

СОЯ, ИЗОФЛАВОНЫ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Залесский В.Н., кандидат мед. наук¹, Великая Н.В., кандидат мед. наук²

¹ Национальный научный центр "Институт кардиологии
имени академика Н.Д. Стражеско" АМН Украины, Киев

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

РЕЗЮМЕ. В огляді викладені деякі механізми коронарного захисту ізофлавонами соєвого білка. Вони включають ряд даних щодо нормалізації рівнів вмісту ліпідів та ліпопротеїнів плазми, зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів і підвищення ліпопротеїнів високої щільності. Крім того, підтвердженням фактом є свідчення того, що соєвий білок з ізофлавонами справляє сприятливу дію на судинну резистентність, функціональну активність артеріальних судин, зокрема, у жінок похилого віку, а також — на LDL-окислення та атеросклероз. Ключові слова: соєвий протеїн, ізофлавоны, атеросклероз, кардіоваскулярні захворювання

РЕЗЮМЕ. В обзоре изложены некоторые механизмы коронарной защиты изофлавонами соевого белка. Они включают ряд данных по нормализации уровней содержания липидов и липопротеинов плазмы, снижению холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и повышению липопротеинов высокой плотности. Кроме этого, подтвержденным фактом являются свидетельства того, что соевый белок с изофлавонами оказывает благоприятное действие на сосудистую резистентность, функциональную активность артериальных сосудов, в частности, у женщин пожилого возраста, а также — на LDL-окисление и атеросклероз. Ключевые слова: соевый протеин, изофлавоны, атеросклероз, кардиоваскулярный

SUMMARY. There are many mechanisms by which soy protein with its isoflavones might decrease coronary heart disease are presented in the article. There are the well-recognized improvements in plasma lipid and lipoprotein, lower LDL cholesterol, lower triglycerides and higher HDL cholesterol. There is also evidence that soy protein with isoflavones can have beneficial effects on arterial compliance vascular function in women, LDL oxidation and atherosclerosis. Key words: soy protein, isoflavones, atherosclerosis, cardiovascular diseases.

Диетологи не устают вести многочисленные дискуссии о том, вред или пользу приносят содержащие сою продукты питания. Если кардиологи рекомендуют употреблять сою в пищу в качестве профилактического средства при заболеваниях сердца, то "зеленые" не устают говорить об опасности генномодифицированной сои. Противоречивые сведения о влиянии сои на организм человека [1] заставляют ученых проводить все новые и новые исследования для выяснения механизма ее действия.

Соя.

Соя — представитель семейства бобовых, родной которой является Восточная Азия, известна с третьего тысячелетия до нашей эры. Благодаря высокому содержанию растительного белка (35—39 г/100 г, т.е. больше, чем в других видах бобовых) соя по своему аминокислотному составу не уступает белковым продуктам животного происхождения, т.к. в составе соевого белка обнаружены практически все незаменимые аминокислоты, которые не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей. Кроме того, в сое высокая концентрация солей калия (1607 мг/100 г), кальция (348 мг/100 г), магния (226 мг/100 г), фосфора. Уникальный микроэлементный состав сои; в частности она содержит такой редкий и необходимый организму микроэлемент, как кремний (177 мг/100 г), а также медь (0,5 мг), цинк (2,1 мг), железо (9,6 мг), марганец (2,8 мг). Соя является при-

родным концентратом витамина Е (17,3 мг/100 г), содержит холин (270 мг/100 г), фолатин (200 мкг/100 г) и др. витамины группы В, кератиноиды. Жир (до 17 г/100 г) содержит в большом количестве лецитины (2000 мг/100 г), которые являются компонентами клеточных мембран. Кроме того, важно, что в жирнокислотном составе соевого жира содержится линоленовая жирная кислота, которая относится к классу омега-3 и непосредственно участвует в регуляции антиатеросклеротических механизмов [2, 3].

По данным ООН, количество белка, полученного с одного гектара сои, в три раза выше по сравнению с пшеницей и в полтора раза выше, чем у подсолнечника, который считается самой высокопродуктивной сельскохозяйственной культурой [4]. Соевые белковые продукты не содержат холестерина, что позволяет рекомендовать их больным с нарушениями липидного обмена (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и т.д.). Соевые белки легко усваиваются (86—98% в зависимости от вида продукта), обладают лечебными свойствами также при диабете и аллергии [7].

Наряду с этим установлено следующее [5, 6]: — соевый белок способен эффективно улучшать суммарное качество пищевого белка в рационе при использовании его в сочетании с другими малоценными растительными продуктами из круп, злаковых, овощей;

- соевый белок как источник железа не уступает по своей усвояемости высокоценным белкам животного происхождения и значительно превосходит аналогичные показатели, установленные для других видов растительных белков;
- при переваривании соевые белки, в отличие от белков животного происхождения, не дают пуриновых оснований, которые могут откладываться в суставах и вызывать подагру;
- высокое содержание лецитина в соевом белке способствует снижению уровня холестерина и сахара в крови, очищению стенок кровеносных сосудов от атеросклеротических наслоений, улучшению обменных процессов.

Жиры сои в основном ненасыщенные, что позволяет использовать их в диетах с низким содержанием холестерина. По усвояемости они близки к подсолнечному маслу. Около 80 % масла, применяемого в кулинарии за рубежом, — соевое. Это масло содержат многие виды жиров, которые добавляют в тесто и маргарин, консервированные и замороженные продукты питания [7]. В Украине соевое масло пока еще не нашло такого широкого применения.

Очень богато соевое масло витамином Е, который входит в группу самых активных антиоксидантов. Углеводов в семенах сои 22—25 %, клетчатки — 4,3 %. Семена сои содержат каротин, витамины группы В, К, Е, С. При прорастании семян сои содержание витаминов в них резко возрастает: витамин С — в 16 раз, достигая 96 мг%, увеличивается при этом и количество витамина Е [8].

Соя является очень популярным и широко используемым пищевым продуктом. Из бобов сои изготавливают муку, крупу, молоко, творог, печенье, хлеб, колбасу, конфеты, кофе, шоколад. В последнее время стали появляться такие соевые продукты как соевое масло, сухое соевое молоко, окара (соевый пищевой обогатитель), тофу (соевый сыр), текстурированный соевый белок (сухое соевое мясо) и так далее [1].

Соевые изофлавоны.

В пищевых продуктах растительного происхождения присутствуют нутриенты, обладающие эстрогеноподобным действием. К ним относятся биофлавоноиды сои. Соевые изофлавоны — это биологически активные соединения, проявляющие гормоноподобные эффекты у женщин, а также некоторые другие негормональные реакции. Они могут оказывать антиэстрогенное действие, конкурируя с другими эстрогенами за общие рецепторы [8].

Резкое снижение уровня эстрогенов является главной причиной ускоренного развития атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии в целом у женщин в менопаузе. Не подлежит сомнению, что эстрогены обладают выраженным защитным действием на сердечно-сосудистую систему женщин. В эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов обнаруживается большое количество эстрогеновых рецепторов, что свидетельствует о важной роли этих гормонов в функционировании сосу-

дистой системы. Исследования показывают, что эстрогены препятствуют миграции и пролиферации гладкомышечных клеток в очагах атеросклеротического поражения сосудов, оказывают сосудорасширяющее и антитромботическое действие за счет активации синтеза оксида азота, а также обладают непосредственным гиполипидемическим и гипополипидемическим эффектами [11].

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что высокое содержание фитоэстрогенов в пище препятствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Известен высокий риск развития остеопороза у женщин в менопаузе. Это объясняется возрастным снижением концентрации эстрогенов, которые необходимы для поддержания плотности костной ткани в женском организме. Для решения этой проблемы применяют синтетические препараты женских половых гормонов, которые вызывают различные побочные эффекты и могут оказывать эстрогеноподобное действие (за счет блокады физиологического влияния паратгормона — подавлять активность остеокластов, ответственных за резорбцию костной ткани; стимулировать секрецию кальцитонина, синтез коллагена в костной ткани, активность остеобластов, необходимых для костеобразования). Фитоэстрогены не имеют побочных эффектов в отличие от синтетических эстрогенов [13].

Известно, что самая низкая заболеваемость раком молочной железы отмечена среди женского населения юго-восточной Азии. В настоящее время установлено, что это объясняется высоким уровнем потребления соевых продуктов в странах этого региона. Ответственными за онкопрофилактическое действие продуктов сои оказались изофлавоны — генистеин и даидзеин, а также их метаболиты. Необходимо отметить, что даидзеин обладает выраженными щелочными свойствами, что оказывает благоприятный эффект при многих хронических заболеваниях. Избыток эстрогенов в женском организме, возникающий при нарушениях менструального цикла или в результате приема синтетических эстрогенов, способствует гиперплазии и злокачественному росту железистого эпителия грудных желез. Фитоэстрогены способны блокировать гиперплазию эпителия грудных желез, уменьшая риск развития злокачественных новообразований. Они также блокируют действие фермента жировой ткани — ароматазы, который осуществляет трансформацию андрогенов в эстрогены и особенно активен у больных ожирением, создавая в ткани грудной железы локальные высокие концентрации эстрогенов, что повышает риск развития опухоли [13].

Изофлавоны могут стимулировать синтез в печени специальных белков, связывающих свободные половые гормоны (в том числе эстрогены) в плазме крови. Генистеин имеет тесную связь с противораковым эффектом изофлавонов сои, проявляя антипролиферативную и антиоксидантную активность [14].

Интересно отметить, что положительный эффект изофлавонов сои на симптомы менопаузы определенно существует и является клинически значимым по уменьшению выраженности и частоты приливов. Этот эффект обусловлен тем, что изофлавоны сои угнетают секрецию лютеинизирующего гормона и обладают свойствами агонистов и антагонистов эстрогеновых рецепторов. В настоящее время изучаются возможности использования соевых изофлавонов в качестве альтернативы гормональной заместительной терапии [10].

Обширные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что диета, богатая соевыми изофлавонами, довольно быстро может приводить к снижению уровней холестерина и ЛПНП как у женщин, так и у мужчин. В эксперименте доказано, что при этом существенно снижаются площадь атеросклеротического поражения сосудов у подопытных животных. Фитоэстрогены могут также непосредственно действовать на артериальную стенку и клетки, вовлеченные в атеросклеротический процесс (генистеин угнетает миграцию и пролиферацию тромбоцитов — тормозит процессы атеросклероза) [18]. Наряду с этим соевые фитоэстрогены обладают всеми свойствами биофлавоноидов, проявляя антиагрегационное и выраженное антиоксидантное действие [5, 6].

Антиоксидантные, противовоспалительные и другие свойства соевых изофлавонов при атеросклерозе.

Соевые изофлавоны действуют как антиоксиданты, редуцируя образование oxLDL [15]. Этот процесс происходит в артериальной стенке и приводит к торможению атеросклероза даже без снижения повышенной концентрации LDL в плазме [16, 17], что подтверждает гипотезу о том, что окисление липопротеинов является одним из ранних событий в атерогенезе [18]. Многими авторами отмечена редукция белками сои окислительного потенциала плазмы крови у больных атеросклерозом [19—21]. При этом установлено инициированное соей снижение концентрации диеновых конъюгатов, медь-индуцированного lag-периода и количества гидроперекисей эфира холестерина.

Изофлавоны, обладая структурным с эстрогенами сходством, оказывают выраженный антиоксидантный эффект в надфизиологических концентрациях [15, 22]. Антиоксидантные свойства фитоэстрогенов обусловлены их фенольной структурой молекул, напоминающих 17 β -эстрадиол [23], и способностью специфического фитонутриента — генистеина ингибировать активность тирозинкиназ в редокс-чувствительных реакциях [24]. Фитоэстрогены действуют как синергисты при совместном влиянии (с другими антиоксидантами) на процессы торможения LDL-окисления [15]. Подобно эстрогенам изофлавоны включаются в процесс эстерификации жирных кислот, делая их поверхность более липофильной, а также обеспечи-

вают защиту липидного ядра липопротеиновых частиц при окислении эфиров холестерина липопротеинов низкой плотности [25]. При этом диадзеин проявлял более выраженную антиоксидантную активность по сравнению с генистеином. Показано торможение LDL-окисления *in vitro*, а также — процессов клеточно(моноцит/макрофаг)-медирированной LDL-модификации [16].

Процесс локального воспаления на фоне сопутствующей дислипидемии, как полагают многие авторы, является основным компонентом патогенеза атеросклероза [26]. Присоединение фитоэстрогенов к эстрогеновым рецепторам модулирует иммунный ответ. В частности, генистеин (соевый белок) активно участвует в противовоспалительных реакциях изофлавонов [27, 28], включая торможение экспрессии молекул адгезии [29, 30], генерацию свободных радикалов [31, 32], ингибцию высвобождения факторов хемотаксиса [33], а также — клеточно-медирированного иммунного ответа [34]. Все эти важнейшие механизмы с участием изофлавонов могут редуцировать развитие атеросклероза за счет модуляции одного или одновременно нескольких звеньев воспалительного процесса.

Соевый белок и фитоэстрогены промотируют реакцию сосудистой реактивности в ответ на действие ацетилхолина и способствуют развитию процесса кровотоков-медирированной дилатации. Обе эти реакции являются вторичными в ответ на действие оксида азота, высвобождаемого эндотелием артериальной стенки. Их в качестве конечных точек используют при мониторингировании реакций эндотелиальной дисфункции у человека, учитывая достоверную корреляционную зависимость между коронарной эндотелий-зависимой вазореактивностью к ацетилхолину (на фоне кровотоков-медирированной дилатации *a. brachialis*) и возникновением коронарных событий [35, 36].

В ряде сообщений [37—42], но не во всех исследованиях [43—46] представлены данные, свидетельствующие о том, что соевый белок и изолированные изофлавоны улучшают функцию эндотелия.

Дисфункция эндотелия подверглась заметной редукции в результате NO-зависимых реакций в ответ на действие ацетилхолина. Интересно отметить данные Williams J. и соавт. [47], свидетельствующие о том, что у обезьян с удаленной маткой достигалась 5 % ацетилхолин-индуцированная дилатация коронарных артерий 17 β -эстрадиолом и 12 % дилатации при использовании соевого белка плюс 17 β -эстрадиола, при отсутствии эффектов на монотерапию соевым белком. Это подтвердило предположение о том, что отсутствие критического уровня 17 β -эстрадиола, а также соевого белка не продуцирует вазодилатацию. Это может объяснять неспособность изофлавонов, содержащих сою продуктов, стимулировать вазодилатационную реакцию в некоторых клинических исследованиях у женщин в менопаузальном периоде [48].

В ряде исследований отмечено влияние содержащих сою продуктов и изолированных изофлаво-

нов на другие параметры сердечно-сосудистой системы. В частности — на отсутствие реакции эластичности артериальной стенки сосудов повышенному артериальному давлению. При этом снижение данного соответствия служило фактором риска развития коронарной патологии сердца [49].

Проведенный анализ пульсовой скорости кровотока [55] с целью диагностики эластических свойств стенки аорты продемонстрировал ассоциативную взаимосвязь между потреблением изофлавонов с пищей и снижением скорости пульсовой волны. Teede H. и соавт. [45] сообщили результаты 3-месячных плацебо-контролируемых наблюдений за субъектами в условиях монотерапии (40 г/сутки) соевыми белками (согласно дизайну исследования, включающего 118 г изофлавонов и 40 г казеина). Результаты сравнения групп ("казеиновая" и "соевая") мужчин с нормотонзией и женщин в постменопаузальном периоде выявили достоверное улучшение скорости пульсовой волны на периферии при отсутствии изменений со стороны центрального кровотока и системных реакций артериального русла [45]. Сравнительно недавно [46] были представлены данные другого клинического исследования, в котором у 80 мужчин и женщин монотерапия таблетированным изофлавоном (80 мг/сутки) на протяжении 6 недель достоверно стабилизировала системные реакции артериального кровотока и нормализовала показатели скорости центрального кровотока, не оказывая влияния на периферический и повышенное артериальное давление. Вследствие непродолжительности этих исследований удалось оценить только изменения периферической резистентности, но не представилась возможность осуществить анализ изменений соединительнотканной компоненты артериальной сосудистой стенки.

Отмечено благоприятное влияние соевого белка (изофлавоны в таблетированном виде) на уровень артериального давления (в дозировке 55 мг/сутки) [50]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании [46] с успешно проведенной монотерапией таблетированным изофлавоном (80 мг/сутки, на протяжении 6 недель) артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Более расширенный дозовый дизайн исследований показал, что доза 118 мг/сутки изофлавонов в составе соевых белков достоверно редуцировала как систолическое, так и диастолическое давление (на 3,9 и 2,4 мм рт. ст., соответственно) при сравнении с "казеиновой" группой контроля.

В рандомизированном исследовании получены результаты курсового применения 20 г/сутки соевого белка (содержащего 34 мг фитоэстрогенов), свидетельствующие о достоверном снижении (на 5 мм рт. ст.) диастолического артериального давления у женщин в постменопаузальном периоде [56], при отсутствии эффекта у них после однократового приема фитонутриента. Однако данные эффекты соевых белков и изофлавонов на АД отличаются вариабельностью, что требует проведе-

ния дополнительных исследований.

В 1995 г. Wilcox J. & Blumenthal B. [51] показали, что генистеин способствует редукции тромбоза. Эти данные были получены *in vitro* и характеризовались ингибированием активности тирозинкиназы на фоне тормозящих эффектов на факторы роста, активацию тромбоцитов и на агонист-ассоциированные процессы агрегации тромбоцитов. Аналогичные эффекты были отмечены *in vivo*, когда генистеин эффективно редуцировал локальный микротромбоз, тесно связанный с уязвимостью атеросклеротических бляшек. В то же время отдельные данные [46] свидетельствовали об отсутствии эффекта, наблюдаемого на уровне маркерных молекул, участвующих в инициации тромбоза и фибринолиза у женщин пожилого возраста на фоне проведенной монотерапии изофлавонами соевого белка (40 г/сутки, содержащего 80 мг изофлавонов). Однако внутривенное введение соевого белка в растворе животным (обезьяны), находящимся на атерогенной диете, редуцировало эффекты сосудистой вазоконструкции по сравнению с контролем [53].

В условиях использования специально разработанной модели фотохимическим путем индуцированного тромбоз-ассоциированного повреждения стенки микрососудов у мышей подтверждена возможность торможения тромбогенеза *in vivo* и агрегации тромбоцитов *in vitro* генистеином [54]. Однако для углубленного понимания молекулярных звеньев патофизиологических процессов ингибирования соевыми белками микротромбообразования в области атеросклеротических бляшек требуются дальнейшие исследования.

Заключение.

Отмечено функционирование отдельных механизмов коронарной защиты изофлавонами. Они включают довольно "устоявшиеся" данные по нормализации уровней содержания липидов и липопротеинов плазмы, снижению холестерина липопротеинов низкой плотности и повышению холестерина липопротеинов высокой плотности. Кроме того, подтвержденным фактом являются свидетельства того, что соевые белки с изофлавонами оказывают благоприятное действие на сосудистую резистентность, функциональную активность сосудов артериального русла, в частности у женщин пожилого возраста, а также на LDL-окисление и атеросклероз.

Изофлавоны в виде монотерапии не вызывают достоверных атеропротекторных реакций *in vivo*, однако они улучшают вторичные кардиоваскулярные эффекты на уровне сосудистой стенки. Хотя некоторые особенности атеропротекции, вызванной соей, могли быть объяснены за счет модификации факторов риска, в частности — снижения концентрации LDL в плазме, у большинства индивидов их вклад был довольно незначителен. В этом случае эквивалентом эффективности антиатерогенных влияний сои могут служить ответные реак-

ции сосудистой стенки, уточнение которых требует проведения дополнительных исследований.

Результаты клинических наблюдений показывают, что диеты, содержащие соевый белок, обогащенный фитоэстрогенами, полезнее для здоровья, чем использование одних только добавок изофлавонов при атеросклерозе и сердечно-сосудистых заболеваниях в целом. К сожалению, до

сих пор соя с ее фитоэстрогенами не стала составной частью кардиологической диеты. Тем не менее введение сои в состав пищи может способствовать стратификации частоты возникновения ишемической болезни сердца и оказывать дополнительное полезное действие в отношении многих хронических иммуновоспалительных заболеваний.

ЛІТЕРАТУРА

1. Люльчак Е.А. Споры о сое / Е.А. Люльчак // PBK Daily. — 2008. — № 4. — С. 5—10.
2. Soy isoflavones as safe functional ingredients / W.O. Song, O.K. Chun, I. Hwang [et al.] // J. Med. Food. — 2007. — 10. — P. 571—580.
3. Mota M., Gargavu S., Popa S. [et al]. Soya — the medicine food product // Rom. J. Intern. Med. — 2007. — 45. — P. 113—121.
4. Lockwood B. (Ed.). Nutraceuticals. — London: Pharm. Press, 2007. — 426 p.
5. Jackman K.A. Isoflavones, equol and cardiovascular disease: pharmacological and therapeutic insights / K.A. Jackman, O.L. Woodman, C.G. Sobey // Curr. Med. Chem. — 2007. — 14. — P. 2824—2830.
6. Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease—a molecular perspective / Rimbach G., Boesch-Saadatmandi C., Frank J. [et al.] // Food. Chem. Toxicol. — 2008. — 46. — P. 1308—1319.
7. Xiao C.W. Health effects of soy protein and isoflavones in humans / C.W. Xiao // J. Nutr. — 2008. — 138. — P. 1244—1249.
8. Fermentation as a bio-process to obtain functional soybean flours / R. Fernandez-Orozco, Frias J., R. Munoz [et al.] // J. Agric. Food. Chem. — 2007. — 55. — P. 8972—8979.
9. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms / A.E. Lethaby, J. Brown, J. Marjoribanks [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — 17. — CD001395.
10. de Luis D.A. Effects on health of soy in menopausal women / D.A. de Luis, R. Aller, J. Sagrado // Rev. Clin. Esp. — 2006. — 206. — P. 205—207.
11. Plasma lipid-dependent and -independent effects of dietary soy protein and social status on atherogenesis in premenopausal monkeys: implications for postmenopausal atherosclerosis burden / S.E. Walker, T.C. Register, S.E. Appt [et al.] // Menopause. — 2008. — 15(4). — P. 256—263.
12. Vatanparast H. Does the effect of soy phytoestrogens on bone in postmenopausal women depend on the equol-producing phenotype? / H. Vatanparast, P.D. Chilibeck // Nutr. Rev. — 2007. — 65. — P. 294—299.
13. Rice S. Phytoestrogens oestrogen synthesis and breast cancer / S. Rice, S.A. Whitehead // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 2008. — 108. — P. 186—195.
14. The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk / A. Warri, N.M. Saarinen, S. Makela, L. Hilakivi-Clarke // Br. J. Cancer. — 2008. — 98. — P. 1485—1493.
15. Synergistic inhibition of LDL oxidation by phytoestrogens and ascorbic acid / J. Hwang, A. Sevanian, H.N. Hodis, F. Ursini // Free Radic. Biol. Med. — 2000. — 29. — P. 79—89.
16. The phytoestrogen equol increases nitric oxide availability by inhibiting superoxide production: an antioxidant mechanism for cell-mediated LDL modification / J. Hwang, J. Wang, P. Morazzoni [et al.] // Free Radic. Biol. Med. — 2003. — 34. — P. 1271—1282.
17. Isoflavone aglycone-rich extract without soy protein attenuates atherosclerosis development in cholesterol-fed rabbits / J. Yamakoshi, M.K. Piskula, T. Izumi [et al.] // J. Nutr. — 2000. — 130. — P. 1887—1893.
18. Witztum J.L. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? / J.L. Witztum, D. Steinberg // Trends Cardiovasc. Med. — 2001. — 11. — P. 93—102.
19. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F(2)-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans / H. Wiseman, J.D. O'Reilly, H. Adlercreutz [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — 72(2). — P. 395—400.
20. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance / M.J. Tikkanen, K. Wahala, S. Ojala [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — 95. — P. 3106—3110.
21. Effect of soy protein foods on low-density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity—a controlled crossover trial / D.J. Jenkins, C.W. Kendall, M. Garsetti [et al.] // Metabolism. — 2000. — 49. — P. 537—543.
22. Schwenke D.C. Antioxidants and atherogenesis / D.C. Schwenke // J. Nutr. Biochem. — 1998. — 9. — P. 424—445.
23. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones / M.B. Ruiz-Larrea, A.R. Mohan, G. Paganga [et al.] // Free Radic. Res. — 1997. — 26. — P. 63—70.

24. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases / T. Akiyama, J. Ishida, S. Nakagawa [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1987. — 262. — P. 5592—5595.
25. Lipophilic oestrogen derivatives contained in lipoprotein particles / M.J. Tikkanen, V. Vihma, A. Hockerstedt [et al.] // *Acta Physiol. Scand.* — 2002. — 176. — P. 117—121.
26. Libby P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Nature.* — 2002. — 420. — P. 868—874.
27. Formation of novel bioactive metabolites from the reactions of pro-inflammatory oxidants with polyphenolics / B.J. Boersma, R.P. Patel, N. Botting [et al.] // *Biofactors.* — 2001. — 15. — P. 79—81.
28. Genistein as an anti-inflammatory agent / M. Verdrengh, I.M. Jonsson, R. Holmdahl [et al.] // *Inflamm. Res.* — 2003. — 52. — P. 341—346.
29. Weber C. Involvement of tyrosine phosphorylation in endothelial adhesion molecule induction / C. Weber // *Immunol. Res.* — 1996. — 15. — P. 30—37.
30. Selective inhibition of tumor necrosis factor-induced vascular cell adhesion molecule-1 gene expression by a novel flavonoid. Lack of effect on transcription factor NF-kappa B / J. Wolle, R.R. Hill, E. Ferguson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — 16. — P. 1501—1508.
31. Silica-induced oxygen radical generation in alveolar macrophage / Y. Lim, S.H. Kim, Y.J. Cho [et al.] // *Ind. Health.* — 1997. — 35. — P. 380—387.
32. Nagata M. Synergistic activation of eosinophil superoxide anion generation by VCAM-1 and GM-CSF. Involvement of tyrosine kinase and protein kinase C / M. Nagata, J.B. Sedgwick, W.W. Busse // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1997. — 114 (Suppl. 1). — P. 78—80.
33. Possible roles of protein kinases in neutrophil chemotactic factor production by leucocytes in allergic inflammation in rats / J. Tanabe, M. Watanabe, S. Kondoh [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 1994. — 113. — P. 1480—1486.
34. Dietary soy phytoestrogens and ERalpha signalling modulate interferon gamma production in response to bacterial infection / E.M. Curran, B.M. Judy, L.G. Newton [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2004. — 135. — P. 219—225.
35. Schachinger V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V. Schachinger, M.B. Britten, A.M. Zeiher // *Circulation.* — 2000. — 101. — P. 1899—1906.
36. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / J.A. Suwaidi, S. Hamasaki, S.T. Higano [et al.] // *Circulation.* — 2000. — 101. — P. 948—954.
37. Isolated soy protein improves endothelial function in postmenopausal hypercholesterolemic women / A.M. Cuevas, V.L. Iribarra, O.A. Castillo [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2003. — 57. — P. 889—894.
38. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques / E.K. Honore, J.K. Williams, M.S. Anthony, T.B. Clarkson // *Fertil. Steril.* — 1997. — 67. — P. 148—154.
39. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women / F. Squadrito, D. Altavilla, N. Morabito [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2002. — 163(2). — P. 339—347.
40. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study / F. Squadrito, D. Altavilla, A. Crisafulli [et al.] // *Am. J. Med.* — 2003. — 114(6). — P. 470—476.
41. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17beta-estradiol / H.A. Walker, T.S. Dean, T.A. Sanders [et al.] // *Circulation.* — 2001. — 103. — P. 258—262.
42. Soy protein diet significantly improves endothelial function and lipid parameters / A. Yildirim, S.L. Tokgozoglul, T. Oduncu [et al.] // *Clin. Cardiol.* — 2001. — 24. — P. 711—716.
43. Isoflavone supplementation and endothelial function in menopausal women / G. Hale, M. Paul-Labrador, J.H. Dwyer, C.N. Merz // *Clin. Endocrinol.* — 200. — 56. — P. 693—701.
44. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women / P.J. Nestel, S. Pomeroy, S. Kay [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84. — P. 895—898.
45. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women / H.J. Teede, F.S. Dalais, D. Kotsopoulos [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 3053—3060.
46. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women / H.J. Teede, B.P. McGrath, L. DeSilva [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — 23. — P. 1066—1071.

47. Williams J.K. Interactive effects of soy protein and estradiol on coronary artery reactivity in atherosclerotic, ovariectomized monkeys / J.K. Williams, M.S. Anthony, D.M. Herrington // *Menopause*. —2001. —8. — P. 307—313.
48. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women / L.A. Simons, M. von Konigsmark, J. Simons, D.S. Celermajer // *Am. J. Cardiol.* —2000. —85. — P. 1297—1301.
49. Kingwell B.A. Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk / B.A. Kingwell, C.D. Gatzka // *J. Hypertens.* —2002. —20. —P. 2337—2340.
50. Effects of isoflavonoids on blood pressure in subjects with high-normal ambulatory blood pressure levels: a randomized controlled trial / J.M. Hodgson, I.B. Puddey, L.J. Beilin [et al.] // *Am. J. Hypertens.* —1999. —12. —P. 47—53.
51. Wilcox J.N. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins / J.N. Wilcox, B.F. Blumenthal // *J. Nutr.* —1995. —125. —P. 631—638.
52. Soy protein intake by perimenopausal women does not affect circulating lipids and lipoproteins or coagulation and fibrinolytic factors / S.B. Dent, C.T. Peterson, L.D. Brace [et al.] // *J. Nutr.* —2001. —131. —P. 2280—2287.
53. Williams J.K. Dietary soy isoflavones inhibit in-vivo constrictor responses of coronary arteries to collagen-induced platelet activation / J.K. Williams, T.B. Clarkson // *Coron. Artery. Dis.* —1998. —9. —P. 759—764.
54. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation / K. Kondo, Y. Suzuki, Y. Ikeda, K. Umemura // *Eur. J. Pharmacol.* —2002. —455. — P. 53—57.
55. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women / Y.T. van der Schouw, A. Pijpe, C.E. Lebrun [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* —2002. —22. — P. 1316—1322.
56. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women / S. Washburn, G.L. Burke, T. Morgan, M. Anthony // *Menopause*. —1999. —6. — P. 7—13.