиола глюкуронида, эстрадиола, ГСПГ и индекс свободного андрогена (концентрация общего тестостерона/концентрация ГСПГх100). В исследованиях участвовали 22 здоровых взрослых мужчины 35–62 лет. Использовались две изоэнергетические диеты, отличающиеся только источником белка, одна из которых включала ежедневное употребление 150 г постного мяса, а другая – 290 г тофу. Продолжительность каждой из диет была 4 недели с двухнедельным перерывом между ними. Было зарегистрировано достоверное повышение экскреции с мочой генистеина и даидзеина ($P < 0{,}001$), увеличение уровня ГСПГ ($P < 0{,}01$) и снижение соотношения тестостерон/эстрадиол ($P < 0{,}049$) после употребления соевой диеты. Авторы пришли к заключению, что замена мясного белка на соевый протеин может оказывать слабо выраженный эффект на биологически активные половые гормоны, который повышает риск развития рака простаты. Whitten P.L. и Patisaul H.B. [43] проанализировали данные исследований биологических эффектов и уровней воздействия на людях и на животных с целью идентификации областей изучения, в которых можно провести прямое межвидовое сравнение. Данные in vivo показывают, что фитоэстрогены оказывают широкий спектр биологических эффектов в дозах, сопоставимых с «нормальной диетой у человека». Дозы, проявляющие активность у человека (0,4–10 мг/кг массы тела в день), ниже доз, обычно оказывающих эффекты у животных (10–100 мг/кг массы тела в день). Однако результаты оценки биодоступности и пиковых уровней фитоэстрогенов в плазме у грызунов и человека одинаковы. Стероидогенез и гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось представляются важной областью действия фитоэстрогенов. По мнению авторов, схожесть эффективных и неэффективных доз иллюстрирует необходимость дальнейших исследований зависимостей «доза-ответ» и изучения большого количества показателей в процессе оценки действия фитоэстрогенов.

В отличие от результатов наблюдений на людях результаты экспериментальных исследований достаточно однозначны и свидетельствуют об отрицательном влиянии фитоэстрогенов на мужскую репродуктивную систему. Shibayama T. и соавт. [36] исследовали отдаленные эффекты эстрогенного влияния генистеина на репродуктивную систему самцов мышей. Новорожденные самцы мышей линии ICR подвергались воздействию генистеина (10, 100 и 1000 микрограмм на мышь) в течение 5 дней. В качестве позитивного контроля был использован диэтилстилбестрол (0,5–50 микрограмм на мышь). У мышей, получавших генистеин, исследовали массу семенников, количество и подвижность сперматозоидов, а также уровень экспрессии мессенджер РНК эстрогенного рецептора а (ЭР-альфа) и андрогенного рецептора (АР) в семенниках через 4, 8 и 12 недель после рождения. Результаты исследований показали, что гени-

стеин не оказал вредного эффекта на массу семенников, количество и подвижность сперматозоидов. Однако у мышей, подвергавшихся воздействию генистеина, уровень экспрессии мессенджер РНК ЭР-альфа и АР снижался на 8-й неделе. Это снижение было обнаружено и на 12 неделе у самцов, получавших 10 микрограмм фитоэстрогена. Авторы пришли к заключению, что деструкция экспрессии генов сохраняется в течение длительного времени после введения генистеина, даже при отсутствии явных признаков репродуктивной токсичности, обычно используемых в токсикологических экспериментах. По мнению авторов, неонатальное воздействие «слабого» эстрогенного соединения (генистеина) поражает мужские репродуктивные органы на молекулярном уровне в зрелом возрасте.

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о способности фитоэстрогенов оказывать влияние на сексдиморфные участки мозга, ответственные за половую дифференцировку мозга [34, 44]. Lephart E.D. и соавт. [21], использовали в экспериментах на кормящих крысах Long-Evans в лактационном периоде рационы с высоким и низким содержанием даидзеина, генистеина и еквола, выделенных из сои. По достижении половой зрелости крысят у них исследовали ряд показателей. Было обнаружено, что при употреблении кормящими самками рациона, содержащего фитоэстрогены, у потомства (самцов) статистически значимо снижалась масса тела и простаты и значительно изменялась структура сексдиморфных участков мозга.

В США результаты изучения репродуктивной токсичности сои и содержащихся в ней изофлавоноидов давно заинтересовали специалистов Центра по оценке риска для репродуктивной функции человека, NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR), организации, призванной «обеспечивать своевременную, беспристрастную, объективную, научно обоснованную оценку результатов экспериментальных исследований и наблюдений на людях, доказывающих вредные эффекты на развитие и репродукцию различных факторов, воздействующих на человека». В течение последних лет эксперты CERHR проводят большую работу по оценке репродуктивной токсичности сои, продуктов ее переработки и основных изофлавоноидов.

В марте 2008 года в США был опубликован отчет по изучению репродуктивной токсичности генистеина на нескольких поколениях крыс Sprague-Dawley [28]. Исследования были проведены в рамках Национальной Токсикологической Программы США.

Репродуктивная токсичность генистеина изучена в тест-системе 5 поколений животных при скармливании тестируемого соединения с кормом в концентрациях 5,0; 100,0; 500,0 ppm (0,3; 7,0; 35,0 мг/кг массы тела соответственно). Первое и второе поколения крыс (F1, F2) подвергались непрерывному воздействию фитоэстрогена, начиная с момента зачатия и на протяжении всей жизни в пределах эксперимента. Воздействие на третье поколение (F3) осуществлялось только в период эмбриогенеза и грудного вскармливания (крысята получали препарат с молоком самок). И четвертое, и пятое поколения (F4, F5) не подвергались прямому воздействию изофлавоноида для того, чтобы проследить, проявятся ли какие-либо эффекты, ранее наблюдаемые у предыдущих поколений. Основные показатели, регистрируемые у каждого поколения, включали массу тела, развитие репродуктивных органов и количество плодов в помете при каждом спаривании. Останавливаясь лишь на результатах воздействия на самцов и не касаясь эффектов, полученных у самок, можно отметить следующее. Генистеин оказал отрицательное влияние на самцов во всех испытанных дозах. У крысят самцов F1 поколения в лактационном периоде снижалась масса тела при воздействии всех изучавшихся доз. У всех остальных поколений этот показатель изменялся при воздействии максимальной дозы. При воздействии 500 ppm генистеина статистически достоверное уменьшение аногенитального расстояния (феминизирующий эффект) было обнаружено у самцов F1 поколения. У животных этой группы (500 ppm), подвергавшихся непрерывному воздействию препарата (F1, F2), снижалась плодовитость, что проявилось уменьшением размера пометов F1 и F3 поколений. И хотя в тест-системе нескольких поколений животных вычленить вклад самцов и самок в данный репродуктивный эффект не представляется возможным, нарушение плодовитости самцов является более, чем вероятным. При непрерывном воздействии генистеина (F1, F2) в концентрациях 500 и 100 ppm зафиксировано достоверное увеличение случаев гиперплазии молочных желез и кальцинирования почечных протоков у самцов в возрасте 20 недель. Несколько более слабый эффект на молочную железу был обнаружен также при воздействии 500 ppm генистеина на F0 и F3 поколения самцов. Достоверная задержка сроков полового созревания была обнаружена у самцов F3 поколения в группе животных, получавших максимальную дозу препарата. Особого внимания заслуживает эффект, обнаруженный у животных 5-го по-

коления. При отсутствии прямого воздействия генистеина во всех подопытных группах (5–100–500 ppm) зарегистрировано снижение массы тела у новорожденных крысят F5 генерации. Учитывая тот факт, что снижение массы тела является практически маркером воздействия генистеина в экспериментальных исследованиях, можно сделать заключение, что в данном эксперименте недействующая доза изученного соединения не достигнута.

В заключение следует отметить, что рассматривать репродуктивную токсичность фитоэстрогенов сои необходимо в контексте глобальной проблемы токсического действия ксеноэстрогенов различной природы и наблюдающейся в последние десятилетия феминизации животного мира. Около 20 лет назад сформулировано понятие эндокринных деструкторов, согласно которому это – «агенты, вмешивающиеся в продукцию, хранение, высвобождение, транспорт, связывание, действие или элиминацию природных циркулирующих в крови гормонов, ответственных за поддержание гомеостаза и регулировку половой дифференциации». В настоящее время считается установленным, что в результате воздействия эндокринных деструкторов ксеноэстрогенов возникают такие нарушения, как уменьшение количества сперматозоидов, снижение фертильности, аномалии развития репродуктивной системы, изменения репродуктивной функции, увеличение случаев рака груди, яичников, шейки матки, простаты и семенников, иммунологические расстройства, неврологические эффекты [18, 42]. Прогрессирующая феминизация животного мира в природных условиях, значительное падение репродуктивной способности, а также рост патологии репродуктивной системы у мужчин за последние 50 лет [4] являются тревожной тенденцией, определенный вклад в которую вносят и фитоэстрогены сои.

Таким образом, проведенные экспертно-аналитические исследования токсикологической базы данных о токсичности нативной сои показали, что эта культута и продукты ее переработки являются небезопасными для репродуктивного здоровья человека. Учитывая это, а также тот факт, что содержание изофлавоноидов в генетически модифицированной сое повышается по сравнению с таковым в традиционном исходном образце этой культуры, было сделано заключение о необходимости обязательных исследований репродуктивной токсичности генетически модифицированной Roundup Ready® сои 40–3–2 в полном объеме, которые до настоящего времени отсутствуют. Только после получения указанных результатов будет решен вопрос о возможности регистрации заявленного ГМО в Украине.

Список литературы

1. Захарченко Н.. Боб в помощь. Изделия из сои, настоящее и будущее // Мясной бизнес. – 2005. – № 11 (40). – С. 24–25.

2. Захарченко Н. Фокусировка на сое // Мясной бизнес. – 2005. – № 11 (40). – С. 26–27.

3. Кушнир Ю. Почти мясо // Мясной бизнес. – 2005. – №11 (40). – С. 44–49.

4. Никитин А.И., Корсак В.С. Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система // Проблемы репродукции. – 2002. – №2. – С. 5–15.

5. Осипенко Е. Перспективный боб// Продукты и ингредиенты. – 2007. – № 7 (38). – С. 14–16.

6. Шубина Г. Мировой рынок сои и продуктов переработки// Мясной бизнес. – 2008. – № 7 (69). – С. 32–36.

7. Шубина Г. Рынок сои и продуктов ее переработки в Украине// Мясной бизнес. – 2008. – № 8 (70). – С. 28–30.

8. Allred C. D. Soy processing affects metabolism and disposition of dietary isoflavones in ovariectomized BALB/cmice//JournalofAgricultureandFoodChemistry.–2005.– № 53. – P. 8542–8550.

9. Balk E. Effects of Soy on Health Outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 126. (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0022.) Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Publication No. 05-E024-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August 2005.

10. Bhagwat S. A., Haytowitz D.B., Holden J.M. Update of the USDA's database for the isoflavone content in selected foods. American Institute of Cancer Research (AICR). Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: Global Perspective: A Launch Conference, November 6–7, 2008, Washington, D.C. – 2008.

11. Cassanova N. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potentand weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141, №10. – P. 3898–3907.

12. Constantinou A., Huberman E. Genistein as an inducer of tumor cell differentiation: possible mechanisms of action // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 1995. – P. 109–115.

13. Dugoua J.J. Safety and Efficacy of Black Cohosh (Cimicifuga Racemosa) During Pregnancy and Lactation // The Canadian Journal of Clinical Pharmacology. – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 257–261.

14. Farnsworth N.R. Potential value of plants as sources of new antifertility agents I.// Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1975. – № 64. – P. 535–598.

15. Habito R.S. Effects of replacing meat with soyabean in the diet on sex hormone concentrations in healthy adult males // British Journal of Nutrition. – 2000. – Vol. 84, № 4. – P. 557–563.

16. Hoey L. Influence of soya-based infant formula consumption on isoflavone and gut microflora metabolite concentrations in urine and on faecal microflora composition and metabolic activity in infants and children // British Journal of Nutrition. –2004. – № 91. – P. 607м616.

17. Hosoda K. Plasma profiling of intact isoflavone metabolites by high-performance liquid chromatography and mass spectrometric identification of flavone glycosides daidzin and genistin in human plasma after administration of

kinako // Drug Metabolism and Disposition. – 2008. – № 36. – P. 1485–1495.

18. Johnson M.D. Endocrine disruption hypothesis // Сучасні наукові підходи до реєстрації пестицидів. Матеріали науково-практичних семінарів. USAID-USEPA-UNDP Ukraine Pest and Pesticide Management Project. – К.: ЗАТ «ДКТ». – К. – 1998. – С. 116–126.

19. Keung WM. Dietary estrogenic isoflavones are potent inhibitors of B-hydroxysteroid dehydrogenase of P testosteronii // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1995. – Vol. 215, № 3. – P. 1137–1144.

20. Leopold A. S. Phytoestrogens: Adverse Effects on Reproduction in California Quai // Science. – 1976. –Jan. 9; 191 (4222). – P. 98–100.

21. Lephart E.D., Adlercreutz H., Lund T.D. Dietary soy phytoestrogen effects on brain structure and aromatase in Long-Evans rats // NeuroReport. –2001. – Vol.12, Issue 16. – P. 3451–3455.

22. Lopez-Lazaro M., Willmore E., Austin C.A. Cells lacking DNA topoisomerase II beta are resistant to genistein// Journal of Natural Products . – 2007. – №70. – P. 763–767.

23. Magee A.C. Biological Responses of Young Rats Fed Diets Contain Genistin or Genistein // The Journal of Nutrition. – 1963. – № 80. – P. 151–160.

24. Matrone G. Effect of Genistin on Growth and Development of the Male Mouse // Journal of Nutrition. – 1956. – Vol. 59, № 2. – P. 235–241.

25. Mortensen A. Analytical and compositional aspects of isoflavones in food and their biological effects// Molecular Nutrition & Food Research. – 2009. – Vol.53, Issue S2. – P. S266–S309.

26. Nicklas R.B., Krawitz L.E., Ward S.C. Odd chromosome movement and inaccurate chromosome distribution in mitosis and meiosis after treatment with protein kinase inhibitors// Journal of Cell Science. – Vol. 104, Issue 4. – P. 961–973.

27. NTP-CERHR Expert Panel Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Genistein. April 2006.

28. NTP Technical Report on the Multigenerational Reproductive Toxicology Study of Genistein (CAS NO. 446-72-0) in Sprague-Dawley Rats (Feed Study). – March 2008. – NIH Publication № 08-4477. – P. 268.

29. Regenbrecht C. R. The molecular basis of genistein-induced mitotic arrest and exit of self-renewal in embryonal carcinoma and primary cancer cell lines// BMC Medical Genomics. – 2008. – № 1. – 49-59.

30. Rice S., Mason H. D., Whitehead S. A. Phytoestrogens and their low dose combinations inhibit mRNA expression and activity of aromatase in human granulosa-luteal cells // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2006. – Vol. 101, № 4–5, P. 216–225.

31. Safety assessment and potential health benefits of food components based on selected scientific criteria. ILSI North America Technical Committee on Food Components for Health Promotion// Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – ILSI 1999. – № 39. – P. 203 316.

32. Santti R. Developmental estrogenization and prostatic neoplasia // The Prostate. – 1994. – Vol. 24, Issue 2. – P. 67–78.

33. Santti R. Phytoestrogens: Potential Endocrine Disruptors in Males// Toxicology and Industrial Health. – 1998. – №14. – P. 223–237.

34. Scallet A.C. Increased Volume of the Calbindin D28k-Labeled Sexually Dimorphic Hypothalamus in Genistein and Nonylphenol-Treated Male Rats// Toxicological Sciences. – 2004. – Vol. 82, № 2. – P. 570–576

35. Setchell K.D. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life// American Journal of Clinical Nutrition. – 1998. – Vol. 68. – P. 1453S–1461S.

36. Shibayama T. Neonatal Exposure to Genistein Reduces Expression of Estrogen Receptor Alpha and Androgen Receptor in Testes of Adult Mice// Endocrine Journal. – 2001. – Vol. 48, № 6. – P. 655–663.

37. Sonnenschein C., Soto A.M. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 1998. – Vol. 65, Issues 1-6, April-June. – P. 143–150.

38. Steensma A. Bioavailability of genistein and its glycoside genistin as measured in the portal vein of freely moving unanesthetized rats // Journal of Agriculture and Food Chemistry. – 2006. – № 54. – P. 8006–8012.

39. UK-Committee-on-Toxicity (2003). Phytoestrogens and health. http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/phytoreport0503. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, London, UK.

40. UK-Committee-on-Toxicity. Phytoestrogens and health. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, London, UK. – 2003 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/phytoreport0503.

41. UK-Committee-on-Toxicity. Phytoestrogens and health. London, UK: Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment; 2003.

42. US EPA. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7506C). Potencial of chemicals to affect the endocrine system. – 1996. – P. 1–13.

43. Whitten P.L., Patisaul H.B. Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action // Environmental Health Perspective. – 2001. – Vol.109, Suppl 1. – P. 5–20.

44. Whitten P.L, Patisaul H.B, Young L.J. Neurobehavioral actions of coumestrol and related isoflavonoids in rodents // Neurotoxicology and Teratology. – 2002. – Vol. 24, №1. – P. 47–54.

45. Xu X. Neither background diet nor type of soy food affects short-term isoflavone bioavailability in women// The Journal of Nutrition. – 2000. – № 130. – P. 798–801.

Рецензенты:

Нефедов П.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены с экологией ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Краснодар;

Омельчук С.Т., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены питания Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Министерства здравоохранения Украины, г. Киев.

Работа поступила в редакцию 26.04.2011.