

## ИЗОФЛАВОНОИДЫ ПИЩИ ЧЕЛОВЕКА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ

*А.А. Шапошников, Е.А. Шенцева*

Белгородский государственный университет

*А.Ю. Хорошевский*

Харьковский национальный университет

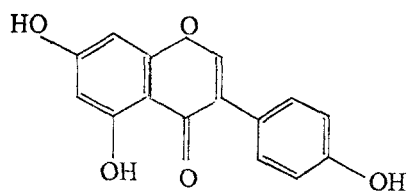
При изучении фитохимического состава растений, среди исследователей нередко имеет место односторонний подход к определению свойств различных биологически активных веществ. Очень часто исследование и публикация по нему посвящены какому-либо одному аспекту биологического действия на организм того или иного соединения (или группы соединений), на основании чего делается вывод о безусловной полезности или о несомненной вредности веществ. Характерным примером подобного рода является изучение на протяжении нескольких десятилетий природы, структуры и биологического действия на организм представителей класса изофлавоноидов.

Ранее нами был сделан обзор данных литературы о влиянии изофлавоноидов на микроорганизмы, насекомых и млекопитающих животных, а также кратко были рассмотрены оказываемые этими соединениями эффекты на организм человека [1]. Было показано, что изофлавоноиды обладают широким спектром действия, однако единого мнения о положительном или отрицательном влиянии изофлавоноидов на организм среди исследователей не существует. Целью данной работы является попытка обобщения данных литературы, касающихся фармакологических эффектов, оказываемых изофлавоноидами на организм человека.

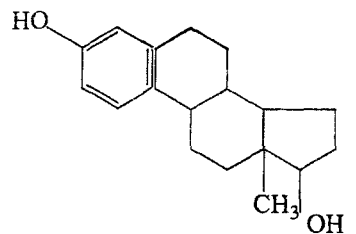
Класс изофлавоноидов принято подразделять на два подкласса – изофлавоны и кумэ-

станы. Кумэстаны биогенетически связаны с изофлавонами и образуются при окислении последних в растениях [2]. К настоящему времени известно около 500 изофлавоноидов, однако наиболее изученными и распространенными являются генистеин, даидзеин, биоханин А и формонетин, их гликозиды, а также относящийся к кумэстанам кумэстрол.

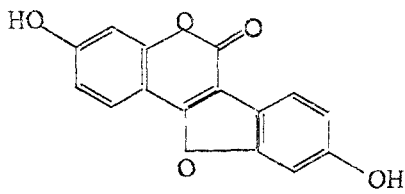
Впервые эти соединения привлекли к себе внимание в 40-х годах XX века, когда при изучении аномальных отклонений в работе репродуктивной системы овец, пасшихся на пастбищах, где преобладал подземный клевер *Trifolium subterraneum*, было установлено эстрогеноподобное действие изофлавоноидов. В дальнейшем, при сравнении строения изофлавоноидов, эстрогенов животного происхождения и синтетических эстрогенов было установлено их структурное сходство (рис.1). Очевидно, что изофлавоноиды содержат фенольные группы, которые удовлетворяют конфигурационным и электростатическим требованиям, предъявляемым к молекуле эстрогена, и поэтому способны модулировать специфические ответы тканей-мишеней репродуктивных органов, и, следовательно, влиять на метаболизм эндогенных эстрогенов [2-5]. Из-за сходства как по строению, так и по биологическому действию, изофлавоноиды, наряду с некоторыми другими соединениями, принято именовать общим термином «фитоэстрогены».



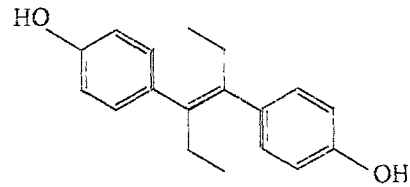
Генистеин



Эстрадиол



Кумэстрол



Диэтилстильбэстрол

Для самих растений роль изофлавоноидов состоит в регуляции процессов роста и размножения, защите их от вредного действия ультрафиолетового излучения, противодействию поражению патогенными грибами и насекомыми-вредителями, контроле действия других биологически активных соединений и т.п. Многие из веществ этого класса обладают также антивирусным и бактерицидным свойствами [6-9].

Фитоэстрогены найдены в овощах [10], чечевице, гранате, финиках, семенах подсолнечника и подсолнечном масле, хлебе, пиве и т.д. [11]. Однако основным источником поступления изофлавоноидов в организм является соя и соевые продукты [12-14]. Именно соевые продукты и содержащиеся в них генистеин и даидзеин привлекают к себе внимание исследователей (в частности медиков и фармацевтов), благодаря различным положительным фармакологическим эффектам, оказываемым на организм человека.

Как известно, у людей, придерживающихся так называемой "азиатской диеты" и у вегетарианцев, отмечен гораздо более низкий уровень случаев сердечно-сосудистых заболеваний, чем у людей, в диету которых входят традиционные европейские и американские блюда. Высказывается предположение, что причиной этого может быть, кроме других факторов, высокое потребление соевых продуктов, и, следовательно, больших количеств изофлавонов, в частности, генистеина и даидзеина [15]. Кардиопротективные свойства изофлавонов исследователи связывают с их способностью оказывать гипополипидемическое действие, снижая уровень холестерина и его эфиров, триацилглицеролов, фосфолипидов, липо-

протеинов и высших жирных кислот [16]. В опытах на двух группах макак, рацион которых содержал большое количество соевых продуктов, изучали влияние изофлавонов на физиолого-биохимический статус организма [17]. В рационе второй группы изофлавоны были искусственно удалены. Установлено, что пища животных, содержащая большое количество изофлавонов, существенно снижает уровень холестерина в организме, а концу опыта отмечено лучшее состояние сердечно-сосудистой системы у подопытных животных первой группы по сравнению с второй.

В другом эксперименте изучали влияние изофлавонов на липидный обмен человека. Отмечено существенное снижение содержания холестерина (в среднем на 9,3 %) и триацилглицеридов (на 10,5 %), причем этот эффект наиболее заметен у людей с повышенным уровнем холестерина и общих липидов в крови [18].

Установлено также влияние фитоэстрогенов на процесс тромбообразования, в частности, генистеин способен замедлять процесс образования тромбов [19].

Некоторые исследователи полагают, что гипополипидемические и кардиопротекторные свойства фитоэстрогенов являются прямым следствием их высокой антиоксидантной активности. Изофлавоны обладают антиоксидантным действием, которое превосходит аналогичное действие классического антиоксиданта токоферол. Более того, генистеин способен стимулировать эндогенную антиоксидантную систему, в состав которой входят такие ферменты как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатинпероксидаза и глутатионредуктаза [20]. Также отмечается, что генистеин может повышать продукцию в организме пе-

роксид дисмутазы, мощного антиоксиданта, препятствующего образованию свободных радикалов [21].

С недавних пор фитоэстрогены и препараты на их основе предлагаются в качестве достаточно мощного средства для предотвращения возникновения остеопороза (разрежения костного вещества после переломов, при различных заболеваниях); показано, что генистеин значительно сдерживает активность остеокластов клеток, от которых зависит разрежение костей [22]. Например, в опытах на крысах, с искусственно вызванным остеопорозом, отмечено существенное увеличение массы костей и улучшение их структуры [23].

Предполагается, что действие изофлавонов заключается в подавлении функциональной активности остеокластов и торможении образования этих клеток из клеток-предшественников [22]. В связи с этими свойствами фитоэстрогенов недавно предложено использовать содержащие изофлавоны препараты в стоматологии для лечения и профилактики пародонтитов [24].

Значительное количество работ посвящено роли гормоноподобных соединений растительного происхождения как протекторов, обладающих способностью предотвращать образование и подавлять рост раковых клеток различных видов, в частности рака груди [25, 26], рака предстательной железы [27, 28], а также других, как гормонозависимых, так гормоннезависимых видов раковых клеток [29, 30]. Предполагают, что подобный эффект возникает вследствие конкуренции между эндогенными эстрогенами и фитогормонами за место связывания на эстроген-рецепторе. Фитоэстрогены мешают натуральным эстрогенам связываться с рецепторами опухолевых клеток, а сами, взаимодействуя с рецептором, не могут активировать его в достаточной степени, чтобы вызвать опухолевый рост. Кроме того, изофлавоны ингибируют рост как гормонозависимых, так и гормоннезависимых клеточных линий, даже при кратковременном пребывании фитоэстрогенов в организме человека, что, естественно, существенно снижает риск возникновения онкологических заболеваний [29]. Противоопухолевый эффект

изофлавонов может быть обусловлен не только эстрогенподобными свойствами фитоэстрогенов, но и другими механизмами, в частности их способностью ингибировать ангиогенез, а также их антиоксидантными свойствами [31]. Кроме того, по мнению китайских ученых, свойство фитоэстрогенов снижать риск заболевания онкологическими заболеваниями связано с их способностью стимулировать иммунный ответ организма. В экспериментах на лабораторных мышах установлено, что генистеин повышает активность Т-лимфоцитов и макрофагов. Однако, даидзеин иммуностимулирующими свойствами не обладает [32].

Изофлавоноиды по своим биологическим свойствам являются проэстрогенами, их эстрогенная активность значительно ниже, чем у животных и синтетических эстрогенов. По данным работы [28], эстрогенная активность эстрадиола, кумэстрола, генистеина, даидзеина и формонетина, определенная в опытах на культурах клеток человека, соотносятся как 100 : 0.202 : 0.084 : 0.013 : 0.006 соответственно. При определении действия на эстроген-рецепторы лабораторных животных и человека наибольшей эстрогенной активностью обладал кумэстрол, затем в порядке уменьшения генистеин, даидзеин, биоханин А и формонетин [5]. Однако, по данным других исследователей [11], среди изофлавонов реально наиболее эстрогенно активны формонетин и даидзеин, поскольку формонетин под действием бактерий желудочно-кишечного тракта превращается в результате деметилирования и восстановления в даидзеин, а затем в более эстрогенно активное соединение эквол, которое не подвергается дальнейшему распаду и практически полностью абсорбируется в организме. Биоханин А в желудочно-кишечном тракте превращается в генистеин, который, в свою очередь, расщепляется в желудке животного до этилфенола и фенольной кислоты, не обладающих эстрогенной активностью [11].

В связи со своей невысокой эстрогенной активностью (по сравнению с эндогенными эстрогенами) изофлавоноиды рекомендуется применять для уменьшения негативных симптомов, от которых страдают женщины при

менопаузе; обладая мягким эстрогенным эффектом, природные эстрогены не оказывают побочных эффектов, характерных для синтетических эстрогенов. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что фитогормоны могут проявлять и антиэстрогенный эффект, конкурируя с эндогенными эстрогенами при связывании на эстроген-рецепторах; это свойство может применяться при различных гиперэстрогенных состояниях [28].

Несмотря на все вышеперечисленные положительные фармакологические свойства изофлавоноидов, анализ литературных данных показывает, что к широкомасштабному их применению в медицинской практике следует подходить с предельной осторожностью. Прежде всего, имеются данные, что избыток фитоэстрогенов может отрицательно сказываться на работе репродуктивной системы мужчин [33] и женщин [34], что подтверждается экспериментами на сельскохозяйственных и лабораторных животных. Установлено, что таксономичные изофлавоны сои генистеин и даидзеин проявляют анти tiroидную активность, ингибируя синтез тироидного гормона [35]; у людей, страдающих гипотиреозом и потребляющих сою с высоким содержанием изофлавонов, это может привести к критическому недостатку тироида и быть причиной воспаления щитовидной железы. Кроме того, в работах [36, 37] изучалось влияние соевого детского питания, содержащего большое количество изофлавонов, на организм четырехмесячных детей; хотя кратковременных отрицательных последствий замечено не было, высказывается опасение, что повышенный уровень эстрогенов в крови этих детей (по сравнению с детьми, питавшимися грудным и коровьим молоком) может привести к негативным последствиям.

#### Литература

1. Шапошников А.А., Хорошевский А.Ю. Изофлавоноиды растений семейства бобовых и их биологическое действие // Успехи современной биологии. - 2003. - Том 123, № 1. - С. 76-81.
2. Казаков А.Л., Хиля В.П., Межеричкий В.В., Литкеи Ю. Природные и модифицированные изофлавоноиды. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1985. 182 с.
3. Coward L., Barnes N., Setchell K., Barnes S. Genistein, daidzein and their beta-glycoside conjugates-antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets // Journal of Agricultural Food Chemistry. - 1993. - Vol.41. - P. 1961-1967.
4. Shutt D.A., Cox R.L. Steroid and phytoestrogen binding to sheep uterine receptors in vitro // Journal of Endocrinology. - 1972. - Vol.52. P. 299-310.
5. G. Kuiper, J. G. Lemmen, B. Carlsson, J. C. Corton, S. H. Safe, P. T. van der Saag, B. van der Burg and J.-A. Gustafsson. Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor  $\beta$  // Endocrinology. - Vol. 139, № 10. - P. 4252-4263.
6. Поправко С.А., Кононенко Г.П., Соколова С.А. Биосинтез и превращения птерокарпанов и изофлавонов при взаимодействии бобовых растений трибы Trifolieae с паразитическими грибами // Прикладная биохимия и микробиология. - 1984. - Том. 20, вып. 6. - С. 723-732.
7. Шустер М.М., Шустер Э.М. Устойчивость сортов люцерны к листовому долгоносику // Сельскохозяйственная биология. - 1980. - Том 15, N 1. - с. 135-138;
8. Loper G.M., Hanson C.H., Graham J.H. Coumestrol content of alfalfa as effected by selection for resistance to foliar diseases // Crop Science. - 1967. - Vol. 7, N 3. - P. 189-192.
9. Ayres D.C., Loike J.D. Lignans. Chemical, biological and clinical properties. In: Chemistry & Pharmacology of Natural Products. Ed.:Phillipson J.D., Ayres D.C., Baxter H. Cambridge University Press, 1990. - 402 p.
10. Liggins J., Bluck L.J., Runswick S., Atkinson C., Coward W.A., Bingham S.A. Daidzein and genistein contents of vegetables // British Journal of Nutrition. 2000. - Vol. 84, № 5. - P. 717-725.
11. Barrett J. Phytoestrogens: friends or foe? // Environmental Health Perspectives. - 1996. - Vol. 104, № 5. - P. 478 - 472.
12. Wang H.J., Murphy P.A. Isoflavone content in commercial soybean foods // Journal of Agricultural Food Chemistry. - 1996. - Vol. 44. - P. 2377-2383.
13. Choi J.-S., Kwon T.-W., Kim J. Isoflavone contents in some varieties of soybean // Foods and Biotechnology. - 1996. - Vol. 5, № 2. - P. 167-169.
14. Coward L., Kirk M., Albin N., Barnes S. Genistein, Daidzein, and their  $\beta$ -glycoside conjugates: antitumor isoflavone in soybean foods from American and Asian diets // Journal of Agricultural Food Chemistry. - 1993. - Vol. 41. - P. 1961-1967.

15. Adlercreutz H. Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. - 1990. - Vol. 210, № 50 (Suppl.) - P. 3-23.
16. Rizzoli D.J., Moran A.R. Permanent clover infertility in ewes // *Australian Veterinary Journal*. - 1977. - Vol. 53, № 4. - P. 190-191.
17. Honore E.K., Williams J.K., Anthony M.S. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques // *Fertility and Sterility*. - 1997. - Vol. 87. - P. 148-154.
18. Anderson J.W., Johnstone B.M., Cook-Newell M.E. Meta-analysis of the effects of protein intake on serum lipids // *New England Journal of Medicine*. - 1995. - Vol. 333. - P. 276-282.
19. Wilcox J.N., Blumenthal B.F. Thrombotic mechanism in atherosclerosis: potential impact of soy proteins // *Journal of Nutrition*. - 1995. - Vol. 125 (Suppl.). - P. 631-638.
20. Kuzzer M.S., Xu Xia. Dietary phytoestrogens // *Annual Review of Nutrition*. - 1997. - Vol. 17. - P. 353-381.
21. Cai Q., Wei H. Effect of dietary genistein on antioxidant enzyme activities on mice // *Nutrition and Cancer*. - 1996. - Vol. 17. - P. 1-7.
22. Sao I. H., Yamaguchi M. Inhibitory effects of genestein on osteoclasts - like cell formation in mouse marrow cultures // *Biochemistry and Pharmacology*. - 1999. - Vol. 58, № 5. - P. 767-780.
23. Arjamdi B.D. et al. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis // *Journal of Nutrition*. - 1996. Vol. 126. - P. 161-167.
24. Левицкий А.П., Чумакова Ю.Т., Макаренко О.А., Россахалова Л.Н., Лердина Н.Ю., Петрова А.И. Влияние препарата "Эксо" на состояние тканей пародонта крыс // *Вісник стоматології*. - 2000. - №1. - С.15-17.
25. Ingram D., Sanders K., Kolybaba M., Lopez D. Case-control study of phyto-estrogens and breast cancer // *Lancet*. - 1997. - Vol. 350. - № 9083. - P. 990-994.
26. Pollard M., Luckert P. Influence of isoflavones in soy protein isolates on development of induced prostate-related cancer in L-W rats // *Nutrition and Cancer* // 1997. - Vol. 28, № 1. - P. 41-45.
27. Adlercreutz H., Markkannen H., Watanabe S. Plasma concentration of phyto-oestrogens in Japanese men // *Lancet*. - 1993. - Vol. 342. - № 8881. - P. 1209-1210.
28. Murkies A., Wilcox G., Davis S. Phytoestrogens // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1998. - Vol. 83, № 2. - P. 297-303.
29. Knight D., Eden J. A review of the clinical effects of phytoestrogens // *Obstetrics and Gynecology (US)*. - 1996. - Vol. 87. - № 5 (Pt 2). - P. 897-904.
30. Messina M. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects // *American Journal of Clinical Nutrition*. - 1999. - Vol. 70, № 3. - P. 439S-450S.
31. Makela S., Santii R., Salo L., McLachlan A. Phytoestrogens are partial estrogen agonist in the adult mouse // *Environmental Health Perspective*. - 1995. - Vol. 103, Suppl. 7. - P. 123-128.
32. Wang W., et al. Individual and combinatory effects of soy isoflavones on the potentiation of lymphocyte activation // *Nutrition and Cancer*. - 1997. - Vol. 29. - P. 29-34.
33. Santii R., Mdkeld S., Strauss L., Korkman J., Kostian M.L. Phytoestrogens: potential disruptors in males // *Toxicol Ind. Health*. - 1998. - Vol. 14, № 1-2. - P. 223-237.
34. Whitten P.L., Lewis C., Russell E., Naftolin F. Potential adverse effects of phytoestrogens // *Journal of Nutrition*. - 1995. - Vol. 125, № 3 (Suppl.). - P. 771-776.
35. Divi R.L., Chang H.C., Doerge D.R. Anti-thyroid isoflavones from: isolation, characterization, and mechanism of action // *Biochemistry and Pharmacology*. - 1997. - Vol. 54, № 11. - P. 1087-1096.
36. Setchell K.D., Zimmer-Nehemias L., Cai J., Heubi J.E. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula // *Lancet*. - 1997. - Vol. 350, № 9070. - P. 23-27.
37. Setchell K.D., Zimmer-Nehemias L., Cai J., Heubi J.E. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life // *American Journal of Clinical Nutrition* // 1998. - Vol. 68, Suppl. 6. - P. 1453-1461.