

**СОЕВИТЕ ИЗОФЛАВОНИ**  
**ЦЕННА ХРАНИТЕЛНА ДОБАВКА**  
**В ЗДРАВНАТА ПРОФИЛАКТИКА**

Проф. Д-р Л. Балабански

*София, май, 2012 г.*

## СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ	3
II. БИОЛОГИЧНО ДЕЙСТВИЕ НА ИЗОФЛАВОНИТЕ	5
III. ИЗОФЛАВONI И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	6
IV. ИЗОФЛАВONI И МЕНОПАУЗАЛНА СИМПТОМАТИКА	9
V. ИЗОФЛАВONI И ОСТЕОПОРОЗА	11
VI. ИЗОФЛАВONI И РАК	13
1. Изофлавоно и рак на гърдата	14
2. Изофлавоно и рак на простатата	15
3. Изофлавоно и рак на дебелото черво	16
4. Изофлавоно и рак на яйчниците	16
5. Изофлавоно и други злокачествени тумори	17
VII. ВЕРОЯТНИ МЕХАНИЗМИ НА АЛТЕРНАТИВНОТО ДЕЙСТВИЕ НА ИЗОФЛАВОНИТЕ	19
1. Естрогенно антиканцерогенно действие	19
2. Потискане на тирозин киназа, топоизомераза II и SG-киназа	20
3. Потискане ангиогенезата	20
4. Антиоксидантно действие	21
5. Индукция на апоптозата и диференциацията на Т-клетките	22
6. Намаляване резистентността спрямо противораковите лекарства	22
7. Потискане на стресовата реакция	22
VIII. СОЯВИТАЛ (СОЛГЕН и НУТРАГЕН)	23
IX. ЛИТЕРАТУРА	25

## **I. ВЪВЕДЕНИЕ**

Соята от давна е призната като хранителен продукт, който се явява съвършен източник на белтъци. Соевите храни съдържат всички най-важни аминокиселини, необходими за изграждането и поддържането на тъканите в човешкия организъм. Посредством утвърдения от Световната здравна организация метод на "Измерване на най-добротото белтъчно разграждане и усвояване на аминокиселините" беше установено, че соята заема възможно най-високо място и се счита по качество за равностойна на животинските белтъчни храни. Възрастните хора имат нужда от 0.8 грама белтък на килограм идеално телесно тегло; при идеална телесна маса 80 кг., (80 x 0.8) - 64 грама е дневната нужда. Разбира се, при деца, спортисти и бременни жени потребността от белтък е по-голяма, а при стари хора - доста по ниска. Никакви опасности не съществуват при значителна консумация на соев белтък и затова Агенцията за храните и лекарствата в САЩ (FDA) означаи соевия протеинов изолат за вещество "признато за безопасно". Съществуват три вида соеви белтъци приготвени за консумация:

- 1 - соев протеинов концентрат (направен от обезмаслени флейки, със 70% белтък);
- 2 - соев протеинов изолат (също от обезмаслени соеви флейки, 92% белтък);
- 3 - текстуриран соев протеин (ТСП) (направен от текстурирано соево брашно, 70% белтък).

В последните десетилетия вниманието на лекари и нутриционисти бе привлечено от соевите изофлавонови. В храната на хората флавононите и изофлавононите присъстват от векове и хилядолетия, но едва в по-ново време се засили интересът към тях. Проучена и уточнена бе химическата им структура, а чрез многобройни изследвания бе осветлено биологичното им действие върху човешкия организъм.

Флавононите, изофлавононите и лигнаниите (общо флавоноидите) са от групата на растителните естрогени (фитоестрогени). Те са най-често срещаните и с най-изразено действие фитоестрогени, които хората приемат с храните. Общото название фитоестрогени се от-

нася за вещества, които имат действие подобно на естествените женски полови хормони (естрогените), но които не са стероиди. Те се съдържат в растенията, участват в техния растеж и ги предпазват от вредното действие на ултравиолетовите лъчи. Всъщност понятието (растителни) естрогени е условно, защото те са с много слабо естрогенно действие, равняващо се на 1/1000 до 1/100000 от активността на натуралния женски хормон (естрогенът). От друга страна, те се отличават по това, че лесно се разграждат в човешкото тяло, не се задържат и не се отлагат. По състав флавоноидите са полифенолови съединения, много са разнообразни (над 4000 различни видове) и са категоризирани като: флаволи, катехини, флавоноли, антоцианини и изофлаволи. Твърде тясна е връзката на флавоноидите с антоцианините, които също се образуват в растенията по един доста добре проучен механизъм на флавоноидната обмяна: чалкон - флавонол - дихидрофлавонол - левоантоцианидин - антоцианидин - антоцианидин 3-глюкозид (антоцианин) - ацилиран антоцианин.

С най-мощно действие сред растителните естрогени се отличават изофлавоноидите (изофлаволи, изофлавоноли, изофлаволи, куместрани, птерокарпани), които са характерни вторични съставки в растенията от семейство Leguminosae, предимно в подсемията Papilionoideae. Натрупването на изофлавоноиди се установява главно в зърната, шушулките, плодовете, корените, листата.

Изключително богати на фитоестрогени са соята и лененото семе - храни, типични за народите на Далечния изток. Соевите изофлаволи са слаби естрогени и от тях най-значими от гледна точка на човешкото здраве са генистенът и даузгенът. Част от тези два изофлаволи са в свободно състояние в соевите зърна, а друга част са свързани с глюкоза като глюकोзиди. Концентрацията на изофлаволи в соята е висока, достигайки 3 мг/гр. В чревния канал глюкозата се отделя от изофлавола, така че количеството на генистен и даузген се увеличава. В соевите храни съотношенията и количествата на двата изофлаволи варират, но всички традиционни соеви продукти като тофу, соево мляко, темпе и мисо са богат източник и съдържат 30-40 мг изофлаволи на порция. Само два вида соеви продукти - соевият сос и соевото масло, не съдържат изофлаволи. Соевите белтъчни концентрати, които широко се използват, могат да съдържат или да не съдържат изофлаволи в зависимост от начина на обработка (при промиване с вода изофлаволи не се губят, но при промиване с алкохол - силно намаляват). В текстурираните соеви продукти съдържанието на изофлаволи е много голямо. Соевият протеинов изолат съдържа

жа по-малко от тези вещества, но все пак в достатъчни количества. Една група соеви храни, наричани втора генерация като соев хот-дог, соев сладолед, най-често съдържат малки количества изофлавонови, защото се приготвят със значителни количества не соеви продукти. В кръвта на организма изофлавононите се колебаят в ниски грам-молекулярни граници.

Биологичното действие на соевите изофлавонови е свързано главно с естрогенно-подобния им ефект и това беше първото въздействие, което привлече вниманието на изследователите още в 1950 г. Но, както бе отбелязано по-горе, естрогенното действие на изофлавононите е от 1000 до 100 000 пъти по-слабо от това на естрадиола (естрогена). И все пак, за човешкото здраве този факт се оказва от огромно значение, защото конкурирайки се с по-силния естроген, прикрепяйки се към естрогенните рецептори в клетките, тези слаби "естрогени" (изофлавононите) действат като антиестрогени. А това за профилактиката и лечението се оказва важно.

## **II. БИОЛОГИЧНО ДЕЙСТВИЕ НА ИЗОФЛАВОНОНИТЕ**

То се свежда главно до следните 4 механизма:

А - действие като естрогени и антиестрогени,

Б - действие като вещества, предпазващи от рак,

В - действие като антиоксиданти,

Г - действие като вещества, укрепващи имунната система.

Вследствие на съвкупността от тези действия може да се счита, че изофлавононите играят роля в профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания, на симптомите на климакса и менопаузата, на остеопорозата и раковите заболявания. Ежегодно в стотици проучвания се публикуват сведения за биологичните и фармакологични ефекти на тези вещества като антиоксиданти, като противовъзпалителни, антиалергични и антиканцерогенни средства и като субстанции със слабо естрогенно и изразено антиестрогенно действие. На учените и лекарите отдавна е правело впечатление, че населението на азиатските страни от Далечния изток по-рядко боледуват от сърдечно-съдови заболявания и техните фатални усложнения - сърдечен инфаркт и мозъчен инсулт. Натрупани са и безспорни статистически данни за по-рядко боледуване от остеопороза с нейните фрактури на костите, както и от симптомите на менопауза при жените. Не на последно място, безпристрастната статистика сочи, че населението в страни като Китай, Япония, Корея и др. азиатски страни по-рядко боледу-

ват от някои форми на рак, като рак на гърдата, рак на простатата, рак на дебелото черво и рак на мозъка. Обратно, сред населението на тези страни, възприело западните начини на хранене, болестността от посочените заболявания се изравнява с тази от страните на Западна Европа и Северна Америка. Разбира се, не една е причината и не един рисков фактор е отговорен за тези разлики. Няма съмнение, обаче, че храните и стила на хранене са от значение. А нутриционистите и лекарите все по-убедително сочат ролята на фитоестрогените за препазването от тези масови болести. В т.нар. азиатско хранене един човек приема дневно средно 35 мг изофлавонови, а в САЩ и Западна Европа средната консумация на тези вещества е по-малко от 2 мг/дневно. Тези разлики от друга страна, пък са свързани с консумацията на соя, която е традиционна и много специфична храна за азиатското население в Далечния Изток.

### **III. ИЗОФЛАВОНИ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

Сред причините за смърт в развитите страни на Европа, Северна Америка, Япония, Австралия и сред градския елит на всички страни в света, сърдечно-съдовите заболявания заемат първо място. Атеросклерозата и артериалната хипертония с техните усложнения - сърдечният инфаркт и мозъчният инсулт са най-универсалните заболявания сред възрастните и особено сред изпълняващите седящи професии. Така наречените атеросклеротични плаки представляват холестеролови натрупвания в артериите, най-вече на сърцето (коронарни артерии) и мозъка. При пълен блокаж на стеснените артерии, който често се реализира от кръвни сгъстаци (тромбоагрегация), се развиват миокарден инфаркт и мозъчен удар. Тези усложнения са фатални и нерядко завършват с внезапна смърт. Затова атеросклерозата, хипертонията и техните усложнения бяха наречени "съвременните убийци на човечеството".

Много са рисковите фактори на атеросклерозата и хипертонията. Освен наследствено предразположение, важна роля за тяхното развитие имат редица фактори на околната среда, в това число високо-мастните хранителни меса, майонези, млечни продукти, колбаси и пр. Мъжете са по-податливи на атеросклероза, а при жените особено в менопауза артериалната хипертония е по-честа. В активната възпроизводителна възраст жените до известна степен са "защитени" от атеросклероза от техните яйчникови хормони (естрогени) и смъртността от последиците на атеросклерозата при тях е

3-4 пъти по-малка. От друга страна, лекарите и учените изследователи отдавна са установили, че сред население, консумиращо големи количества соеви продукти, сърдечният инфаркт и мозъчният инсулт са по-редки.

Известно е, че мазнините в кръвта се транспортират до различните органи, тъкани и клетки като липопротеини. Последните се подразделят най-общо на следните класове: липопротеини с ниска плътност (ЛНП), липопротеини с много ниска плътност (ЛМНП) и липопротеини с висока плътност (ЛВП). Основните преносители на холестерола в човешкото тяло са ЛНП, които го транспортират от черния дроб до всички клетки за включване в мембраните. Тази функция на ЛНП е жизнено важна, защото холестеролът е прекурсор (изходна субстанция) за продукция на различни биологично важни вещества - хормони, витамини, жлъчни киселини. Ролята пък на ЛВП е да свързва и "връща" обратно излишъка на холестерол от клетките на тялото и от стените на артериите до черния дроб, където той се излъчва в жлъчката и попада в червата като част от него се изхвърля с изпражненията, а друга обратно се "всмуква" в тънкото черво (т.нар. ентергохепатален кръговрат на холестерола).

Този процес на извличане на холестерола от тъканите ("процес на обратния транспорт") е много важен, защото чрез него се предотвратява развитието на атеросклероза от натрупването в плаки на излишния холестерол. Затова, от гледна точка на атерогенезата холестеролът в ЛНП и холестеролът в ЛМНП бяха означени като "лошите" холестероли, а холестеролът в ЛВП - като "добрия" холестерол. Ако окислението на холестерола в ЛНП е повишено, това допринася за атеросклеротичния процес и обратно, всяко противодействие на това окисление е важно за профилактиката на атеросклерозата ("окислителна хипотеза"). В тези процеси ролята на изофлавоновете е особено важна. Чрез остроумните опити върху маймуни е установено, че соевият белтък, богат на изофлавонони, има благоприятен ефект върху нивото на мастите в серума, но ако соевият белтък е "чист" (изофлавоновете екстрахирани), то въздействието е много слабо (Altony, Clarkson et al.). Прави се изводът, че 60-70% от благоприятния антиатеросклеротичен ефект се дължи на изофлавоновете.

Механизмите, по които изофлавоновете намаляват риска от сърдечно-съдови заболявания, са поне пет. Първо, намаляване на холестерола в ЛНП и увеличаване на холестерола в ЛВП. По време на проучване, осъществено в университета в Урбана, Илинойс (САЩ), при 66 жени в менопауза, е потвърдено значително снижение на серумния холесте-

рол в ЛНП и увеличение на холестерола в ЛВП. Пациентките са получавали към храната добавка на соев белтък с високо съдържание на изофлавонови и са били сравнени с група жени със същите симптоми, получавали като добавка чист соев белтък лишен от изофлавонови. При друго наблюдение, отнасящо се до 156 лица с повишен холестерол в кръвта, се установява намаление както на общия холестерол, така и на холестерола в ЛНП, когато болните са консумирали соева напитка, съдържаща изофлавонови. Този ефект е бил особено изразен при пациентите с много високи нива на холестерола в ЛНП. При контролните групи, получавали соева напитка с отстранени изофлавонови или пък напитка с млечен казеин - такива резултати не се установяват.

Второ, предотвратяване на окислението на ЛНП. В опити *in vitro* се установява, че генистенът е мощен антиоксидант, както в течна, така и в липофилна среда. Този изофлавонов е в състояние да предотвратява ЛНП от вредното окисление, т.е. да повишава устойчивостта на ниско плътностните липопротеини към окислация.

Трето, подобряване еластичността на артериите. Това е важен механизъм, чрез който въздействат изофлавононите. В Бейкърския изследователски институт в Мелбърн (Австралия) 21 жени от различни възрасти (млади и в менопауза) са получавали по 80 мг изофлавонови дневно (в това число 45 мг генистен) в продължение на 10 седмици. Установено било съществено подобряване на еластичността на артериите. Прави се заключението, че ефектът на изофлавононите върху артериите е равен на благоприятния ефект, който има традиционната хормонална терапия.

Четвърто - въздействие върху липидите в кръвта посредством механизма на естрогените. Известно е, че естрогените предотвратяват от съдово-дегенеративни заболявания по различни пътища, но най-вече чрез снижаване нивото на холестерола в ЛНП в кръвта. С това се обяснява и по-рядкото засягане на жените в активна репродуктивна възраст от атеросклероза и сърдечен инфаркт. Генистенът, например, е доказано, че се свързва с бета-естрогенния рецептор, така както това прави естественият хормон - естрогенът. А сърдечно-съдовата система е мястото с преобладаващо наличие на такива рецептори. С такова обяснение може да се свързва по-ниската болестност от сърдечно-съдови увреждания в страните с висока консумация на соеви храни.

Пето - потискане пролиферацията на клетките. Важно действие на изофлавононите е потискане действието на ензима тирозинкиназа, който играе важна роля за промяна на стените на артериите.



А тази промяна е първият етап в процеса на атеросклерозата. Като потиска въпросния ензим, изофлавоноът (генистен, даузген) потиска пролиферацията и особено тази на натоварените с мазти (хиперлипидни) клетки. Генистенът също така е установено, че "пречи" на отлагането на холестерол в съединително-тъканните клетки под интимата на артериалните стени и в гладките мускулни снопчета. По този начин той противодейства на формирането на плаките (проучвания в университета в Сиатъл, САЩ).

#### **IV. ИЗОФЛАВОНИ И МЕНОПАУЗАЛНА СИМПТОМАТИКА**

Известно е, че в периода на климакса и менопаузата "загасва" яйчниковата хормонална функция и яйчиците на жената произвеждат по-малко естрогени. С намаляване нивото на женските хормони в кръвта се свързват редица неприятни симптоми като топли вълни, безсъние, силни изпотявания (особено нощни), главоболие, нервност, неспокойствие, промени в настроението, разгрозителност, сухота и болки във влагалището. Интересно е, че в азиатските страни, където соевите храни са ежедневно на масата за хранене, не са познати топли вълни и нощните изпотявания сред жените в менопауза. В Япония дори не съществува термин за "топли вълни". Но от друга страна, при едно сравнително изследване е установено, че отделянето на изофлаволи с урината при японските жени е 100 до 1000 пъти по-високо в сравнение с този показател при американските и финландските жени. Обяснението на този факт е във високата консумация на соеви продукти. В лечебната практика за повлияване смущенията при менопауза се прилагат фармацевтични препарати на естрогени, но те не могат да се прилагат или са противопоказани в много случаи, които не са тема на настоящия обзор.

От друга страна трябва да се имат предвид страничните неблагоприятни въздействия на една екзогенна хормонална терапия като нови менструални кръвотечения, задържане на течности в тялото и не на последно място се явява риска от рак на гърдата, особено при дълготрайно приложение на хормона. Разбира се, има опити за създаване на препарати със свойствата на естрогена, но без неговите нежелани ефекти. Такъв е SERM (селективен естрогенен рецепторен модулатор) релоксифенът, който се ползва за подобряване състоянието на костите без да упражнява естрогенен ефект върху ендометриума и без да представлява риск за рак на гърдата. Но, за съжаление, релоксифенът нито облекчава топли вълни, нито предпазва от сърдечно-

съдови увреждания. Лекарите все повече се обръщат към естествените източници на вещества като изофлавоните, съдържащи се обилно в храни като соевите.

На международен симпозиум за ролята на соята в профилактиката и лечението на хронични болести, състоял се в Брюксел през септември 1996 г., италиански изследователи докладваха съобщение, отнасящо се за 104 жени в менопауза. Пациентките са били третирани 12 седмици с 60 гр. соев белтък дневно, съдържащ 76 мг изофлавонови. След лечебния период значително намаление на топлиите вълни са показали 45% от консумиралите соевия протеин. При друго изследване на 78 жени, също с оплаквания от топли вълни, е била приложена богата на изофлавонови диета в течение на 12 месеца. Установено е било значимо увеличение в плазмата на глобулина, свързващ половите хормони - естрогени и андрогени (SHBG - sexual hormone binding globulin). Известно е, че този глобулин има силен афинитет за свързване на свободния тестостерон и свободния естрадиол, като по този начин намалява биологичното действие на стероидите. От друга страна съществуват данни, че колкото по-голямо е свързването на естрогени с SHBG, толкова по-малък е рискът от рак на гърдата. Може да се счита, че дълготрайното повишаване в организма на SHBG, чрез хранене богато на изофлавонови, е важно в профилактиката на рака.

За отбелязване са и други три клинични наблюдения, докладвани на научни форуми и публикувани впоследствие. Първото е извършено в Австралия (публикувано в *Maturitas*) и се отнася за 58 жени в менопауза. Те са консумирали 45 гр соево брашно дневно в течение на 12 седмици. При 40% от тях симптомите на топлиите вълни и изпотявания рязко са намалели. Друго изследване пак в Австралия се отнася за 9 жени в менопауза, които са приемали 160 мг изофлавонови за 12 седмици, с по-чертано намаляване броя на топлиите вълни през деня от средно 6-7 на 3-4. Третото изследване, извършено в Англия, се отнася за доза 80 мг изофлавонови, прилагана ежедневно при жени с менопаузални симптоми. Отново е отчетено значително намаляване на топлиите вълни.

В заключение може да се приеме, че соевите изофлавонови могат да бъдат резултатни за жени със слаби и средни симптоми след менопауза. От една до четири соеви порции на ден могат да намалят тези симптоми. Преимуществата на хранене богато на изофлавонови са безспорна добра алтернатива на лекарствената хормонално-заместителна програма, още повече поради това, че тези хранителни добавки нямат неблагоприятни странични ефекти и в плюс повлияват благоприятно липидния профил, високото кръвно налягане и клетните промени.

## V. ИЗОФЛАВONI И ОСТЕОПОРОЗА

Остеопорозата е едно твърде често съвременно заболяване особено сред жените в менопауза, стареещите и възрастните жени и мъже. Касае за костно заболяване, при което намалява твърдгата минерална съставка на костната тъкан, костите стават крехки и чупливи, а фрактурите - чести. Медицинската статистика е отбелязала, например, че само през 1990 г. в света са били регистрирани 1,660,000 тазобедрени фрактури, 2/3 от които са при жени. Една от всеки три жени в Америка на възраст над 65 години има една или повече преживяни фрактури. Освен генетичният фактор, около 50 други различни фактора имат значение за здравината на костната система. Сред тях могат да се изброят спортуването, нивото на витамин Д и калций в организма, натрий, алкохол, пушене, хормонални механизми, бъбречни и чернодробни увреждания и не на последно място храненето и стилът на живот. Спортуването е изключително важен фактор за здрави кости и за предпазване на костната система от "изтъняване". То не само че предпазва от загуба на костна маса, но причинява и нейното увеличение.

Съществена роля има достатъчният калциев прием, тъй като калцият, наред с фосфорът, са двата главни макроелемента, изграждащи минералната част на костите. Изследвания са показали, че жените на възраст 19-50 г., както и пограстващите момичета (тинейджърки) консумират само 2/3 и по-малко от 2/3 от необходимия им калций. В развитите страни се разчита само на калций от млечните продукти, а се "забравя", че растителни храни като бобови, ядкови и семенни храни също са богати на този важен елемент. Изчислено е например, че една чаша соева храна съдържа 175 мг калций - т.е. почти 1/3 от дневно необходимия за възрастни хора. Познато е, че от редица растителни храни калцият по-трудно се усвоява в червата на човека, тъй като е свързан с оксалати и фитати, от които се освобождава само малка част. Такива растителни храни са спанак, цвекло и други. Соята, обаче, прави изключение - калцият от соевите продукти се усвоява еднакво с калция от млякото и млечните храни. В редица азиатски страни със соеви млека се внася 20-30% от дневно необходимия калций.

В организма непрекъснато протичат динамични промени на костите. Около 15% от общата костна маса се подменя ежегодно. Около 7 гр. калций влизат и излизат в костите всеки ден. Освен калцият, който се приема с храната, в този баланс влиза и калцият, който кал-

цията задържа и "пести" като го запазва за да го включва отново в изграждането. В този аспект особено е важна загубата на калций с урината, защото за да се компенсира загубата на калций от 50 мг с урината е нужно допълнително да се приемат 200-250 мг калций с храните (като се предполага 20-25% ниво на абсорбиране). В загубата на калций от организма особена е ролята на белтъците, които увеличават загубите на този елемент. Това отчасти може да обясни защо в страни на света, в които консумацията на животински белтъци е голяма - сред възрастните (предимно жени) е висока честотата на тазобедрените фрактури. Изчислено е, че при консумиран 1 гр. белтък, нивото на калций в урината се увеличава с около 1 мг. В това отношение особена роля изпълняват серо-съдържащите аминокиселини на белтъците, които са причината за загубата на калций. В сравнение с другите белтъци соевите протеини предизвикват по-слабо отделяне на калций с урината, поради това, че са по-бедни на метионин и цистеин (съдържащи сяра). Изследване върху хора е показало, че лица поемащи главно животински белтъци отделят с урината 150 мг. калций на ден, докато тези, които консумират изцяло соеви протеини, отделят само 103 мг., т.е. с 1/3 по-малко. Два вида клетки в костите непрекъснато си противопоставят - остеобластите постоянно "работят", изграждайки костно вещество, а техният антипод - остеокластите непрекъснато разрушават костната структура. На симпозиума в Брюксел (Белгия) през септември 1996 г. бе докладвано, че изофлавоновете (респ. генистенът) потиска остеокластичната функция на ензима тирозинкиназа и от там на разрушителите на костното вещество - остеокластите. А за отбелязване е, че именно тези клетки стават по-активни и преобладаващи по отношение на остеобластите в периода на менопауза.

Соевите храни, съдържащи изофлавонони, директно допринасят за спиране на резорбцията на костите. Изофлавононите и най-вече генистенът са инхибитори на тирозинкиназата на клетките разрушители (остеокласти) и следователно могат да предотвратяват остеопорозата по този механизъм. Редица изследователски колективи са извършили експерименти с животни и потвърждават, че генистенът предпазва от загуба на костна маса в периода на менопаузата. В университета Урбана, Илинойс (САЩ), е осъществено клинично изследване на жени в менопауза, консумирали ежедневно соеви добавки към храната. След 6-месечен период е отчетено значително увеличение на съдържанието на костни минерали и изразена плътност на прешлените на гръбначния стълб и на други скелетни кости.

От друга страна, опити с животни показват, че генистенът пряко потиска костната резорбция. Но този ефект по-скоро е резултат предимно на стимулиране на костното образуване, за разлика от хормона естроген, който главно потиска костното разграждане (остеоклазия). Обобщаващият извод на специалистите е, че изофлавоните са достатъчно "естрогенични" за да съдействат за растежа, но и за укрепването на костите и имат предимство пред заместителната терапия с естрогени, която, освен че дава незадоволителен ефект, има и доста изразени нежелани странични действия. Изофлавоните са с почти идентична структура на лекарството иприфлафон, което предотвратява резорбцията на костите и успешно се ползва за лечение на остеопорозата в страните на Европа и Азия. Всъщност ефективността на този медикамент е налице след неговото разграждане в организма, при което един от метаболитите му е дайдзен, т.е. един от двата основни изофлавона на соята. Другият основен соев изофлафон - генистенът, пък, е установено, че има още по-изразено директно действие за спиране на костната резорбция. В един обстоен проспективен обзор на Андерсън в "Journal of Clinical Research", след обобщаване на епидемиологични и експериментални изследвания при хора и животни и на проучвания *in vitro* с изолирани клетки и тъкани, се прави изводът, че изофлавоните (особено генистенът и дайдзеният) при оптимална дозировка подобряват костната маса.

## **VI. ИЗОФЛАВОНИ И РАК**

Преди 2-3 десетилетия Doll и Peto посочиха, че хранителните въздействия са фактор на риска за около 35% от злокачествените новообразувания. За някои форми на рак това въздействие на хранителните фактори е още по-значимо - такива са раковите локализации в храносмилателния тракт - на устната кухина, фаринкса, хранопровода, стомаха, дебелото и правото черво. Редица съставки на храните досега са посочени като участници в карциногенезата било като промотори, които улесняват злокачественото развитие, било като инициатори, които пряко допринасят за възникване на тумори (животински масти, червени меса, алкохол и др.). В онкологията е познато и понятието протектори, които противодействат на ракообразуването (хранителни влакнини, калций, витамин Д, плодове, зеленчуци).

Само за около десетина години в много страни на света бяха извършени проучвания, насочени към профилактичната роля на растителните естрогени, респективно изофлавоните, в ракообразуването.

## 1. Изофлавонови и рак на гърдата.

Изофлавононите, и най-вече генистенът, причиняват угължаване на менструалните цикли и на възрастта с менструални цикли. Това би могло да бъде една от причините за намаляване на риска от рак на гърдата. Всъщност касае се за увеличаване продължителността на фоликуларната фаза, при която митотичното темпо в железистата тъкан на мамата (гърдата) е четири пъти по-ниско, поради ниско ниво на естрогена в организма. Обратно, както е известно, в лутеалната - нивата на естрогени в тялото е високо. Угължаването на менструалния цикъл с 2 ? дни е един от механизмите на антиканцерогенното действие на генистена, защото чрез тази промяна организмът се излага на по-малко въздействие на естрогените, които съучастват в генезата на рака на гърдата и на матката.

Отново ще подчертаем, че изофлавононите като слаби естрогени в организма фактически действат като антиестрогени, защото се съревновават с ендогенните естрогени, прилепвайки се за естрогенните рецептори. По този начин те пречат на силните ендогенни естрогени да осъществяват своето действие, включително и канцерогения си ефект. Едва ли е случайно, че раът на гърдата в Япония по честота и смъртност е ? от тези в САЩ. Изследвания върху хора и опити с животни потвърждават, че консумирането на соеви продукти намалява с 50% риска от рак на гърдата при жени в менопауза. Досега повече внимание е обръщано на връзката между соята и рака на гърдата, макар че има вече силни доказателства, че консумирането на соеви храни играе роля в превенцията и на други форми на рак.

През 1987 г. японски автори показаха, че протеиновият ензим тирозин-киназа (TRK) пряко е свързан с регулирането и контролирането на растежа на клетките - тяхната митоза и разрастване. Затова факторите, които потискат действието на TRK, се смятат за потенциални анти-канцерогени. За генистена и за други изофлавонови е доказано, че потискат действието на тирозин-киназата, както и на редица ензимни активности, които контролират развитието на клетки. Така генистенът потиска действието на ДНК-топоизомерите, което е основна цел на много химиотерапевтични средства в лечението на туморните заболявания.

Досега са публикувани повече от 100 изследвания, които показват, че ин витро генистенът спира развитието на различни видове ракови клетки, включително на гърдата, дебелото черво, простатата, както и при левкемия. Повече от 20 изследвания са

публикувани, най-вече при азиатци, които показват, че консумирането на соя, макар и само един път на ген, намалява риска от рак, най-вече рак на гърдата, но също така на дебелото черво, на ректума, на белия гроб, на стомаха и на простатата. Въпреки, че епидемиологичните изследвания и медико-статистическите проучвания при хора не могат да се използват за установяване на причините на гадено заболяване, нито пък механизмите на действие на гаген продукт, доста впечатляващ и важен е фактът, че една порция соева храна (чаша соево мляко или чаша тофу) може да предпазва от тези фатални заболявания. Това говори за силното действие на изофлавоновете.

## **2. Изофлавонови и рак на простатата.**

На учените и медиците отгавна е правело впечатление, че средната продължителност на живот в Япония е с 4-5 години по-голяма отколкото, например, в САЩ. Ежегодно в САЩ умират 38000 мъже от простатен рак, а смъртността от тази форма на тумор е много по-ниска в Азия. От друга страна, сред населението на Далечния изток туморите на простатата "растат" много по-бавно и мъжете там умират от други причини, преди ракът да е станал смъртоносен. През 1993 г. в *Lancet* (т. XI) бяха публикувани данни, че в плазмата на японските мъже изофлавоновете и специално генистенът са с висока концентрация. Това бе потвърдено и за други азиатски народи. И бе обоснована хипотезата, че високото ниво на генистен в организма вероятно възпира растежа на рака на простатата.

От онкологичната ендокринология е известно, че мъжкият полов хормон (тестостерон) при възникнал рак на простатната жлеза ускорява развитието на тумора. А женските полови хормони потискат секрецията на тестостерона и по този начин забавят растежа на рака. Поради това естрогените се използват в лечението на това заболяване. Много от болните предпочитат това лечение, макар, че то има странични ефекти, като намаление на либидото и способността за ерекция, а в отделни случаи нарастване на гърдите. В проучване, осъществено в университетската болница на Манчестър (Великобритания), бе установено, че генистенът, респективно неговият метаболит генистин, е високо-ефективен фитоестроген, който спира растежа на раковите клетки на простатата посредством потискане на синтеза на ДНК и индукция на апоптозата.

С представените до тук резултати може да се приема, че генистенът е потенциално лечебно средство за третиране на

хипертрофията, аденома и рака на простатата. Разбира се, редица параметри на фармако-кинетичните ефекти на генистена като токсичност, допустима дозировка и пр. не са уточнени. Редица изследвания са необходими, също така, за да се отговори на въпроса дали соевият белтък, съдържащ изофлавонови, може да предотвратява рецидива на рак на простатата след неговото оперативно отстранение. Засега може да се счита, че соевите генистен и дайдзен имат защитна (профилактична) роля, намалявайки риска от рак на простатата в началната фаза на болестта.

### **3. Изофлавонови и рак на дебелото черво**

Около десетина контролни изследвания за корелацията между консумацията на соева храна и рак на червата са извършени в Китай, Япония и етнически японци живеещи в САЩ. По-голямата част от проучванията потвърждават, че соята - ежедневна храна за тези популации - има защитна функция като намалява риска от рак на дебелото черво. В отделно проучване върху 488 лица на възраст 55-70 години се установява от друга страна, че честата консумация на соя е също така в обратнопропорционална връзка с полипите на колона и ректума, които са несъмнени преканцерози. Лица, консумиращи един или повече пъти соеви храни, два пъти по-рядко имат полипи в сравнение с неконсумиращите соя.

Същото е установено при опити с животни по отношение на аберираните крипти в дебелото черво, които също са предшественици на рак. При това в диференцирано проучване се установява, че цялостното соево брашно има най-голям протективен ефект, следвано от соевите люспи и соевият концентрат. А с по-детайлно изследване *in vitro* с генистен и дайдзен бе открито, че растежът на злокачествените клетки от рак на дебелото черво значимо се възпрепятства от тези два изофлавонови.

### **4. Изофлавонови и рак на яйчниците**

Отдавна е направило впечатление на учените, че жените в Далечния изток (Китай, Япония) по-рядко боледуват от женските форми на рак - на яйчниците, на матката, на гърдата. Проучванията в Хаваите разкри, че там жените доста по-рядко боледуват от рак на матката - с 54% по-ниска честота на това заболяване в сравнение с американките и жените в Европа. Но и на тези острови населението консумира обилно храни, богати на растителни естрогени. Изследванията



ин витро с генистен и тиациофорин са потвърдили, че тези вещества възпират малигнизацията и допринасят за пълната диференциация на клетките. От друга страна, за отбелязване е, че генистенът потенцира натрупването на химиотерапевтици в раковите клетки, улеснявайки проникването им през мембраните.

## 5. Изофлавонови и други злокачествени тумори

Неотдавна проучване върху мишки показва, че генистенът забавя растежа на клетките на меланомата - един от най-злокачествените тумори (International Journal of Cancer, IX, 1997). Антипромоторен и антиинициращ ефект е бил съобщен за генистена и при карцином на кожата (Sinai School of Medicine, New York). Отчасти тези ефекти се свързват със соевите инхибитори на тирозин-киназата, които стопират метастазите на раковите клетки. На базата на направените изследвания в научните среди все повече се утвърждава мнението, че генистенът предизвиква благоприятни специфични промени в туморните клетки. Проучвания са извършени и по отношение на рака на мозъка при опитни плъхове. Открива се, че генистенът, блокирайки активността на тирозин-киназата в туморните клетки на глиата, спира техния растеж. При това дори и само ниски концентрации на генистена могат да потиснат този процес на метастазизирането (Cancer Centre, Vermont). Пак със свойството на генистена да потиска протеин-тирозин-киназата активност през 1998г. на симпозиум в Брюксел бе докладвано за превантивно и лечебно действие на генистена при **рак на белите дробове**. Отбелязано бе, че генистенът в съчетание и с други инхибитори на протеин-киназата, причинява бърза "естествена" смърт на клетките на белодробния рак. И други сравнителни проучвания на генистена и даузена показват, че генистенът значимо потиска формирането на тумор в белите дробове и удължаване на живота на опитните животни, развили такъв тумор. За другия изофлавонов даузенът такъв ефект не се установява.

В оригинално изследване на комбинацията генистен и сумарин (инхибитор на ангиогенезата) е постигнато излекуване при 40% от опитните животни с рак на белите дробове. Тези лечебни въздействия отново се свързват с потискане на тирозин-киназата, която играе важна роля в развитието на смъртоносен рак на белите дробове. Има научни съобщения още, че генистенът и даузенът потискат няколко маркера на **чернодробния рак** и бе допуснато, че антитуморният ефект на соевите изофлавонови в този случай се реализира чрез по-

тискане на проста-гландиново действие.

В Харвардския медицински колеж е осъществено проучване върху връзката на соевите изофлавонови и **рака на пикочния мехур**. Намерено е, че генистеинът и даидзеинът потискат ангиогенезата, увеличават апоптозата и намаляват пролиферацията на туморната тъкан. Прави се заключение за възможността соевите изофлавонови да спират развитието на рака на пикочния мехур чрез директно действие върху туморните клетки, както и индиректно чрез потискане на ангиогенезата.

Гореизложените натрупани научни данни за профилактичните и лечебни свойства на изофлавононите при раковите заболявания, разбира се, не са окончателни. Нужни са, очевидно, по-нататъшни нови изследвания за изясняване и потвърждение. Във всеки случай няма съмнение, че в хранителната профилактика на най-фаталните заболявания - раковите, изофлавононите, респективно генистеинът, имат своето място. Тази профилактична роля се очертава важна и във връзка с факта, че раковите заболявания рязко нарастват по честота. Работът на гърдата, например, заема 2-ро място като причина за смърт сред жените в Северна Америка, а е на 1-во място при жените на възраст 35-44 години. Изчислено е, че една от всеки 8 жени в САЩ (т.е. 12%) развива рак на гърдата през живота си. Рязката разлика с Япония (4 пъти по-ниска честота в сравнение със САЩ) насочват лекарите да търсят хранителни въздействия за превенция. Подобен е проблемът за нарастващата честота на простатния рак. Пак за САЩ, където безпристрастната статистика е сравнително точна и пълна, се установява, че един от всички единадесет мъже заболява от тази форма на рак, а заболяването е фактор, скъсяващ живота на мъжете.

В последните години и десетилетия работът на дебелото черво излезе на предно място сред другите ракови локализации. У нас в България той е на трето място след рака на белия дроб и на стомаха (като не се счита рака на кожата). В САЩ ежегодно умират 47,700 души от рак на дебелото черво. Нараства честотата и на рака на яйчниците, заемайки четвърто място като причина за смърт при жените. Изобщо в развитите страни сред причините за смърт работът заема 2-ро място след сърдечно-съдовите заболявания. Днес в развития свят всеки четвърти индивид умира от рак, а един от всеки трима през живота си се разболява от рак. Може следователно, да се твърди, че раковите заболявания добиват епидемични размери. А всички тези данни мотивират усилията за търсене на противодействие чрез фактори на природната среда, на стила на живот и на храните и храненето.

## **VII. ВЕРОЯТНИ МЕХАНИЗМИ НА АНТИРАКОВОТО ДЕЙСТВИЕ НА ИЗОФЛАВОНИТЕ**

### **1. Естрогенно антиканцерогенно действие**

Естественият женски хормон - естрогенът, е полов хормон със силно въздействие върху диференцирането (узряването) на различните клетки - техния растеж и функция. Излъчени от половите жлези, естрогените се свързват с белтъци, означаващи като естрогенни рецептори. Последните се "установяват" в определени гени в ядрото на клетката, като ги активират, ги дезактивират тези гени. Това въздействие в една или друга посока причинява или увеличава броя на клетките, както е растежа на гърдите през пубертета, или пък промяна на функцията и промяна на физиологични продукти, както е млякото след бременност. Дълги години бе известен само един естрогенен рецептор - алфа (ER alpha). През 1996 г. бе открит и ER-beta, който преобладава в някои тъкани, поглатливи на естрогенни въздействия като кости, пикочен мехур и други. Генистенът съвсем слабо се свързва с ER alpha, но се свързва доста активно с ER-beta - почти в същата степен, в която естественият естроген се свързва с ER-beta. Бидейки по този начин конкурент на естрогена, генистенът пречи на загуба на костна маса при менопауза (т.е. препеняване на остеопорозата) и може да бъде фактор за по-рядката болестност от сърдечно-съдови увреждания и рак в страните консумиращи соеви изофлавонови. Трябва да се добави, че ER-beta преобладава в костите, сърдечно-съдовата система, яйчниците, тестисите, матката, пикочния мехур, белите дробове, мозъка.

Нови изследвания в Каролинския институт (Стокхолм) разкриха, че естрогенните рецептори в човешкото тяло са по-широко разпространени и значимо концентрирани в някои тъкани (за които по-рано не са допускани) и това придава вероятност на теорията за предотвратяване на рака чрез антагонистите на естрогените, каквито са растителните хормони.

Естрогенът при жените е необходим хормон, както за репродукцията, така и за развитието на гърдите и на другите вторични полови белези. Но този естествен хормон, както неведнъж до сега бе посочено, може да причинява здравни проблеми, тъй като може да стимулира възникване и развитие на злокачествени тумори например в жлезистата тъкан на гърдата на жената. Генистенът, като "конкурент" на естрогена в ангажиране на ER-beta, няма същия отри-

цателен ефект върху деленето на клетките, защото е със слаби естрогенни свойства. Това означава, че при жени, които нормално произвеждат голямо количество естрогени, генистенът при тях въздейства като антиестроген. Подобен е начинът, по който въздействат някои лекарства с анти-естрогенно действие, например Татохифен (синтетичен аналог на генистена). И така генистенът - фито-хормон със слаба естрогенна активност, действа като антиестроген като се "състезава" с човешкия естроген при свързването му с ER и осъществява отслабване на естрогенния ефект на хормона.

## **2. Потискане активността на тирозин-киназата, топоизомераза II и SG киназата**

Генистенът показва и свойства, несвързани с естрогенната активност. Той потиска и спира растежа на широк кръг клетки, включително и на клетки, които не са хормонално зависими. Това се осъществява посредством потискане активността на ензими, които контролират и регулират растежа на клетките. Особено важни за растежа на клетките и тяхното изразяване (диференциация) са тирозинкиназата и нейният рецептор ТК. При много от видовете рак се открива повишена активност на тирозин-киназата. А в опити *in vitro* бе доказано по безспорен начин, че генистенът потиска активността на този ензим. По този начин може определено да се приеме анти-канцерогенно действие на този изофлавоон и той може да бъде препоръчан за превенция и лечение на редица форми на рака.

И върху други два ензима генистенът оказва въздействие - върху ДНК топоизомераза I и върху ДНК топоизомераза II. Тези два ензима (Топо I и II) много активно участват във възпроизвеждането, транскрипцията и диференциацията на ДНК. Затова най-силните днешни химиотерапевтици, които се използват в лечението на рака, рязко потискат именно топоизомеразите. Следователно, по този механизъм генистенът, може да допринесе за превенцията и терапията на рака.

## **3. Потискане на ангиогенезата**

Туморните клетки растат по-бързо от нормалните и се разпространяват към съседни тъкани и органи и в други части на тялото (метастази). В този бърз растеж туморните (ракови) клетки бързо свършват необходимите им кислород и глюкоза, които нормално се доставят с кръвта. За да се компенсират те изпращат "SOS- химически

сигнали", с които се стимулира развитието на нови кръвоносни съдове, които да хранят растящата ракова тъкан. Този процес е известен като ангиогенеза. Сред растителните инхибитори на ангиогенезата най-силен е генистенът. С лабораторно-експериментални изследвания е доказано, че този флавоноид блокира дейността на един фактор на транскрипцията с белтъчна природа, познат като ССААТ - свързващ фактор. Този фактор се прикрепва към един важен генетичен "мотиватор" в ДНК и "пуска" в действие гена на стреса. Генистенът има способността да добавя фосфор към ССААТ - фактора като го неутрализира така, че туморните клетки "злагуват", "залиняват" и умират. От друга страна, открито бе, че генистенът не действа на нормалните здрави клетки, които се делят много по-слабо от раковите. Тази хипотеза се подкрепя както от епидемиологичните наблюдения, така и от статистическите съпоставки, които разкриха, че хората, които консумират традиционната японска и китайска храна богата на соя, са по-малко податливи на всички форми на рак, но особено на рак на гърдата при жените и на рак на простатата при мъжете. Генистенът възпира растежа на туморите, чрез потискане на неоваскуларизацията.

#### **4. Антиоксидантно действие**

Реактивният кислород (O<sub>2</sub>) и свободните радикали непрекъснато се произвеждат в тялото като странични продукти на нормалната обмяна на веществата. Те са биологично "целесъобразни" вещества, насочени към инфекциите от бактерии и вируси. Но натрупани в излишни количества в тялото, те могат да причинят увреждане на ключови биомолекули като мембрани, ДНК, белтъци, както и преносителите на холестерола (ЛНП). Разновидностите на реактивния O<sub>2</sub> е известно, че играят важна роля в мутагенезата и канцерогенезата. Свойството на генистена да въздейства като антиоксидант е един от механизмите за антиканцерогенен ефект на този изофлавоон. В сравнение с други изофлавоони генистенът е много по-силен анти-оксидант и е в състояние, чрез потискане активността на ксантиноксидазата, да спре продукцията на свободни радикали. Този растителен естроген (генистенът) може да увеличава продукцията в организма на супероксидисмутаза (SOD) - ензим с мощна антиоксидантна активност, потискаща супероксидните радикали. Допуска се още, че генистенът вероятно функционира като "имитатор" и "конкурент" на SOD (изследване в Медицинския колеж в Mount Sinai, New York). Дългогодишно изследване в Международния изследователски център за антиоксиданти при болницата Гай (Лондон) прик-

лючи със заключение, че изофлавонолите в дългосрочен план намаляват риска от рак, като предотвратяват действието на свободните радикали върху ДНК. В това проучване се приема още, че генистенът е най-мощният антиоксидант сред изофлавонолите, следван от даузена.

## **5. Индукция на апоптозата и диференциацията на туморните клетки**

Апоптозата е програмираната естествена смърт на клетките в организма. Тя е важен феномен при физиологични и патологични условия, свързан с развитието, диференциацията и регреса на туморните клетки. Въз основа на *in vitro* изследване се допуска, че генистенът противодейства на растежа на Т-клетки, чрез спиране на клетъчния цикъл и индуциране на апоптозата.

## **6. Намаляване резистентността спрямо противораковите лекарства**

Многолекарствената резистентност е неподатливост на раковата болест към няколко едновременноприлагани противотуморни препарати. Тя е причина за неуспеха на химиотерапията и се причинява от намалено натрупване на лекарствата в туморните клетки, придобили резистентност. Всъщност причина за тази неподатливост е един белтък, който се съдържа в тези клетки и който "извежда" химиотерапевтичните средства от ядрата на клетките. Това прави лекарствата неефективни или слабо ефективни. Изследвания *in vitro* са показали, че генистенът може да промени процеса на натрупване на противораковите лекарства като увеличи натрупването им в ядрата и от там благоприятно да намали резистентността на Т-клетките.

## **7. Потискане на стресовата реакция**

Изследвания в Медицинския колеж на Южна Каролина (САЩ) показват, че генистенът потиска продукцията на вредни стресови протеини в клетките, каквито са топлинно-токовите протеини (HSP's) и глюкозо-регулирущи протеини (GRP's). Тези стресови протеини "помагат" на раковите клетки да противостоят (да не се унищожават) от имунната система. Фактически тези стресови протеини са важни за защита на организма, тъй като при физиологични условия и неблагоприятни ситуации здравите клетки се "обръщат" към тях за "защита" за избягване унищожаването им

от имунната система. Но тези стресови протеини, при наличие на тумор могат да влошат заболяването като съдействат на туморните клетки да "заобиколят" имунната система и да не се подават на химиотерапевтици. Тези стресови протеини като че ли защитават туморните клетки (Т-клетки) срещу програмираната смърт - апоптозата.

Генистенът, приложен венозно или per os намалява действието на свързаните със стреса гени, спира стресовата реакция и потенциално може да бъде полезен в превенцията и лечението на рака. Опити с животни потвърждават, че ранното хранене с генистен намалява риска от рак в по-късния живот. Така, например, плъховете хранени с генистен преди пубертета, развиват два пъти по-рядко експериментален рак от химически агенти. От тези факти може да се направи условното заключение, че генистенът може да бъде полезен освен за профилактика, още и за лечение на рака.

### **VIII. СОЯВИТАЛ (СОЛГЕН И НУТРАГЕН)**

Съвременната промишлена технология успешно екстрахира фитоестрогени от соеви зърна. По такъв начин са създадени продуктите СОЛГЕН и НУТРАГЕН (в България предлагани като СОЯВИТАЛ - "ИНО-ВА"ООД): те са натурален и богат източник на соеви изофлавонови. От научна гледна точка, но все повече и от гледна точка на практическото приложение, интересът към соевите екстракти все повече нараства. В СОЯВИТАЛ генистенът е с най-високо съдържание, в сравнение с други изофлавонови. Препаратът в чиста форма е предназначен за хранителна профилактика и терапия при сърдечно-съдови заболявания, симптоми на менопауза, остеопороза, а също и за превенция и спомагателна терапия на туморните, особено хормонално-раковите образувания. Като растителни естрогени изофлавононите са значително по-слаби от женските хормони (1/5000) и се счита, че по-скоро действат подобно на добре познати антиестрогенни препарати. Несъмнено удобство на изофлавононите на СОЯВИТАЛ е бързата им разтворимост, която ги прави лесно усвоими.

СОЯВИТАЛ (СОЛГЕН и НУТРАГЕН) се предлага в концентрация на изофлавононите 20%, при което генистенът е 70% от тези вещества. Поставен в желатинови капсули или прибавен като прахова субстанция към различни промишлено и кулинарно приготвени храни СОЯВИТАЛ е безспорна придобивка и крачка към оптимизиране на съвременното хранене за все по-добро здраве и благополучие на хората.

## ОПИСАНИЕ НА ПРОДУКТИТЕ

### С О Я В И Т А Л

**Физични свойства**

тъмен прах с леко кисел вкус

**Химични свойства**

концентрат на изофлавонови - 20%,  
при съдържание в тях на генистена 50-80%

**Приложение**

като хранителна добавка

**Форма**

капсули във флакон

**Дозировка**

от 35 до 70 мг изофлавонови дневно  
(1-2 капсули дневно)

**Трайност**

до 24 месеца при неразпечатана опаковка  
и спазване на условията на съхранение

### С О Я В И Т А Л П Л Ю С

**Физични свойства**

тъмен прах с леко кисел вкус

**Химични свойства**

концентрат на изофлавонови - 20%,  
при съдържание в тях на генистена 50-80%  
75 мг калциев цитрат и 2,5 микрограма Витамин Д3

**Приложение**

като хранителна добавка

**Форма**

капсули във флакон

**Дозировка**

1-2 капсули дневно

**Трайност**

до 24 месеца при неразпечатана опаковка  
и спазване на условията на съхранение



## IX. АИТЕРАТУРА

1. **Tham DM**, et al. Clinical Review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Jul; 83 (7): 2223-35
2. **Maskarined G**, et al. Dietary soy intake and urinary isoflavone excretion among women from a multiethnic population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 Jul; 7 (7): 613-9
3. **Phytoestrogens** and western diseases. *Annals of Medicine (United Kingdom)*, 1997, 29/2 (95-120)
4. **Adiercreutz CH**, et al. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *Journal of Nutrition* 1995; 125 (3 Suppl): 757S-770S
5. **Armstrong, B & Doll, R.** Environmental factors and cancer incidence in different countries, with special reference to dietary practices. *Int. J. Cancer* 15: 617-31.
6. **Greenwald P:** Principles of Cancer Prevention. Diet and Nutrition. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): "Cancer: Principles and Practice of Oncology", 3rd Edition, Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 167-180.
7. **Lori C**, et al. Genistein, Diadzein and Their Glycoside Conjugate Antitumor Isoflavones in Soybean Foods from American and Asian Diets. *J Agric. Food Chem*, vol 41 (11), 1993.
8. **Messina M**, et al. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer* 21: 113,1994.
9. **Bingham, SA**, et al. Phytoestrogens: where are we now? *Br J Nutr* 1998 May; 79 (5): 393-406.
10. **Peterson G, Barnes S.** *Biochem Biophys Res Comm* 179:661,1991. Wiseman, H. Role of dietary phytoestrogens in the protection against cancer and heart disease. *Biochemical Society Transactions*, vol 24:795-800, 1996.
11. **Messina, M**, et al. *The Simple Soybean and Your Health*, Avery Press, New York, NY, 1994.
12. **Setchell, KD**, (1996). Abstract Presented at: Second International Symposium on The Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease, September 15-18, Brussels, Belgium.
13. **Cassidy A**, et al. *Am J Clin Nut*: 60 33, 1994 Price, KR;

14. **Fenwick, GR.** Naturally occurring oestrogens in foods - a review *Food Addit. Contain.* 1985, 2, 73-106.
15. **Jones AE,** et al. Development of a high-performance liquid chromatographic method for the analysis of phytoestrogens. *J Sci Food. Agric.* 1989, 46, 357-64.
16. **Kuiper GG,** Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-30.
17. **Kuiper GG,** et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta, *Endocrinology*, 1997; 138: 863-70.
18. **Rubio Lotvin B.** Estrogens of vegetable origin (Article in Spanish). *Gineciox Obstet Mex*, 1998 Mar; 66: 111-8.
19. **Zava DT, Duwe G.** Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutrition and Cancer* 1997; 27: 31-40.
20. **Messina MJ,** et al. *Nutr Cancer* 1994, 21: 113-131.
21. **Wang, TTY.** et al. *Carcinogenesis* 1996, 17:271.
22. **Yarden, Y. & Ullrich, A.** *Annual Reviews in Biochemistry.* 1988, 57: 443. Levitzki, A & Gazit A. *Science*, 1998, 267: 1782.
23. **Rauth S,** et al. The natural tyrosine kinase inhibitor genistein inhibits growth and adhesion of sarcoma cell lines in vitro. *PROC. AMER. CANCER RES.* 39, March. 1998.
24. **Yoav M,** et al. In vivo Toxicity and Pharmacokinetic Features of B43 (Anti-CDI 9) - Genistein Immunconjugate in Nonhuman Primates.
25. **Akiyama T,** et al. *J Biol Chem* 262: 5592, 1987.
26. **Wei H,** et al. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1995 208:124.
27. **Constantinou, A.** Abstract Presented at: Symposium on Phytoestrogen Research Methods, September 21-24, 1997, Tuscon, AZ, USA.
28. **Sphiorzi, P.** et al. *Leukemia Research.* 1994, 18: 431. Kondo K, et al. *Cancer Research*, 1991, 51: 5398.
29. **Kiguchi K,** et al. *Cancer Communications.* 1990, 2: 271.
30. **Okura A,** et al. *Biochem Biophys Res Comm.* 1988, 157: 183

31. **Markovitz J**, et al. Cancer Research. 1989, 49: 5111.
30. **Fostis T**, et al. Proceedings of the National Academy of Sciences 1993, 90: 2690.
33. **Fostis T**, et al. Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis. J Nutr 1995; 125: 790S-7S.
34. **McMichael-Phillips DF**, et al. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. Am J Clin Nutr 1998 Dec; 68 (6 Suppl): 1431 S-1435S.
35. **Lebek J**, et al. Genistein inhibits cellular proliferation in cultured human tenon fibroblasts. Abstract: 96th DOG Annual Meeting, 1998.
36. **Ruiz-Larrea MB**, et al. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. Free Radical Research 1997, 26: 63-70.
37. **Wei H**, et al. Inhibition of UV light-and Fenton reaction-induced oxidative DNA damage by the soybean isoflavone genistein. Carcinogenesis 1996; 17: 73-7.
38. **Katdare M**, et al. Inhibition of aberrant proliferation and induction of apoptosis in pre-neoplastic human mammary epithelial cells by natural phytochemicals. Oncol Rep 1998 Mar-Apr; 5 (2): 311-5.
39. **Brown A**, et al. Genistein modulates neuroblastoma cell proliferation and differentiation through induction and regulation of tyrosine kinase activity and N-myc expression. Carcinogenesis 1998 Jun; 19(6): 991-7.
40. **Samir A**, et al. Genistein induced growth inhibition and apoptosis in squamous cell carcinoma cell line of the head and neck. PROC. AMER. ASSOC. CANCER RES. 39, March 1998.
41. Inhibition of growth and induction of differentiation of metastatic melanoma cells in vitro by genistein: Chemosensitivity is regulated by cellular p53. British Journal of Cancer (United Kingdom), 1997, 75/ 11 (1559-1566).
42. **Versantvoort CH**, et al. Acceleration of MRP-associated efflux of rhodamine 123 by genistein and related compounds. Br J Cancer 1996 Dec; 74(12): 1949-54.
43. **Takeda Y**, et al. Reversal of multidrug resistance by tyrosine-kinase inhibitors in non-P-glycoprotein-mediated multidrug-resistance cell line. In J Cancer 1994 Apr 15; 57(2): 229: 39.

44. **Versantvoort CH**, et al. Genistein modulates the decreased drug accumulation in non-P- glycoprotein mediated multidrug resistant tumour cells. *Br J Cancer* 1993 Nov; 68(6): 939-46.
45. **Zhou Y, Lee AS**. Mechanism for the suppression of the mammalian stress response by genistein, an anticancer phytoestrogen from soy *J Natl Cancer Inst* 1998 Mar 4; 90(5): 381-88.
46. **Murill WB**, et al. Prepubertal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances differentiation in rats. *Carcinogenesis* 1996 July; 17: 1451-7.
47. American Cancer Society, *Cancer Facts and Figures*, 1993.
48. **Cassidy A**, et al. Biological Effects of Diet of Soy Protein Rich in Isoflavone on the Menstrual Cycle of Premenopausal Women. *Am J Clin Nutr* 1995; 60: 333-40.
49. **Verma SP**, et al. Curcumin and genistein, plant natural products, show synergistic inhibitory effects on the growth of human breast cancer MCF-7 cells induced by estrogenic pesticides. *Biochem Res Commun* 1997 Apr 28; 233(3): 692-6.
50. **Le Bail JC**, et al. Estrogenic and antiproliferative activities of MCF-7 human breast cancer cells by flavonoids. *Cancer Lett* 1998 Aug 14; 130(1-2): 209-16.
51. **Willard ST, Frawley LS**. Phytoestrogens have agonistic and combinatorial effects on estrogen-responsive gene expression in MCF-7 human breast cancer cells. *Endocrine* 1998 Apr; 8(2): 117-21.
52. **Makela S**, et al. Inhibition of 17 beta-hydroxysteroid by flavonoids in breast and prostate cancer cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998 Mar; 217(3): 310-6.
53. **So FV**, et al. Inhibition of proliferation of estrogen receptor-positive MCF-7 human breast cancer cells by flavonoids in the presence and absence of excess estrogen. *Cancer Lett* 1996 Jan 30; 112(2): 127-33
54. **Wang C, Kurzer MS**. Phytoestrogen concentration determines effects on DNA synthesis in human breast cancer cells. *Nut Cancer* 1997; 28(3): 236-47.
55. **Uckun Fm**, et al. In vivo toxicity, pharmacokinetics, and anticancer activity of Genistein linked to recombinant human epidermal growth factor. *Clin Cancer Res* 1998 May; 4(5): 1125-34.
56. **Shao ZM**, et al. Genistein exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Cancer Res* 1998 Nov 1; 58(21): 4851-7.

57. **Sathyamoorthy N**, et al. Differential effect of genistein on transforming growth factor beta 1 expression in normal and malignant mammary epithelial cells. *Anticancer Res* 1998 Jul-Aug; 18 (4A): 2449-53.
58. **Ingram D**, et al. Case-control study of phytoestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 990-94.
59. **Barnes S**, The chemopreventive properties of soy isoflavonoids in animal models of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997 Nov-Dec; 46(2-3): 169-79.
60. **Shao ZM**, et al. Genistein inhibits proliferation similar in estrogen receptor-positive and negative human breast carcinoma cell lines characterized by 21WAF1/CIP1 induction, G2/M arrest, and apoptosis. *J Cell Biochem* 1998 Apr 1; 69(1): 44-54.
61. **Choi YH**, et al. Genistein-induced G2/M arrest is associated with the inhibition of cyclin B1 and the induction of p21 in human breast carcinoma cells. *Int J Oncol* 1998 Aug; 13(2): 391-6.
62. **Lu LJ**, et al. Effects of soy consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implication for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996 Jan; 5(1):63-70. Cassidy A, et al. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(3): 333-40.
63. **Yatani R**. et al. Geographic pathology of latent prostatic cancer. *Int J Cancer* 1982 29: 611-6. Breslow NE, et al. Latent carcinoma of prostate cancer at autopsy in seven areas. *Int J Cancer*. 1977 20: 680-88.
64. **Adiercreutz H**, et al. Plasma concentrations of phytoestrogens in Japanese men. *Lancet* 1993 Nov 13;342(8881): 1209-10. Morton MS, et al. Lignans and isoflavones in plasma and prostatic fluid in men: samples from Portugal, Hong Kong and the United Kingdom. *Prostate* 1997 Jul 1; 32(2): 122-8.
65. **Shiverick KT**, et al. Inhibitory effects of dietary isoflavones on cell proliferation and c-myc expression in LNCaP human prostate cancer. *PROC. AMER. ASSOC. CANCER RES.* 39, March 1998.
66. **Geller J**, et al. Genistein inhibits the growth of human-patient BPH and prostate cancer in histoculture. *Prostate* Feb 1; 34(2): 75-9.
67. Genistein inhibits proliferation and in vitro invasive potential of human prostatic cell lines. *Anticancer Res* 1997 Mar-Apr; 17(2A): 1199-1200. Onozawa M, et al. Effects of soybean isoflavones on cell growth and

apoptosis of the human prostatic cancer line LNCaR Jpn J Clin Oncol 1998 Jun; 28(5); 360-3.

68. **Hempstock J**, et al. Growth inhibition of prostate cell lines in vitro by phytoestrogens. Br J Urol 1998 Oct; 82(4): 560-3.
69. **Joanne H**, et al. Inhibition of growth of primary human prostatic cells by phytoestrogens. Depart of Urology, University of South Manchester, Withington, Manchester, UK (Supported by the World Cancer Research Fund).
70. **Kyle E**, et al. Genistein induced apoptosis of prostate cancer cells is preceded by a specific decrease in focal adhesion kinase activity. Mol Pharmacol 1997 Feb; 51 (2): 193-200.
71. **Dalu A**, Genistein, a component of soy, inhibits the expression of the EGF and FtrbB2/Neu receptors in the rat dorsolateral prostate. Prostate 1998 Sep 15; 37(1): 36-43.
72. **Olbina G**, et al. New sensitive discovery histoculture model for growth-inhibition studies in prostate cancer and BPH. Prostate 1998 Oct 1; 37(2): 126-9.
73. **Geller J**, et al. Genistein inhibits the growth of human-patient BPH and prostate cancer in histoculture. Prostate 1998 Feb 1; 34(2): 75-9.
74. Rational for the use of genistein-containing soy matrices in chemoprevention trails for breast and prostate cancer. J of Cell Biochem (USA), 1995 58(Supp)22: 1817.
75. NIH Clinical Research Studies Protocol Number: 98-C-0099 The Pharmacokinetic Study of Genistein, a Tyrosine Kinase Inhibitor.
76. Kaplan Center News Kaplan Comprehensive Cancer Center Vol14(1); Winter 1998.
77. **Tuyns AJ**, et al. Colorectal cancer and the consumption of food: a case-control study in Belgium. NutCancer 1989;11: 189-204.
78. **Poole C**. A case-control study of diet and colon cancer (dissertation). Boston MA: Harvard School of Public Health, 1989.
79. **Witte JS**, et al. Relation of vegetable, fruit, and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. Am J Epidemiol 1996; 44(11): 1015-25.
80. **Steele VE**, et al. Cancer Chemoprevention agent development strategies for genistein Nutr1995;125: 713S-716S.

81. **Vernon E**, et al. Cancer Chemoprevention Agent Development Strategies for Genistein. 1995 J Nutr125: 713S-716S.
82. **Bennink MR**, et al. Prevention of precancerous colonic lesions by soy flakes, soy flour, genistein and calcium. Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. Belgium, September 1996.
83. **Bourquin LD**, Bennink MR. Differential effects of genistein and daidzein on growth of human colon cancer cell lines. Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. Belgium, September 1996.
84. **Kuo SM**, et al. Effect of antiproliferative flavonoids on ascorbic acid accumulation in human colon adenocarcinoma cells. Cancer Lett 1997 Jun 24; 116(2): 131-7.
85. **Li W, Weber G**, Synergistic action of tiazoforin and genistein in human ovarian carcinoma cells. Oncol Res 1998; 10(3): 117-22.
86. **Goodman MT**, et al. Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol 1997 Aug 15; 146(4): 294-306.
87. **Marverti G, Andrews PA**, Stimulation of cis-diamminedichloro-platinum(II) accumulation by modulation of passive permeability with genistein: an altered response in accumulation-defective resistant cells. Clin Cancer Res 1996; 2(6): 991-9.
88. **Record IR**, et al. Genistein inhibits growth of B16 melanoma cells in vivo and in vitro and promotes differentiation in vitro. Int J Cancer 1997 Sep 4; 72(5): 860-4.
89. **H Wei, R Bowen, H Zhang and M Lebwohl**. Isoflavone genistein inhibits the initiation and promotion of two-stage skin carcinogenesis in mice. Carcinogenesis 1998 19(8): 1509-14. Hartmann RR, et al. Cell differentiation and cell-cycle alterations by tyrosine kinase inhibitors in human melanoma cells. Melanoma Res 1997 Aug; 7 Suppl 2; S27-33.
90. Journal of American Academy of dermatology 1998 Aug; 39(2 pt 1): 271-2.
91. Inhibition of epidermal growth factor receptor-associated tyrosine kinase blocks glioblastoma invasion of the brain. Neurosurgery (USA), 1997 40/1 (141-151). Lian F, et al. Genistein induced G2-M arrest, p21WAF1 upregulation, and apoptosis in non-small-cell lung cancer cell line. Nutr Cancer 1998; 31(3): 184-91.

92. **Menon LG**, et al. Effect of isoflavone genistein and daidzein in the inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F-10 melanoma cells. *Nutr Cancer* 1998; 30(1): 74-7.
93. **Kakeji Y, Teicher BA**, Preclinical studies of the combination of angiogenic inhibitors with cytotoxic agents. *Invest New Drugs* 1997; 15(1): 39-48.
94. **Klein JM, McCarthy TA**, Inhibition of tyrosine kinase activity decreases expression of surfactant protein A in a human lung adeno-carcinoma cell line independent of epidermal growth factor receptor. *Biochem Biophys Acta* 1997 Mar 1; 1355(3): 218-30.
95. **Myers DE**, et al. Large scale manufacturing of B43 (anti-GD19) - genistein for clinical trials in leukemia and lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1998 Apr; 29(3-4): 329-38.
96. **Xuan Y**, et al. Modulation of methotrexate resistance by genistein in murine leukemia L1210 cells. *Oncol Rep* 1998 Mar-Apr; 5(2): 419-21.
97. *Life Sci*; 55(13): 1061-9 1994.
98. **Deora Ab**, et al. Down-modulation of P21 Onc/abl induces apoptosis/differentiation in K562 leukemic blast cells. 1997 *Tumori* Jul-Aug; 83(4): 756-61.
99. *British Journal of Haematology (ENGLAND)* Jun 1 1996, 93(3)p551-7. Suzanne Hendrich, et al. Soy Isoflavones Extract Suppresses Fumonish B1-promoted Rat Hepatocarcinogenesis. Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. September 15-18, 1996, Brussels, Belgium. Yannai S, et al. Characterization of flavonoids as monofunctional or bifunctional inducers of quinone reductase in murine hepatoma cells. *Food Chem Toxicol* 1998 Aug; 36(8): 623-30.
100. **Zhou JR**, et al. Inhibition of murine bladder tumorigenesis by soy isoflavones via alteration in the cell cycle apoptosis, and angiogenesis. *Cancer Res* 1998 Nov 15; 58(22): 5231-8. Theodoresch D, et al. Inhibition of human bladder cancer cell motility by genistein is dependent on epidermal growth factor receptor but not p21ras gene expression. *Int J Cancer* 1998 Dec 9; 78(6): 775-82.
101. **Lu HQ**, et al. Suppression of the proliferation and migration of oncogenic ras-dependent cell lines, cultured in a three-dimensional collagen matrix, by flavonoid-structured molecules. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122(6): 335-42.



102. **Adiercreutz H**, et al. Dietary phytoestrogens and the menopause in Japan. *Lancet* 1992; 339: 1233.
103. **Lock M**, *Exp Gerontol* 1994, 29: 307-10. Cassidy A, et al. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(3): 333-40.
104. **Dwyer JT**, et al. Tofu and soy drinks contain phytoestrogens. *J of the American Dietetic Assoc* 1994; 94(7): 739-43.
105. **Lock M**. Contested meaning of the menopause. *Lancet* 1991; 337:1270-72. *N Eng J Med* 1997; 337: 1641.
106. **Murkies AL**, Dietary flour supplementation decreases post- menopausal hot flashes; Effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21: 189-195.
107. **Eden J**, et al. Hormonal effect of isoflavones. Abstract presented: Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. September, Belgium, 1996.
108. **Harding J**, et al. Dietary soy supplementation is oestrogenic in menopausal women. Abstract presented: Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. September, Belgium, 1996.
109. **Albertazzi P**, et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 91: 6-11.
110. **Brzezinski A**, et al. Short term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997 42: 89-94.
111. **Burke JL** The use of a dietary soy supplement as a post-menopausal hormone replacement therapy. Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. September 15-18, 1996, Brussels, Belgium: 21.
112. **Seidl MM**, Stewart DE Alternative treatments for menopausal symptoms. Systemic review of scientific and lay literature. *Can Fam Physician* 1998 Jun; 44: 1299-308.
113. **Harry C**. Blair. Action of Genistein and Other Tyrosine Kinase Inhibitors in Preventing Osteoporosis. Presented at: Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. September 15-18, 1996, Brussels. Belgium.

114. **Yamaguchi M**, Gao YH. Anabolic effect of genistein and genistin on bone metabolism in the femoral-metaphyseal tissues of elderly rats: the genistein effect is enhanced by zinc. *Mol Cell Biochem* 1998 Jan; 178(1-2): 377-82. Brandl ML. Natural and synthetic isoflavones in the prevention and treatment of chronic diseases. *Caici Tissue Int* 1997; 61 SuppM: S5-8.
115. **Dalais FS**, et al. Dietary soy supplements increases vaginal cytology and maturation and bone mineral content in postmenopausal women. Abstract presented at: Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. September 15- 18, 1996, Brussels, Belgium.
116. **Yamaguchi M**. Gao Y.H. Genistein inhibits bone loss. *Biochemical Pharmacology*, 1998 55(1): 71-6.
117. **Fanti O**. et al. Systemic Administration of Genistein Partially Prevents BoneLoss in Ovariectomized Rats in a Non-Estrogen-Like Mechanism. Presented at: Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. September 15-18, 1996, Brussels, Belgium. Fanti P, et al. The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 1998; 8(3): 274-81.
118. **Susam M**. Effects of Soy Protein and Isoflavones on Bone Density in Women. Presented at: "The Health Impact of Soy Protein Symposium" UCLA Center for Human Nutrition, January 20, 1998. Messina M, et al. Modern uses for an ancient bean: soyfoods and disease. *Chemistry and Industry*, 5 June 1995, pp 412-5.
119. **Gambacciani M**, et al. Effects of combined low dose of the isoflavone derivatice impriflavone and estrogen replacement on the bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1997 Sep; 28(1): 75-81. Anderson JJB, Garner SC. The effects of phytoestrogens on bone. *Nutr Res* 1997; 17: 1617-32.
120. **Prof. Connie Weaver**. Soybean isoflavones and calcium metabolism new research planned at Purdue University. Dep of Foods and Nutrition, Purdue University. 1998 Supported by Indiana Soybean Board and United Soybean Board.
121. American Heart Association. Heart and Stroke Facts: 1996 Statistical Suppl. Dallas (TX): American Heart Association, 1995.
122. **Cassldy A**. Physiological effects of phytoestrogens in relation to cancer and other human health risks. *Proceedings of the Nutrition Society*, Vol.55, 1996, pp. 399-417.

123. **Anderson JW**, et al. Meta analysis of Effects of Soy Protein Intake on Serum Lipids in Humans. *N Engl J Med* 1995; 333: Aug 3, 1995.
124. **Anthony MS**, et al. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of prepubertal rhesus monkeys. *J Nutr* 1996; 126: 43-50. **Anthony MS**, et al. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997 Nov; 17(11): 2524-2531.
125. **Honore' E K**, et al. Enhancement of coronary vasodilation by soy phytoestrogens and genistein. *Circulation* 1995; 91: 1-349 (abstract).
126. **John R. Grouse**, et al. Wake Forest Study Shows Soy Containing A Key Ingredient Is What Lowers Cholesterol. Presented at: American Heart Association Meeting in Santa Fe, NM. March 20, 1998.
127. **Arora A**, et al. Antioxidant activities of isoflavones and their biological in liposomal system. *Arc Biochem Biophys* 1998 Aug 15; 356(2):133-41.
128. **Kaplotis S**, et al. Genistein, the dietary-derived angiogenesis inhibitor, prevents LDL oxidation and protects endothelial cells from damage by atherogenic LDL. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997 Nov; 17(11):2868-74.
129. **Nestel PJ**, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997 Dec; 17(12): 3392-8.
130. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1995 15(8): 1195-1203.
131. **Schone NW**, et al. Genistein inhibits reactive oxygen species (ROS) formation during activation of rat platelets. *The FASEB J* 1996; 10(3).
132. **Reines EW**, Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesions. *J Nutr* 1995; 125(3): 624S-630S.
133. **Wilcox JN**, et al. Thrombotic mechanism in atherosclerosis: Potential impact of soy proteins. *J Nutr* 1995; 125: 631 S-638S.
134. **Schonherr E**, et al. Genistein selectively inhibits platelet-derived growth factor-stimulated versican biosynthesis in monkey arterial smooth muscle cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1997; 339:351-61.
135. **Martinez, RM**, et al. Soy Isoflavonoids Posses Biological Activities of Loop-Diuretics. Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. September 15-18, 1996, Brussels, Belgium.

136. **Martinez RM**, et al. Soy isoflavonoids exhibit in vitro biological activities of loop diuretics. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec; 68(6 Suppl): 1354S-1357S.
137. **Gimenez I**, et al. Salidiuretic action by genistein in the isolated, perfused rat kidney. *Hypertension* 1998 Feb; 31(2): 706-11.
138. **Wang F**, et al. Actions of genistein on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel gating. Evidence for two binding sites with opposite effects. *J Gen Physiol* 1998 Mar; 111(3): 477-90.
139. **Illek B**, et al. CAMP and genistein stimulate HCO<sub>3</sub>-conductance through CFTR in human airway epithelia. *Am J Physiol* 1997 Apr; 272(4 pt 1): L752-61.
140. **Li JD**, et al. Transcriptional activation of mucin by *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide in the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 Feb 4; 94(3): 967-72.
141. **Guttmacher AE**, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *New Engl J Med*, 1995; 333: 918-24.
142. **Korzenik JR**, et al. A pilot study of soy isolat in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): possible efficacy in HHT associated epistaxis, gastrointestinal hemorrhage and migraine. *Am J Clin Nutr*, accepted for publication.
143. **McAllister KA**, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, in the gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Nature Genetics*. 1994; 8: 345-51
144. **Kim H**, et al. Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein: emerging role of its effects through transforming growth factor beta signaling pathways. *Am J Clin Nutr*, accepted for publication.