

О.О. Кленов
С.П. Залеток

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак,
фітоестрогени, ізолят соєвого
білка, рецептори естрогенів,
профілактика, протипухлинна
терапія.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОЕСТРОГЕНІВ У ПРОФІЛАКТИЦІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ТА ПРОТИПУХЛИННІЙ ТЕРАПІЇ

Стаття присвячена аналізу даних наукової літератури та висвітленню власних результатів щодо можливості і перспектив використання біологічно активних компонентів соєвих продуктів з метою профілактики злоякісних пухлин, у схемах комбінованого лікування пацієнтів онкологічного профілю, а також у якості препаратів супроводу. Судячи з даних, що накопичені в процесі інтенсивних досліджень, фітоестрогени та інші складові соєвих продуктів регулюють цілий ряд механізмів, що беруть участь у процесах проліферації клітин, регуляції клітинного циклу, апоптозі, ангіогенезі та метастазуванні пухлинних клітин. Епідеміологічні та експериментальні дані показують, що наявність соєвих продуктів у раціоні може бути ефективним чинником профілактики раку або гальмування пухлинного процесу. Наведені дані обґрунтовують можливість і перспективність застосування біологічно активних речовин соєвих продуктів у харчуванні практично здорових людей, а також у якості компонентів протипухлинної терапії і препаратів супроводу.

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ ЩОДО ВПЛИВУ СОЄВИХ ПРОДУКТІВ НА ЧАСТОТУ ТА ПЕРЕБІГ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

У всьому світі рак є другою за частотою причиною смерті після серцево-судинних захворювань. У 2020 р. внаслідок раку померло близько 10 млн людей; найбільш розповсюдженими формами онкопатології були: рак молочної залози (2,26 млн випадків); рак легені (2,21 млн випадків); рак товстої та прямої кишки (1,93 млн випадків); рак передміхурової залози (1,41 млн випадків); немеланомний рак шкіри (1,20 млн випадків); рак шлунка (1,09 млн випадків). У наступні 20 років кількість ракових захворювань може збільшитися на 60,0%, попереджає Всесвітня організація охорони здоров'я [85]. Тому, незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями, проблема залишається гострою у більшості країн світу, включаючи Україну. Зусилля фахівців спрямовані на виявлення нових профілактичних та терапевтичних чинників. У цьому аспекті увагу привертають роботи, присвячені дослідженню лікарських та їстівних культурних рослин, які демонструють протипухлинні властивості. Широко відомо, що особливості харчування мають сильний вплив на частоту хронічних захворювань, зокрема онкологічних [19, 52]; приблизно 30,0–35,0% випадків хвороб пов'язані з переїданням або недоїданням [76]. Висока калорійність харчування та незначні фізичні навантаження підвищують ризик розвитку раку,

у той же час низка продуктів рослинного походження проявляють захисні властивості. Цей біологічний та функціональний вплив пояснюють вмістом у рослинних продуктах харчування вітамінів та мінералів, а також рослинних вторинних метаболітів (поліфеноли, сірковмісні сполуки, терпени та ін.) [14, 15, 25]. Однією з рослин, продукти з якої мають зазначені властивості, є соя, яка в культурі вирощується людиною вже не одну тисячу років.

Властивості продуктів із сої привернули увагу вчених досить давно. Їжа із соєвих бобів традиційно більш характерна для харчування в країнах Азії, ніж для дієти західних країн [53]. Епідеміологічні дослідження свідчать, що високе споживання соєвої їжі пов'язане зі зниженням ризику розвитку раку молочної залози (РМЗ) [16, 17, 84, 86, 91, 98] та ризику виникнення рецидивів і смертності від РМЗ. Водночас слід зазначити, що така залежність показана для хворих на РМЗ з позитивними рецепторами естрогенів (PE⁺), але не спостерігалася у пацієнок з рецептор-негативними (PE⁻) пухлинами [72]. Хоча є роботи, у яких такий зв'язок не відслідковується [79].

Виявлено позитивний вплив продуктів із сої на ризик виникнення раку легені. Метааналіз епідеміологічних досліджень виявив зворотний зв'язок між споживанням соєвого білка та ризиком виникнення раку легені. При цьому зворотна асоціація була більш чітко вираженою у людей, що не палють [87]. Подібні результати отримані і для ізофлавонів сої [20]. Метааналіз 17 епідеміологічних досліджень свідчить про зниження ризику розвитку

раку кишечника в азієській популяції [93] на відміну від жителів західних країн [56].

Епідеміологічні дослідження показали, що захворюваність та смертність від раку передміхурової залози (РПЗ) в країнах Азії є низькими (приблизно $\frac{1}{8}$ від рівня захворюваності в західних країнах) [3, 95]. Одне з можливих пояснень цього явища — особливість раціону жителів Азії, регулярною частиною якого є соєві продукти. У дослідженні продемонстровано зворотну залежність між споживанням ізофлавонів сої та ризиком виникнення і смертністю від РПЗ [27]. Було виявлено відмінність між ефективністю використання ферментованих та неферментованих продуктів із соєвих бобів щодо ризику виникнення РПЗ. У разі споживання неферментованих продуктів спостерігали зниження такого ризику, для ферментованих продуктів ця залежність не підтверджена, хоча ізофлавоїни в ферментованих соєвих продуктах мають вищу біодоступність [4]. Вважають, що споживання продуктів із сої може сприяти профілактиці РПЗ внаслідок гормоноподібних властивостей соєвих ізофлавоїнів та впливу на передачу сигналів гормональних рецепторів [47].

Поряд з цим у низці робіт продемонстровано стимулювальний вплив вживання соєвих продуктів на розвиток пухлин або відсутність будь-якого зв'язку між цими процесами. Наприклад, показаний прямий вплив ферментованих продуктів сої (майсо і натто) на ризик розвитку раку підшлункової залози у жителів Японії [90]. Іншими дослідниками не виявлено зв'язку між ризиком виникнення РМЗ і споживанням соєвих продуктів та продемонстровано стимулювальний вплив останніх на розвиток раку щитовидної залози [23].

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРОДУКТІВ ІЗ СОЇ НА РІСТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПУХЛИН

Пригнічувальний вплив продуктів із сої на розвиток пухлинного процесу було продемонстровано також у ряді експериментальних досліджень. A.V. Singh et al. повідомили, що ізофлавоїни сої та соєві концентрати дозозалежно гальмували ріст пухлин сечового міхура у мишей [73]. Показано стримувальний вплив (приблизно на 50,0%) ізоляту соєвого протеїну на ріст легеневих метастазів меланоми у мишей [37]. У декількох дослідженнях спостерігали профілактичний вплив соєвої дієти на виникнення пухлин товстої та прямої кишки у тварин [67, 75, 80].

Встановлено, що один з ізофлавоїнів соєвих продуктів — геністеїн суттєво знижує ростовий потенціал клітин гепатоми людини (Bel 7402 і МНСС97-Н). Клітини гепатоми Bel 7402 та МНСС97-Н були перещеплені мишам BALB/C nu/nu, які напередодні отримували геністеїн (50 мг/кг маси тіла). У результаті спостерігали значне гальмування росту пухлин у тварин основної групи порівняно з контролем [21].

Гальмівний вплив ізоляту соєвого білка на ріст перещеплених пухлин у щурів було показано в нашій роботі [94]. Нами також було досліджено проти-пухлинні властивості соєвого протеїнового концентрату та двох сироподібних соєвих продуктів на пухлинних моделях з різним ступенем гормонозалежності: позитивних за експресією РЕ (спонтанні аденокарциноми молочної залози у мишей С3Н/Sn, карциносаркома Уокер W-256 щурів, карцинома Ca-755 мишей) та естрогеннезалежних пухлинах (карцинома Герена щурів, лімфолейкоз L1210 мишей (асцитний штаб)). Виявлено, що помірне споживання соєвих продуктів призводило до гальмування росту перещеплених пухлин. Надмірне ж їх вживання, навпаки, викликало прискорення пухлинного росту. Гальмівний ефект чітко корелював зі ступенем естрогензалежності пухлин. Водночас наявність тенденції до гальмування росту естрогеннезалежних пухлин дозволила припустити, що гормональні властивості флавоноїдів сої не є єдиними чинниками, що зумовлюють її протипухлинні властивості [33]. Таке припущення підтверджується власними даними, згідно з якими соєві білкові ізоляти гальмують ріст пухлин (карциноми Герена) незалежно від вмісту в них ізофлавоїнів. Статистично значущий ефект спостерігали при використанні як стандартного (0,1%), так і зменшеного (0,01%) вмісту цих сполук [33, 94].

Підсумовуючи наведені вище епідеміологічні та експериментальні дані, зазначимо, що хоча на даний момент отримано значну кількість інформації стосовно позитивного впливу ізофлавоїнів та інших біологічно активних речовин соєвих бобів, тим не менше їх роль у процесах формування та розвитку неоплазій залишається суперечливою, оскільки є роботи, які демонструють стимулювальний вплив ізофлавоїнів сої на розвиток пухлин. Також надходили повідомлення про генотоксичний та потенційно несприятливий вплив геністеїну на нормальні клітини [32, 66]. На моделі *in vivo* показано, що геністеїн та даїдзеїн прискорювали формування мікрометастазів РМЗ у мишей [92].

МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОТИПУХЛИННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМПОНЕНТІВ СОЄВИХ ПРОДУКТІВ

Соя культурна, або щетиниста (*Glycine max L.*) — однорічна трав'яниста культурна рослина родини бобових, яка походить з Південно-східної Азії. Ареал росту культури включає країни Євразії, США, Австралію, Індонезію. В Україні соя культурна росте в лісостепу і степу. З давніх часів соя відома як їстівна культура, насіння якої містить значну кількість білків (35,0–45,0%) та жирів (17,0–25,0%). Серед останніх близько 90,0% становлять цінні в харчовому відношенні поліненасичені жирні кислоти — олеїнова (С18:1), лінолева (С18:2) і ліноленова (С18:3). Іншими речовинами, що входять до складу насіння сої, є фосфоліпіди (лецитини і кефаліни), комп-

лекс вуглеводів (включаючи 4,9–9,5% цукрів), розчинна та не розчинна клітковина (близько 5,3%), а також вітаміни групи В, мінеральні речовини (залізо, кальцій, калій). Соєа також багата ізофлавонами, які є естрогенними поліфенолами («фітоестрогени»). Соеві продукти містять і інші біологічно активні сполуки, такі як сапоніни, інгібітор Боумена — Бірка [22, 54, 55, 69]. Вплив цих сполук на організм людини різноплановий і потребує подальшого вивчення.

Соеві боби та продукти з них (тофу, темпе, майсо, соєве молоко) є основними джерелами ізофлавонів у раціоні людини. Хоча ферментація сої може зменшити кількість ізофлавонів, їх біодоступність у ферментованих продуктах вища [12]. Вважають, що для здорового харчування достатньо 30–50 мг ізофлавонів. Соеві ізофлавоони містять переважно геністеїн (60,0%), даїдзеїн (30,0%) та гліцитеїн (10,0%) [58]. Ізофлавоони завдяки широкому спектру біологічних властивостей активно вивчаються. Вони демонструють антиоксидантну, протизапальну, антибактеріальну, антиангіогенну дію [1, 68], індукують диференціацію в ракових клітинах різного генезу [24, 43].

Основний ізофлавоон соєвих бобів — геністеїн, бере участь у проліферації клітин, регуляції клітинного циклу, апоптозі, ангіогенезі та метастазуванні пухлинних клітин, має антиоксидантну дію (рис. 1). Протипухлинні ефекти геністеїну виникають головним чином при взаємодії з РЕ. Ефекти різних доз геністеїну варіюють. Наприклад, цей фітоестроген опосередковує естрогенні ефекти та стимулює ріст клітин РМЗ людини (MCF-7) при низьких концен-

траціях (0,01–10,0 мкМ) подібно до 1 нМ естрадіолу. Навпаки, підвищення концентрації геністеїну (>20 мкМ) справляє антиестрогенний вплив та пригнічує ріст пухлинних клітин [2, 10, 11]. В естрогеннегативних клітинах дозозалежність ефекту не спостерігається, геністеїн справляє лише антипроліферативний вплив [65, 78]. Це свідчить про те, що стимуляція росту клітин низькими дозами геністеїну опосередковується РЕ, тоді як гальмування росту клітин, що спостерігається переважно у разі високих доз, може не залежати від зв'язування цих рецепторів.

Нами було показано естрогеноподібний вплив фітосполук, виділених із соєвого протеїнового концентрату (СПК), а також їх здатність зв'язуватися з еталонними ліофілізованими РЕ і цитоплазматичними РЕ клітин матки мишей С3Н/Sn та витісняти з місць зв'язування мічений естрадіол (H³-E₂) [8]. Екстракт фітоестрогенів, як і диетилстильбестрол (ДСБ), ефективно витісняє мічений естрадіол з еталонних РЕ (рис. 2) та цитоплазматичних РЕ клітин матки мишей С3Н/Sn (рис. 3). Ефективність витіснення фітоекстрактом міченого естрадіолу в порівнянні з ДСБ, становила 69,6%. Це ще раз вказує на те, що один з механізмів протипухлинного ефекту сої може бути пов'язаний із блокуванням дії гормонів.

Як і естроген, геністеїн модулює окислювальний стрес у клітинах РМЗ відповідно до співвідношення РЕ α /РЕ β [59, 61]. Після обробки геністеїном (1 мкМ) клітини Т47D мали низьке співвідношення РЕ α /РЕ β і показали покращену функціональність мітохондрій та активність антиоксидантних фер-

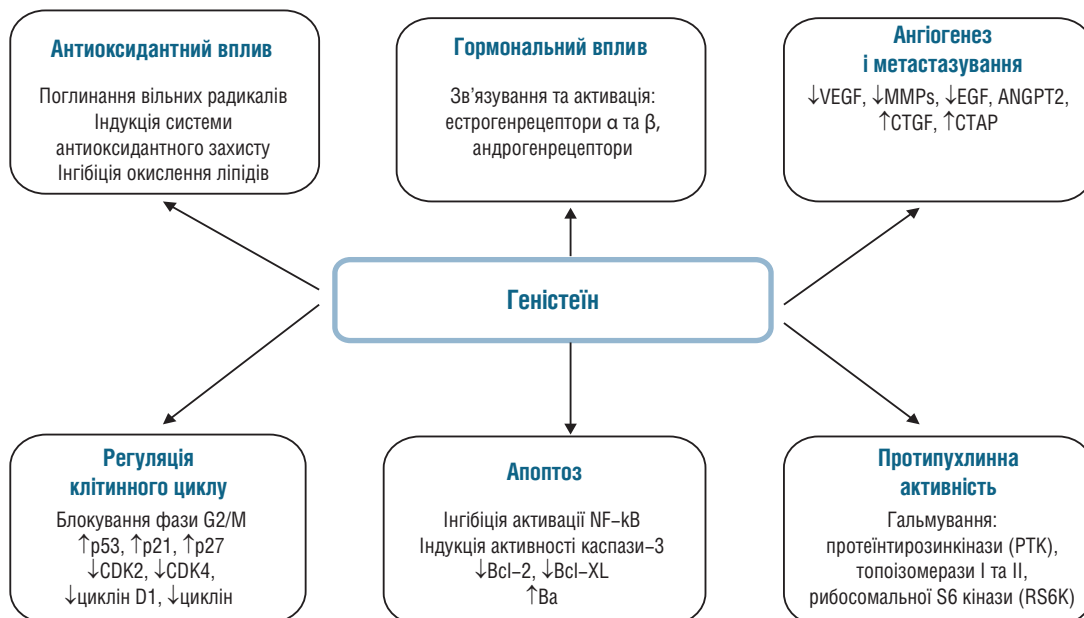


Рис. 1. Вплив геністеїну на біологічні функції клітини

Примітки: ↑ — стимуляція, ↓ — зниження регуляції; VEGF — фактор росту ендотелію судин; MMP — матрична металопротеїназа; EGF — епідермальний фактор росту; ANGPT2 — ангіопетин 2; CTGF — фактор росту сполучної тканини; CTAP — пептид для активації сполучної тканини; CDK — циклінозалежна кіназа; NF- κ B — ядерний фактор κ B.

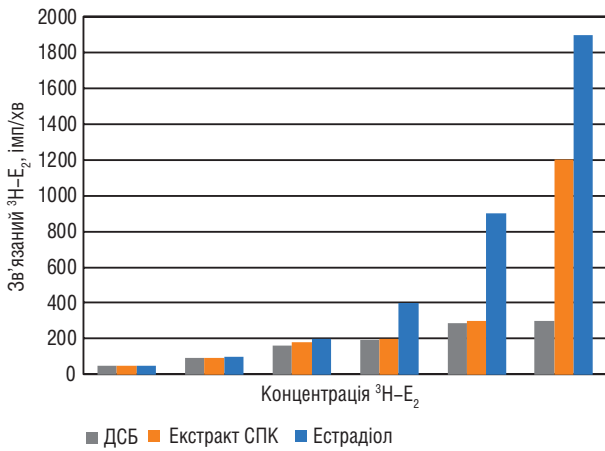


Рис. 2. Витіснення H^3 -естрадіолу з еталонних РЕ фітоекстрактом та ДСБ

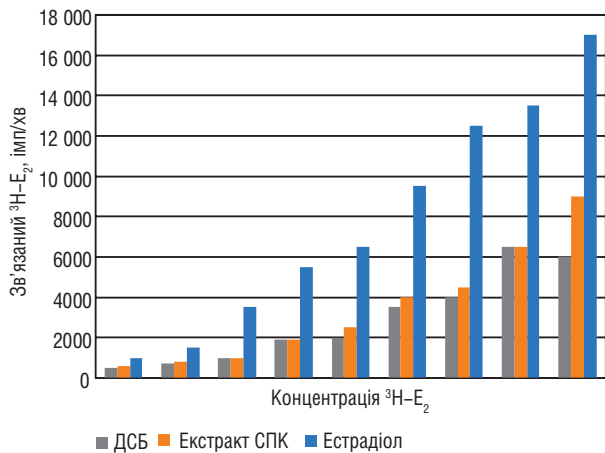


Рис. 3. Витіснення H^3 -естрадіолу фітоекстрактом та ДСБ з цитоплазматичних РЕ матки C3H/3T1-мишей

ментів, і загалом зниження окислювального стресу. На відміну від них, у клітинах MCF-7, для яких характерне високе співвідношення $\text{PE}\alpha/\text{PE}\beta$, обробка геністеїном не викликала жодних змін у функціонуванні мітохондрій та антиоксидантній реакції [59]. Ці різні ефекти можуть бути зумовлені більшою спорідненістю геністеїну до $\text{PE}\beta$. Як відомо, афінність геністеїну до $\text{PE}\alpha$ становить 4%, до $\text{PE}\beta$ — 87% порівняно з естрадіолом [34]. Таким чином, взаємодіючи з рецепторами естрогенів, геністеїн блокує зв'язування більш потужних естрогенів, впливаючи на їх метаболізм, і виконує тим самим важливу роль у профілактиці раку [5]. Ізофлавоони можуть пригнічувати прогресування РМЗ через гальмування локального синтезу естрогенів із циркулюючих попередників у тканинах молочної залози. Експерименти *in vitro* показали, що ізофлавоони пригнічують активність ароматази та 17- β -гідроксистероїддегідрогенази, які беруть участь у синтезі естрадіолу із циркулюючих андрогенів та естронів [35].

Продемонстровано також, що геністеїн має плейотропний вплив на проліферацію клітин РПЗ людини та активність андрогенрецепторів залежно від статусу клітин. Дозозалежно геністеїн гальмує проліферацію клітин та експресію андрогенрецеп-

торів у клітинах LAPC-4. У клітинах LNCaP низькі дози геністеїну стимулюють проліферацію та посилюють експресію андрогенрецепторів [48].

Аналізуючи не пов'язані з механізмами гормонального канцерогенезу особливості протипухлинної дії соєвих ізофлавонів, слід зазначити, що комбінація геністеїну та даїдзєїну підвищує експресію білка p53 та значно знижує рівень цикліну B1 в клітинах лінії РПЗ людини LNCaP [83]. На андрогензалежних та незалежних клітинних лініях РПЗ людини показано, що геністеїн опосередковує регуляцію транскрипції p21 та p27, які є регуляторами клітинного циклу, і діють як інгібітори циклінзалежних кіназ, викликаючи зупинку клітинного циклу та апоптоз [50, 71].

На лініях пухлинних клітин печінки та РМЗ було показано антимутагенну та антиестрогенну активність іншої складової соєвих продуктів — сапонінів, які здатні також нормалізувати проліферацію, індуквану канцерогенами, та індукцію апоптозу [29, 31].

Властивості геністеїну та інших ізофлавонів свідчать про їх потенційний вплив на широкий спектр міжклітинних сигнальних механізмів, важливих для регулювання клітинного росту та нормального функціонування систем організму [46]. Численні дослідження показали, що ізофлавоони пригнічують проліферацію клітин і викликають апоптоз, інгібуючи активність кількох ферментів (тирозинпротеїнкіназа, мітоген-активована кіназа, ДНК-топоізомераза II) [40, 51]. У клітинах РМЗ людини MCF-7 після обробки геністеїном (доза >100 мкМ) знижувалася експресія антиоксидантних ферментів, а саме CuZnSOD, MnSOD та тіоредоксинредуктази (TrxR) разом з підвищенням регуляції експресії глутатіонпероксидази (GPx). Це могло спричинити виникнення окисного стресу з подальшим апоптозом і індукцією аутофагії [62].

Геністеїн може також спричинити загибель клітин (лінія MDA-MB-231) шляхом мобілізації ендогенних іонів міді та утворення активних форм кисню. Після обробки геністеїном (50 мкМ) генеруються супероксид-аніони, які швидко перетворюються на перекис водню (H_2O_2), що викликає утворення гідроксильного радикала ($\text{HO}\cdot$) через окислення відновленої міді за реакцією Фентона. Внаслідок накопичення вільних радикалів відбувається пошкодження ДНК, що призводить до загибелі клітин [81]. Навпаки, геністеїн у низьких дозах (5 мкМ) може виступати в ролі супресора цитохромних ферментів CYP 1A1 та CYP 1B1, зменшуючи пошкодження ДНК, спричинені поліциклічними ароматичними вуглеводнями в непухлинній клітинній лінії молочної залози MCF-10A [36].

У культурі естроген-негативних клітин MDA-MB-231 низькі дози геністеїну (1 мкМ) збільшували співвідношення Wax/Vcl-2 разом зі значним зниженням фосфорилування сигнал-регулюючої кінази (ERK1/2), але лише за наявності 1 нМ

17- β -естрадіолу. Більш високі концентрації геністеїну (100 мкМ) стимулювали апоптоз, незалежно від наявності 17- β -естрадіолу, завдяки механізмам, які не корелювали зі співвідношенням Вах/Vcl-2 або фосфорилуванням ERK1/2 [45]. Обробка геністеїном викликала посилення експресії проапоптичного білка Вах та зниження експресії антиапоптичних білків Vcl-2, Vcl-xL, викликаючи апоптоз клітин [38].

Гліцитейн — ще один відомий ізофлавоон, який виявлений у складі соєвих бобів, демонструє антиоксидантні властивості. Показано, що гліцитейн інгібує апоптоз фібробластів легені китайського хом'ячка (V79-4), захищаючи їх від пошкодження молекулами H_2O_2 [30].

Даїдзеїн, навпаки, здатен індукувати *in vitro* формування перекисних радикалів у клітинах PM3 людини MCF-7, запускаючи апоптоз через пошкодження мітохондрій [28]. Один з основних метаболітів даїдзеїну, 7,3', 4'-тригідроксиізофлавоон (7,3', 4'-THIF), також підвищував рівень перекисних радикалів у культурі раку шийки матки людини HeLa, індукуючи опосередкований p53 апоптоз [44].

Виявлено, що фітоестрогени сої викликають блокування клітинного циклу за допомогою різних біологічних шляхів. При раку товстої кишки людини ізофлавоони сої, особливо геністеїн, пригнічують ріст клітин, стимулюють зупинку клітинного циклу у фазі G_2/M та полегшують апоптоз [96]. У клітинах Т-лімфоми геністеїн стимулює зупинку клітинного циклу у фазі G_2/M та індукує апоптоз через пошкодження мітохондрій, активуючи каспазу 3 та інактивуючи ядерний фактор NF- κ B [6]. Він також пригнічує зв'язування NF- κ B з ДНК шляхом блокування фосфорилування інгібуючого білка I κ B α , тим самим запобігаючи транслокації NF- κ B в ядро [64]. Ізофлавоони проявляють епігенетичний вплив, знижуючи метилювання ДНК або модулюючи ацетилювання гістонів [13, 88].

На додаток до зазначеного вище встановлено, що геністеїн пригнічує ангиогенез, впливаючи на експресію фактора VEGF, рецепторів EGF, MMP, а також на функціонування сигнальних шляхів NF- κ B, PI3-K/Akt, ERK1/2, що в кінцевому підсумку викликає сильну антиангіогенну дію [82, 97]. Геністеїн та даїдзеїн впливають на експресію генів, які забезпечують ангиогенез та метастазування, включаючи матриксні металопротеїнази (MMP-2, MMP-9, MMP-11, MMP-13, MMP-14) [39], EGF, ANGPT2, CTGF (див. рис. 1) [63].

Вивчення механізмів протипухлинних властивостей різних біологічно активних речовин соєвих бобів проводиться досить інтенсивно вже упродовж тривалого часу, але не так багато робіт, у яких вивчали вплив не одного, а кількох чинників, що використовуються одночасно. Оскільки таких комбінацій можна отримати досить багато, така робота хоча і об'ємна, але доволі перспективна. Результати таких досліджень дадуть змогу більш точно вико-

ристовувати біологічно активні компоненти сої залежно від заданих цілей (від профілактики пухлин до терапії та лікувального харчування хворих онкологічного профілю).

ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ КОМПОНЕНТІВ СОЇ ПРИ ТЕРАПІЇ РАКУ

Розробка нової стратегії, спрямованої на підвищення чутливості до хіміо- та радіотерапії і мінімізацію їх несприятливих побічних ефектів, є надзвичайно важливою для досягнення високих клінічних результатів лікування та підвищення якості життя онкологічних хворих. Результати досліджень, що проведені до цього часу, дають підстави вважати перспективним застосування в якості агентів терапевтичного впливу компонентів соєвих бобів.

Як вже згадувалося, геністеїн в дозі 10–100 мкМ індукує апоптоз в естрогенпозитивних малоінвазивних лініях MCF-7 та естрогеннегативних високоінвазивних лініях MDA-MB-231 PM3 людини [42]. Синергічний проапоптотичний вплив спостерігався, коли геністеїн застосовували в комбінації з адриаміцином та доцетакселом на клітинах MDA-MB-231 [70] та з тамоксифеном на клітинах BT-474 PM3 [49]. В іншій роботі продемонстровано посилення геністеїном чутливості клітин PM3 до радіотерапії [41] та синергічний вплив разом з доксорубіцином на резистентну лінію клітин PM3 людини MCF-7/Adr [89]. Встановлено, що геністеїн знижує рівень мультирезистентного білка (MRP1) у резистентних лініях аденокарциноми підшлункової залози людини (Panс-1) та клітинах хронічного мієлолейкозу (K562/A02) [57]. Тригідроксиізофлавоон (7, 3', 4'-THIF), один з основних метаболітів даїдзеїну, підвищував внутрішньоклітинний рівень протипухлинного препарату епірубіцину через ROS-залежне інгібування мультирезистентного транспортера (MDR1) та мультирезистентних білків (MRP1 і MRP2) [44]. С. Spagnuolo et al. також продемонстрували синергічний вплив геністеїну з протипухлинними препаратами доксорубіцином, доцетакселом і тамоксифеном [74]. Показано також, що стовбурові клітини раку шлунка (GCSC) — субпопуляція пухлинних клітин, здатних до самовідновлення та стійких до хіміотерапевтичних препаратів, які відповідають за рецидив захворювання, після обробки геністеїном (15 мкМ) частково втрачали свої властивості [26]. Ці дані свідчать про високий потенціал соєвих ізофлавоонів у разі використання їх у комбінованій терапії пухлин, а також про потенціальну можливість застосування фітоестрогенів для подолання лікарської резистентності під час лікування онкологічних хворих.

У ранніх роботах Funk та Baker показали антиоксидантні властивості соєвого концентрату та соєвого борошна, що проявлялися у щурів, які отримували протипухлинний препарат метатрексат. Використання соєвих продуктів в якості єдиного джерела

білка у цих тварин повністю усувало симптоми анорексії та діареї [18].

Клінічні випробування показали, що геністеїн зменшує несприятливі наслідки хіміотерапії у дітей, хворих на рак (нейробластома та пухлина Вілса). Застосування геністеїну разом з протипухлинними препаратами викликало зменшення міелосупресії, мукозитів порожнини рота, додаткових інфекцій та потребу в застосуванні додаткових продуктів крові [77]. Нарешті було показано, що у жінок у період пременопаузи з нетиповою гіперплазією ендометрію геністеїн значною мірою зменшував вираженість симптомів захворювання подібно до норетистерона ацетату (прогестин, що використовується для лікування пацієнтів з гіперплазією ендометрію) [7].

Метааналіз показав, що споживання соєвої їжі сприяло зниженню ризику виникнення рецидивів РМЗ та смертності хворих. При цьому не було суттєвої різниці між жінками китайського та неазійського походження, які проживали у США [9, 60].

Таким чином, узагальнюючи наведені дані, можна зробити висновок, що соєві продукти містять цілий ряд біологічно активних речовин, які у разі правильного і раціонального використання можуть бути ефективними як для профілактики онкологічних захворювань, так і при протипухлинному лікуванні. Водночас біологічно активні речовини, отримані із соєвих бобів, вочевидь, можуть використовуватися спільно з протипухлинною терапією та в якості супроводу такого лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Adegbola P, Aderibigbe I, Hammed W and Omotayo T.** Antioxidant and anti-inflammatory medicinal plants have potential role in the treatment of cardiovascular disease: A review. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; **7**: 19–32.
2. **Allred CD, Allred KF, Ju YH, et al.** Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res* 2001; **61**: 5045–50.
3. **Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, et al.** Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018; **10** (1): 40.
4. **Arts IC, Hollman PC.** Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2005; **81** (Suppl): 317S–25S.
5. **Banerjee S, Li Y, Wang Z and Sarkar FH.** Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett* 2008; **269**: 226–42.
6. **Baxa DM and Yoshimura FK.** Genistein reduces NF-kappa B in T lymphoma cells via a caspase-mediated cleavage of I kappa B alpha. *Biochem Pharmacol* 2003; **66**: 1009–18.
7. **Bitto A, Granese R, Triolo O, et al.** Genistein aglycone: a new therapeutic approach to reduce endometrial hyperplasia. *Phytotherapy* 2010; **17**: 844–50.
8. **Burlaka D, Klenov O, Zaletok S.** Affinity of extracts of soya to estrogen receptors and their antiestrogenic influence on mammary tumors mice C3H/SN. *ESMO European Symposium on Cancer and Nutrition Zurich, Switzerland, 2009*: 38.
9. **Chi F, Wu R, Zeng YC, et al.** Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: A meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; **14**: 2407–12.
10. **Choi EJ, Jung JY, Kim GH.** Genistein inhibits the proliferation and differentiation of MCF-7 and 3T3-L1 cells via the regulation of ERalpha expression and induction of apoptosis. *Exp Ther Med* 2014; **8**: 454–58.

11. **Choi EJ, Kim GH.** Antiproliferative activity of daidzein and genistein may be related to ERalpha/c-erbB-2 expression in human breast cancer cells. *Mol Med Rep* 2013; **7**: 781–84.
12. **Cornwell T, Cohick W, Raskin I.** Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 2004; **65** (8): 995–1016.
13. **Dagdemir A, Durif J, Ngollo M, et al.** Histone lysine trimethylation or acetylation can be modulated by phytoestrogen, estrogen or anti-HDAC in breast cancer cell lines. *Epigenomics* 2013; **5**: 51–63.
14. **Daglia M, Di Lorenzo A, Nabavi SF, et al.** Polyphenols: well beyond the antioxidant capacity: gallic acid and related compounds as neuroprotective agents: you are what you eat! *Curr Pharm Biotechnol* 2014; **15**: 362–72.
15. **Daglia M.** Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol* 2012; **23**: 174–81.
16. **Dong JY, Qin LQ.** Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011; **125** (2): 315–23.
17. **Fritz H, Seely D, Flower G, et al.** Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013; **8** (11): e81968.
18. **Funk MA, Baker DH.** Effect of fiber, protein source and time of feeding on methotrexate toxicity in rats. *J Nutr* 1991; **121**: 1673–83.
19. **Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, et al.** Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. *Eur J Cancer Prev* 2013; **22**: 90–5.
20. **Grosso G, Godos J, Lamuela-Raventos R, et al.** A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: level of evidence and limitations. *Mol Nutr Food Res* 2017; **61** (4): doi: 10.1002/mnfr.201600930.
21. **Gu Y, Zhu CF, Dai YL, et al.** Inhibitory effects of genistein on metastasis of human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 4952–7.
22. **Gullett NP, Ruhul Amin AR, et al.** Cancer prevention with natural compounds. *Semin Oncol* 2010; **37**: 258–81.
23. **Haselkorn T, Stewart SL, Horn-Ross PL.** Why are thyroid cancer rates so high in southeast asian women living in the United States? The bay area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; **12**: 144–50.
24. **Heo JR, Lee GA, Kim GS, et al.** Phytochemical-induced reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis and differentiation in malignant melanoma cells. *Phytotherapy* 2018; **39**: 100–10.
25. **Howes MJR, Simmonds MS.** The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; **17**: 558–66.
26. **Huang W, Wan C, Luo Q, et al.** Genistein-inhibited cancer stem cell-like properties and reduced chemoresistance of gastric cancer. *Int J Mol Sci* 2014; **15**: 3432–43.
27. **Hwang YW, Kim SY, Jee SH, et al.** Soy food consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer* 2009; **61**: 598–606.
28. **Jin S, Zhang QY, Kang XM, et al.** Daidzein induces MCF-7 breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial pathway. *Ann Oncol* 2010; **21**: 263–8.
29. **Kang J, Badger TM, Ronis MJ, et al.** Non-isoflavone phytochemicals in soy and their health effects. *J Agric Food Chem* 2010; **58** (14): 8119–33.
30. **Kang KA, Zhang R, Piao MJ, et al.** Inhibitory effects of glycitein on hydrogen peroxide induced cell damage by scavenging reactive oxygen species and inhibiting c-Jun N-terminal kinase. *Free Radic Res* 2007; **41**: 720–29.
31. **Kerwin SM.** Soy saponins and the anticancer effects of soybeans and soy-based foods. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2004; **4** (3): 263–272.
32. **Klein CB, King AA.** Genistein genotoxicity: critical considerations of *in vitro* exposure dose. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; **224**: 1–11.

33. **Klenov OO, Zaletok SP, Orlovsky OA, et al.** Prospects of application of soy-bean products in medical feed of oncologic patients. *Oncology* 2009; **11** (3): 231–5. (in Ukrainian)
34. **Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al.** Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; **139**: 4252–63.
35. **Lacey M, Bohday J, Fonseka SM, et al.** Dose-response effects of phytoestrogens on the activity and expression of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase and aromatase in human granulosa-luteal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; **96** (3–4): 279–86.
36. **Leung HY, Yung LH, Poon CH, et al.** Genistein protects against polycyclic aromatic hydrocarbon-induced oxidative DNA damage in non-cancerous breast cells MCF-10A. *Br J Nutr* 2009; **101**: 257–62.
37. **Li D, Graef GL, Yee JA, et al.** Dietary supplementation with high-selenium soy protein reduces pulmonary metastasis of melanoma cells in mice. *J Nutr* 2004; **134**: 1536–40.
38. **Li W, Frame LT, Hoo KA, et al.** Genistein inhibited proliferation and induced apoptosis in acute lymphoblastic leukemia, lymphoma and multiple myeloma cells in vitro. *Leuk Lymphoma* 2011; **52**: 2380–90.
39. **Li Y, Che M, Bhagat S, et al.** Regulation of gene expression and inhibition of experimental prostate cancer bone metastasis by dietary genistein. *Neoplasia* 2004; **6**: 354–63.
40. **Li Z, Li J, Mo B, Hu C, et al.** Genistein induces cell apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Toxicol In Vitro* 2008; **22**: 1749–53.
41. **Liu X, Sun C, Jin X, et al.** Genistein enhances the radiosensitivity of breast cancer cells via G(2)/M cell cycle arrest and apoptosis. *Molecules* 2013; **18**: 13200–17.
42. **Liu Y, Zhang YM, Song DF, et al.** Effect of apoptosis in human breast cancer cells and its probable mechanisms by genistein. *Wei Sheng Yan Jiu* 2005; **34**: 67–9.
43. **Liu Y, Zou T, Wang S, et al.** Genistein-induced differentiation of breast cancer stem/progenitor cells through a paracrine mechanism. *Int J Oncol* 2016; **48**: 1063–72.
44. **Lo Y-L, Wang W, Ho C-T.** 7,3',4'-Trihydroxyisoflavone modulates multidrug resistance transporters and induces apoptosis via production of reactive oxygen species. *Toxicology* 2012; **302**: 221–32.
45. **Lucki NC, Sewer MB.** Genistein stimulates MCF-7 breast cancer cell growth by inducing acid ceramidase (ASAH1) gene expression. *J Biol Chem* 2011; **286**: 19399–409.
46. **Maggi A, Ciana P, Belcredito S, et al.** Estrogens in the nervous system: mechanisms and nonreproductive functions. *Annu Rev Physiol* 2004; **66**: 291–313.
47. **Mahmoud AM, Yang W, Bosland MC.** Soy isoflavones and prostate cancer: A review of molecular mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; **140**: 161–32.
48. **Mahmoud AM, Zhu T, Parray A, et al.** Differential effects of genistein on prostate cancer cells depend on mutational status of the androgen receptor. *PLoS One* 2013; **8**: e784792013.
49. **Mai Z, Blackburn GL, Zhou JR.** Genistein sensitizes inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen receptor-positive and HER2-overexpressing human breast cancer cells. *Mol Carcinog* 2007; **46**: 534–42.
50. **Majid S, Kikuno N, Nelles J, et al.** Genistein induces the p21WAF1/CIP1 and p16INK4a tumor suppressor genes in prostate cancer cells by epigenetic mechanisms involving active chromatin modification. *Cancer Res* 2008; **68**: 2736–44.
51. **Markovits J, Linossier C, Fosse P, et al.** Inhibitory effects of the tyrosine kinase inhibitor genistein on mammalian DNA topoisomerase II. *Cancer Res* 1989; **49**: 5111–7.
52. **Martínez ME, Marshall JR, Giovannucci E.** Diet and cancer prevention: the roles of observation and experimentation. *Nat Rev Cancer* 2008; **8**: 694–703.
53. **Messina M, Nagata C, Wu AH.** Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006; **55** (1): 1–12.
54. **Messina M.** Soy and health update: evaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients* 2016; **8** (12): 754.
55. **Messina M.** Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2014; **100**: 423S–430S.
56. **Messina M.** Western soy intake is too low to produce health effects. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 528–9.
57. **Miron A, Aprotosoaie AC, Trifan A, et al.** Flavonoids as modulators of metabolic enzymes and drug transporters. *Ann N Y Acad Sci* 2017; **1398**: 152–67.
58. **Murphy PA, Barua K, Hauck CC.** Solvent extraction selection in the determination of isoflavones in soy foods. *J Chromatogr B* 2002; **777**: 129–138.
59. **Nadal-Serrano M, Pons DG, Sastre-Serra J, et al.** Genistein modulates oxidative stress in breast cancer cell lines according to ER α /ER β ratio: Effects on mitochondrial functionality, sirtuins, uncoupling protein 2 and antioxidant enzymes. *Int J Biochem Cell B* 2013; **45**: 2045–51.
60. **Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, et al.** Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2012; **96**: 123–32.
61. **Pons DG, Nadal-Serrano M, Blanquer-Rossello MM, et al.** Genistein modulates proliferation and mitochondrial functionality in breast cancer cells depending on ER α /ER β ratio. *J Cell Biochem* 2014; **115**: 949–58.
62. **Prietsch RF, Monte LG, da Silva FA, et al.** Genistein induces apoptosis and autophagy in human breast MCF-7 cells by modulating the expression of proapoptotic factors and oxidative stress enzymes. *Mol Cell Biochem* 2014; **390**: 235–242.
63. **Rabiau N, Kossai M, Braud M, et al.** Genistein and daidzein act on a panel of genes implicated in cell cycle and angiogenesis by polymerase chain reaction arrays in human prostate cancer cell lines. *Cancer Epidemiol* 2010; **34**: 200–6.
64. **Rahman Mazumder MA and Hongsprabhas P.** Genistein as antioxidant and antibrowning agents in vivo and in vitro: A review. *Biomed Pharmacother* 2016; **82**: 379–92.
65. **Rajah TT, Peine KJ, Du N, et al.** Physiological concentrations of genistein and 17beta-estradiol inhibit MDA-MB-231 breast cancer cell growth by increasing BAX/BCL-2 and reducing pERK1/2. *Anticancer Res* 2012; **32**: 1181–91.
66. **Ramos S.** Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. *J Nutr Biochem* 2007; **18**: 427–42.
67. **Rossi M, Negri E, Talamini R, et al.** Flavonoids and colorectal cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 1555–8.
68. **Sak K.** Intake of individual flavonoids and risk of carcinogenesis: overview of epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 2017; **69**: 1119–50.
69. **Salgado JM, Donado-Pestana CM.** Soy as a functional food. In: El-Shemy PH (ed) Soybean and nutrition. InTech 2011; 21–44.
70. **Satoh H, Nishikawa K, Suzuki K, et al.** Genistein, a soy isoflavone, enhances necrotic-like cell death in a breast cancer cell treated with a chemotherapeutic agent. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2003; **113–114**: 149–58.
71. **Seo YJ, Kim BS, Chun SY, et al.** Apoptotic effects of genistein, biochanin-A and apigenin on LNCaP and PC-3 cells by p21 through transcriptional inhibition of polo-like kinase-1. *J Korean Med Sci* 2011; **26**: 1489–1494.
72. **Shu XO, Zheng Y, Cai H, et al.** Soy food intake and breast cancer survival. *J Am Med Assoc* 2009; **302** (22): 2437–43.
73. **Singh AV, Franke AA, Blackburn GL, et al.** Soy phytochemicals prevent orthotopic growth and metastasis of bladder cancer in mice by alterations of cancer cell proliferation and apoptosis and tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2006; **66**: 1851–8.
74. **Spagnuolo C, Russo GL, Orhan IE.** Genistein and cancer: current status, challenges, and future directions. *Adv Nutr* 2015; **6**: 408–19.

75. Spector D, Anthony M, Alexander D, *et al.* Soy consumption and colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2003; **47**: 1–12.
76. Sung B, Prasad S, Yadav VR, *et al.* Cancer and diet: How are they related? *Free Radic Res* 2011; **45**: 864–79.
77. Tacildiz N, Ozyoruk D, Yavuz G, *et al.* Soy isoflavones ameliorate the adverse effects of chemotherapy in children. *Nutr Cancer* 2010; **62**: 1001–5.
78. Theil C, Briese V, Gerber B, *et al.* The effects of different lignans and isoflavones, tested as aglycones and glycosides, on hormone receptor-positive and -negative breast carcinoma cells in vitro. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **284**: 459–65.
79. Touillaud MS, Thiébaud ACM, Niravong M, *et al.* No association between dietary phytoestrogens and risk of premenopausal breast cancer in a French cohort study. *Canc Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15** (12): 2574–6.
80. Toyomura K, Kono S. Soybeans, soy foods, isoflavones and risk of colorectal cancer: a review of experimental and epidemiological data. *Asian Pac J Cancer Prev* 2002; **3**: 125–132.
81. Ullah MF, Ahmad A, Zubair H, *et al.* Soy isoflavone genistein induces cell death in breast cancer cells through mobilization of endogenous copper ions and generation of reactive oxygen species. *Mol Nutr Food Res* 2011; **55**: 553–9.
82. Varinska L, Gal P, Mojzisova G, *et al.* Soy and breast cancer: focus on angiogenesis. *Int J Mol Sci* 2015; **16**: 11728–49.
83. Wang BF, Wang JS, Lu JF, *et al.* Antiproliferation effect and mechanism of prostate cancer cell lines as affected by isoflavones from soybean cake. *J Agric Food Chem* 2009; **57**: 2221–32.
84. Wang Q, Liu X, Ren Sh. Tofu intake is inversely associated with risk of breast cancer: A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 2020; **15** (1): e0226745.
85. World Health Organization <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
86. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, *et al.* Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008; **98** (1): 9–14.
87. Wu SH and Liu Z. Soy food consumption and lung cancer risk: a meta-analysis using a common measure across studies. *Nutr Cancer* 2013; **65**: 625–32.
88. Xie Q, Bai Q, Zou LY, *et al.* Genistein inhibits DNA methylation and increases expression of tumor suppressor genes in human breast cancer cells. *Gene Chromosome Cancer* 2014; **53**: 422–31.
89. Xue JP, Wang G, Zhao ZB, *et al.* Synergistic cytotoxic effect of genistein and doxorubicin on drug-resistant human breast cancer MCF-7/Adr cells. *Oncol Rep* 2014; **32**: 1647–53.
90. Yamagiwa Y, Sawada N, Shimazu T, *et al.* Soy food intake and pancreatic cancer risk: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; **29** (6): 1214–21.
91. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, *et al.* Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 906–13.
92. Yang XJ, Belosay A, Hartman JA, *et al.* Dietary soy isoflavones increase metastasis to lungs in an experimental model of breast cancer with bone micro-tumors. *Clinical Experimental Metastasis* 2015; **32**: 323–33.
93. Yu Y, Jing X, Li H, *et al.* Soy isoflavone consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; **6**: 25939.
94. Zaletok SP, Orlovsky OA, Gogol SV, *et al.* Effect of foods made of crude or thermally-treated soy on graft tumors growth in rats. *Likars'ka sprava* 2006; (7): 48–55 (in Ukrainian).
95. Zhang HY, Cui J, Zhang Y, *et al.* Isoflavones and prostate cancer: A review of some critical issues. *Chin Med J (Engl)* 2016; **129**: 341–7.
96. Zhang Z, Wang CZ, Du GJ, *et al.* Genistein induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis via ATM/p53-dependent pathway in human colon cancer cells. *Int J Oncol* 2013; **43**: 289–96.
97. Zhao K, Song X, Huang Y, *et al.* Wogonin inhibits LPS-induced tumor angiogenesis via suppressing PI3K/Akt/NF-kappaB signaling. *Eur J Pharmacol* 2014; **737**: 57–69.
98. Zhong XS, Ge J, Chen SW, *et al.* Association between dietary isoflavones in soy and legumes and endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Dietetics* 2018; **118** (4): 637–51.

THE PROSPECTS OF SOYBEAN APPLICATION IN PREVENTION AND TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

O.O. Klenov, S.P. Zaletok

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine

Summary. *The article analyzes the data from the scientific literature and our own experimental results on the feasibility and prospects for application of the biologically active components of soy products for the prevention of malignant tumors, in combination therapy of cancer patients and as concomitant drugs. According to the data accumulated during intensive research, phytoestrogens and other components of soy products regulate several mechanisms involved in cell proliferation, cell cycle regulation, apoptosis, angiogenesis and tumor cell metastasis. Epidemiological and experimental data suggest that the presence of soy products in the diet may be an effective factor in preventing cancer or inhibiting the tumor process. These data substantiate the possibility and prospects for the application of biologically active compounds of soy products in the diet of practically healthy individuals, as well as components of anticancer therapy and as concomitant drugs.*

Key Words: cancer, phytoestrogens, soy protein isolate, estrogen receptors, prevention, cancer treatment.

Адреса для листування:

Кленов О.О.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: klenov@ukr.net

Одержано: 22.09.2021