

ФИТОЭСТРОГЕНЫ СОИ И ИХ АНТИАНДРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ (Обзор литературы)

Н.Р. Шепельская, доктор мед. наук,
М.Г. Проданчук, доктор мед. наук, профессор, член-корр. АМН Украины
Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины, Киев

Резюме. Представлен обзор данных литературы, посвященной проблеме антиандрогенного действия содержащихся в соевых бобах основных изофлавоноидов. Рассматриваются некоторые аспекты механизма их токсического действия.

Ключевые слова: соя, изофлавоноиды, фитоэстрогены, репродуктивная система.

Резюме. Представлено огляд даних літератури, присвяченої проблемі антиандрогенної дії основних ізофлавоноїдів, що містяться в соєвих бобах. Розглядаються деякі аспекти механізму їхньої токсичної дії.

Ключові слова: соя, ізофлавоноїди, фітоестрогени, репродуктивна система.

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

Key words: soy, isoflavones, fitoestrogens, system of reproduction.

В настоящее время, особенно в последние 10 лет, в мире происходит соевый бум. Производство соевых бобов и объемы их переработки растут в геометрической прогрессии, бурно развиваются биотехнологии [1–2]. Столь большой интерес к данной культуре обусловлен в первую очередь уникальностью химического состава семян сои, содержащих в своем составе пищевые белки, а также доступностью и относительной дешевизной сырья [3]. Соевые белки обладают рядом функциональных характеристик, обеспечивающих хорошие потребительские свойства продукции. В Украине в связи с упадком животноводства также возрос интерес к растительным белкам, и в частности к сое, которая по содержанию протеина значительно превосходит все другие бобовые культуры [4–6].

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

Данный эффект обусловлен содержанием в них сои изофлавоноидов, нестероидных эстрогеноподобных соединений, так называемых фитоэстрогенов, обладающих биологической активностью, подобной женскому половому гормону эстрогену, и оказывающих фитоэстрогенное воздействие на млекопитающих. Фитоэстрогены содержатся во всех продуктах переработки сои — соевых кон-

центратах, изолятах, соевой муке, а также соевых продуктах, произведенных на их основе, как например, в тофу, соевом молоке, сыре, соевых мясных суррогатах, детском питании, и так далее. Наиболее значимые, основные изофлавоноиды сои, генистеин, даидзеин и глицитеин, существуют в формах как глюкозидных конъюгатов, содержащих молекулу глюкозы (глюкозиды генистин, даидзин, глицитин), так и в виде свободных от глюкозы молекул (агликоны). Эстрогенной активностью обладают именно агликоны [7–9]. Глюкозидные формы изофлавоноидов трансформируются в свободные молекулы в процессе ферментативной переработки нативной сои [10–12]. Общее содержание изофлавоноидов в необработанных зрелых бобах сои могут варьировать в весьма значительных пределах — от 18 до 562 мг/100 г [13], в среднем эта величина составляет 149 мг/100 г [14]. Основными факторами, влияющими на изменчивость количественного содержания изофлавоноидов, служат различия в культивации и степени урожайности культуры. При этом различные сорта сои по содержанию изофлавоноидов могут отличаться в 2–3 раза при одинаковых условиях выращивания [15]. Комплекс других факторов, влияющих на уровень содержания изофлавоноидов в бобах сои, включает такие, как географические особенности региона возделывания, дата посева, температура воздуха и даже уровень углекислого газа [15–16]. По данным Министерства сельского хозяйства США (USDA — US Department of Agriculture), содержание изофла-

воноидов в продуктах переработки сои может составлять от 14 мг/100 г (в сосисках) до 178 мг/100 г (в соевой муке), в соевом йогурте среднее общее количество изофлавоноидов составляет 33 мг/100 г, в соевом беконе — 118 мг/100 г, в соевом сыре — 18 мг/100 г, в тофу — 23 мг/100 г [14], в некоторых образцах детского питания для грудных детей — содержание изофлавоноидов достигает 34,6 мг/100 г [17].

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

Уже давно внимание исследователей привлекли вопросы влияния фитоэстрогенов, сои и соевых изофлавоноидов на репродуктивную функцию и процессы развития млекопитающих. Более полувека тому назад была обнаружена отчетливая связь между значительным снижением количества сперматозоидов у травоядных животных и птиц и употреблением ими в пищу растений, богатых фитоэстрогенами [18–21]. За прошедшие десятилетия проведено большое количество исследований, свидетельствующих о репродуктивной токсичности фитоэстрогенов сои. Так, еще в 1956 году была опубликована работа Matrone G. и соавт. [22], в которой было показано, что генистин, выделенный из соевой муки и потребляемый с кормом самцами мышей в дозах 9–18–36–72 мг/день в течение 6-ти недель, вызывает повышенную смертность, выраженное снижение массы тела животных, значительное снижение массы семенников и угнетение сперматогенеза. Введение в этом же эксперименте самцам мышей других групп, эквивалентных по эстрогенной активности доз диэтилstilбестрола (9 мг генистина = 0,04 мкг диэтилstilбестрола), вызвало значительно меньшие изменения изучавшихся показателей. По заключению авторов, «Сравнение полученных результатов свидетельствует о том, что физиологическое действие генистина отличается от такового диэтилstilбестрола», что в конечном итоге заставило авторов предположить, что обнаруженные токсические «эффекты связаны преимущественно не с эстрогенной активностью генистина». Данное предположение было в дальнейшем подтверждено многочисленными исследованиями, которые показали, что, помимо эстрогенной активности, генистеин и другие изофлавоноиды обладают также способностью ингибировать ароматазу, тирозинкиназу и топоизомеразу, нарушая таким образом контроль за развитием клеточных циклов, в том числе и в процессе сперматогенеза [23–26]. В работе Nicklas R.B. и соавт.

было установлено, что генистеин, будучи ингибитором протеинкиназ, нарушает процессы разделения хромосом в сперматоцитах на стадии мейоза [27]. Исследования, проведенные Магее А.С. [28] в эксперименте на самцах крыс, также показали, что скормливание генистина и генистеина с кормом в концентрациях 0,5% приводит к значительному снижению прироста массы тела и снижению массы почек и селезенки экспериментальных животных. В работе Cassanova N. [29] проводилось сравнительное изучение воздействия на самцов крыс в неонатальном периоде «слабых» ксеноэстрогенов и их влияние на сперматогенез в пубертатном периоде, размер testis и плодовитость в зрелом возрасте. Было установлено, что генистеин статистически достоверно снижает максимальный уровень сперматогенеза в пубертатном периоде онтогенеза и приводит к уменьшению размера семенников. По заключению автора, «наличие сои или генистеина в рационе приводит к достоверным, возникающим в короткие сроки (пубертатный сперматогенез) и отдаленным (масса тела, размер семенников, уровень фолликулостимулирующего гормона) эффектам у самцов».

Наряду с негативным влиянием изофлавоноидов на сперматогенез обнаружено также их повреждающее воздействие на механизмы контроля нормального развития и роста простаты [30]. По мнению ряда авторов, фитоэстрогены играют роль предрасполагающего фактора в развитии заболеваний простаты. Воздействуя в период развития ткани железы (критический период), они могут инициировать изменения клеток простаты, которые в дальнейшем будут «эстроген-чувствительными» и с большей готовностью будут реагировать на воздействие эстрогенов, чем на нормальные контролирующие механизмы роста простаты, что, в конечном итоге, будет провоцировать развитие гиперплазии или неоплазии. Известно также, что изофлавоноиды даидзеин и генистеин избирательно ингибируют гамма-изоферменты млекопитающих, в частности алкогольдегидрогеназу (АДГ) и 3{бета}-гидроксистероид дегидрогеназу, участвующие в метаболизме 3{бета}-гидроксистероида. Таким образом, изофлавоноиды могут проявлять биологический эффект, модулируя активность ферментов, участвующих в метаболизме стероидных гормонов, в первую очередь тестостерона [31–32]. В последнее время возникло несколько теорий, объясняющих механизм влияния фитоэстрогенов на уровень половых гормонов. Так, предполагается, что изофлавоноиды могут изменять уровень циркуляции эстрогена и тестостерона, воздействуя на глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), особый белок плазмы крови, участвующий в связывании и транспорте половых гормонов и ограничивающий свободную

концентрацию гормонов, доступных для захвата клетками и выполнения биологического эффекта [33]. В соответствии с одной из теорий, изофлавоноиды могут ингибировать связывание эстрогенов или андрогенов с ГСПГ, увеличивая таким образом уровень свободно циркулирующих гормонов. По другой теории изофлавоноиды могут увеличивать синтез ГСПГ, что приводит к снижению уровня свободно циркулирующих гормонов [34]. Результаты исследований, посвященных связыванию фитоэстрогенов с ГСПГ, также носят противоречивый характер. Исследования *in vitro* демонстрируют, что генистеин в концентрации $> 5 \mu\text{M}$ ($< 135 \mu\text{g/l}$) увеличивает синтез ГСПГ. В то же время результаты воздействия изофлавоноидов на синтез ГСПГ, полученные в различных исследованиях на людях, получавших фитоэстрогены, не всегда совпадают с результатами исследований *in vitro*. Balk и соавт. [35], проанализировавшие данные 5 исследований по измерению у здоровых мужчин уровня тестостерона после потребления соевого белка, отмечают противоречивость полученных результатов. В итоге было сделано заключение о недостаточности качественных и адекватных исследованиях.

Однако, несмотря на неоднозначность некоторых исследований, имеются сообщения, заслуживающие внимания. Так, Habito R.S. и соавт. [36] предприняли попытку оценить влияние замены мясного протеина в рационе соевым продуктом тофу на концентрацию в крови тестостерона, дигидротестостерона, андростанедиола глюкоконидида, эстрадиола, ГСПГ и индекс свободного андрогена (концентрация общего тестостерона/концентрация ГСПГ $\times 100$). В исследованиях участвовали 22 здоровых взрослых мужчины 35–62 лет. Использовались два изокалорийных рациона, отличающиеся только источником белка, одна из которых включала ежедневное употребление 150 г постного мяса, а другая — 290 г тофу. Продолжительность каждой из диет была 4 недели с двухнедельным перерывом между ними. Было зарегистрировано достоверное повышение экскреции с мочой генистеина и даидзеина ($P < 0,001$), увеличение уровня ГСПГ ($P < 0,01$) и снижение соотношения тестостерон/эстрадиол ($P < 0,049$) после употребления соевой диеты. Авторы пришли к заключению, что замена мясного белка на соевый протеин может оказывать слабо выраженный эффект на биологически активные половые гормоны, который повышает риск развития рака простаты. Whitten, P. L. и Patisaul, H. B. [37] проанализировали данные исследований биологических эффектов и уровней воздействия на людях и на животных с целью идентификации областей изучения, в которых можно провести прямое межвидовое сравнение. Данные *in vivo* показывают, что фитоэстрогены оказывают широ-

кий спектр биологических эффектов в дозах, сопоставимых с «нормальной диетой у человека». Дозы, проявляющие активность у человека (0,4–10 мг/кг массы тела в день), ниже доз, обычно оказывающих эффекты у животных (10–100 мг/кг массы тела в день). Однако результаты оценки биодоступности и пиковых уровней фитоэстрогенов в плазме у грызунов и человека одинаковы. Стероидогенез и гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось представляются важной областью действия фитоэстрогенов. По мнению авторов, схожесть эффективных и неэффективных доз иллюстрируют необходимость дальнейших исследований зависимостей «доза-ответ» и изучения большого количества показателей в процессе оценки действия фитоэстрогенов.

В отличие от результатов наблюдений на людях результаты экспериментальных исследований достаточно однозначны и свидетельствуют об отрицательном влиянии фитоэстрогенов на мужскую репродуктивную систему. Shibayama T. и соавт. [38] исследовали отдаленные эффекты эстрогенного влияния генистеина на репродуктивную систему самцов мышей. Новорожденные самцы мышей линии ICR подвергались воздействию генистеина (10, 100 и 1000 микрограмм на мышью) в течение 5 дней. В качестве позитивного контроля был использован диэтилstilбестрол (0,5–50 микрограмм на мышью). У мышей, получавших генистеин, исследовали массу семенников, количество и подвижность сперматозоидов, а также уровень экспрессии мессенджер РНК эстрогенного рецептора (ЭР-альфа) и андрогенного рецептора (АР) в семенниках через 4, 8 и 12 недель после рождения. Результаты исследований показали, что генистеин не оказал вредного эффекта на массу семенников, количество и подвижность сперматозоидов. Однако у мышей, подвергавшихся воздействию генистеина, уровень экспрессии мессенджер РНК ЭР-альфа и АР снижался на 8 неделе. Это снижение было обнаружено и на 12 неделе у самцов, получавших 10 микрограмм фитоэстрогена. Авторы пришли к заключению, что деструкция экспрессии генов сохраняется в течение длительного времени после введения генистеина, даже при отсутствии явных признаков репродуктивной токсичности, обычно используемых в токсикологических экспериментах. По мнению авторов, неонатальное воздействие «слабого» эстрогенного соединения (генистеина) поражает мужские репродуктивные органы на молекулярном уровне в зрелом возрасте.

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о способности фитоэстрогенов оказывать влияние на секс-диморфные участки мозга, ответственные за половую дифференцировку мозга [39–40]. Lephart E.D. и соавт. [41], использовали в экспериментах на кормящих кры-

сах Long-Evans в лактационном периоде рационы с высоким и низким содержанием даидзеина, генистеина и эквола, выделенных из сои. По достижении половой зрелости крысят у них исследовали ряд показателей. Было обнаружено, что при употреблении кормящими самками рациона, содержащего фитоэстрогены, у потомства (самцов) статистически значимо снижалась масса тела и простаты и значительно изменялась структура секс-диморфных участков мозга.

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

В марте 2008 года в США был опубликован отчет по изучению репродуктивной токсичности генистеина на нескольких поколениях крыс Sprague-Dawley [42]. Исследования были проведены в рамках Национальной Токсикологической Программы США.

Репродуктивная токсичность генистеина изучена в тест-системе 5-ти поколений животных при скормливании тестируемого соединения с кормом в концентрациях 5,0; 100,0; 500,0 ppm (0,3; 7,0; 35,0 мг/кг массы тела, соответственно). Первое и второе поколения крыс (F1, F2) подвергались непрерывному воздействию фитоэстрогена, начиная с момента зачатия и на протяжении всей жизни в пределах эксперимента. Воздействие на третье поколение (F3) осуществлялось только в период эмбриогенеза и грудного вскармливания (крысята получали препарат с молоком самок). И четвертое и пятое поколения (F4, F5) не подвергались прямому воздействию изофлавоноида для того, чтобы проследить, проявятся ли какие-либо эффекты, ранее наблюдаемые у предыдущих поколений. Основные показатели, регистрируемые у каждого поколения, включали массу тела, развитие репродуктивных органов и количество плодов в помете при каждом спаривании. Остановливаясь лишь на результатах воздействия на самцов и не касаясь эффектов, полученных у самок, можно отметить следующее. Генистеин оказал отрицательное влияние на самцов во всех испытанных дозах. У крысят самцов F1 поколения в лактационном периоде снижалась масса тела при воздействии всех изучав-

шихся доз. У всех остальных поколений этот показатель изменялся при воздействии максимальной дозы. При воздействии 500 ppm генистеина статистически достоверное уменьшение аногенитального расстояния (феминизирующий эффект) было обнаружено у самцов F1 поколения. У животных этой группы (500 ppm), подвергавшихся непрерывному воздействию препарата (F1, F2), снижалась плодовитость, что проявилось уменьшением размера пометов F1 и F3 поколений. И хотя в тест-системе нескольких поколений животных вычленивать вклад самцов и самок в данный репродуктивный эффект не представляется возможным, нарушение плодовитости самцов является более, чем вероятным. При непрерывном воздействии генистеина (F1, F2) в концентрациях 500 и 100 ppm зафиксировано достоверное увеличение случаев гиперплазии молочных желез и кальцинирования почечных протоков у самцов в возрасте 20 недель. Несколько более слабый эффект на молочную железу был обнаружен также при воздействии 500 ppm генистеина на F0 и F3 поколения самцов. Достоверная задержка сроков полового созревания была обнаружена у самцов F3 поколения в группе животных, получавших максимальную дозу препарата. Особого внимания заслуживает эффект, обнаруженный у животных 5-го поколения. При отсутствии прямого воздействия генистеина во всех подопытных группах (5–100–500 ppm) зарегистрировано снижение массы тела у новорожденных крысят F5 генерации. Учитывая тот факт, что снижение массы тела является практически маркером воздействия генистеина в экспериментальных исследованиях, можно сделать заключение, что в данном эксперименте недействующая доза изученного соединения не достигнута.

В заключение следует отметить, что рассматривать репродуктивную токсичность фитоэстрогенов сои необходимо в контексте глобальной проблемы токсического действия ксеноэстрогенов различной природы и наблюдающейся в последние десятилетия феминизации животного мира. Около 20 лет назад сформулировано понятие эндокринных деструкторов, согласно которому это — «агенты, вмешивающиеся в продукцию, хранение, высвобождение, транспорт, связывание, действие или элиминацию природных циркулирующих в крови гормонов, ответственных за поддержание гомеостаза и регулировку половой дифференциации». В настоящее время считается установленным, что в результате воздействия эндокринных деструкторов ксеноэстрогенов возникают такие нарушения: уменьшение количества сперматозоидов, снижение фертильности, аномалии развития репродуктивной системы, изменения репродуктивной функции, увеличение случаев рака груди, яичников, шейки матки, простаты и семенников, иммунологические расстройства,

неврологические эффекты [43, 44]. Прогрессирующая феминизация животного мира в природных условиях, значительное падение репродуктивной способности, а также рост патологии репродуктивной системы у мужчин за последние 50 лет [45] являются тревожной тенденцией, определенный вклад в которую вносят и фитоэстрогены сои.

ЛІТЕРАТУРА

- Захарченко Н. Боб в помощь. Изделия из сои, настоящее и будущее / Н. Захарченко // Мясной бизнес. –2005. –№11 (40). –С. 24–25.
- Захарченко Н. Фокусировка на сое / Н. Захарченко // Мясной бизнес. –2005. –№11 (40). –С. 26–27.
- Шубина Г. Мировой рынок сои и продуктов переработки// Мясной бизнес. –2008. –№7 (69). –С. 32–36.
- Шубина Г. Рынок сои и продуктов ее переработки в Украине / Г. Шубина // Мясной бизнес. –2008. –№8 (70). –С. 28–30.
- Осипенко Е. Перспективный боб / Е. Осипенко // Продукты и ингредиенты. –2007. –№7 (38). –С. 14–16.
- Кушнир Ю. Почти мясо / Ю. Кушнир // Мясной бизнес. –2005. –№11 (40). –С. 44–49.
- Soy processing affects metabolism and disposition of dietary isoflavones in ovariectomized BALB/c mice / C.D. Allred, N.C. Twaddle, K.F. Allred [et al.] // Journal of Agriculture and Food Chemistry. –2005. –№53. –P. 8542–8550.
- Plasma profiling of intact isoflavone metabolites by high-performance liquid chromatography and mass spectrometric identification of flavone glycosides daidzin and genistin in human plasma after administration of kinako / K. Hosoda, T. Furuta, A. Yokokawa [et al.] // Drug Metabolism and Disposition. –2008. –№36. –P. 1485–1495.
- Bioavailability of genistein and its glycoside genistin as measured in the portal vein of freely moving unanesthetized rats / A. Steensma, M.A. Faassen-Peters, H.P. Noteborn [et al.] // Journal of Agriculture and Food Chemistry. –2006. –№ 54. –P. 8006–8012.
- UK-Committee-on-Toxicity (2003). Phytoestrogens and health. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/phytoreport0503>. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, London, UK.
- Safety assessment and potential health benefits of food components based on selected scientific criteria. ILSI North America Technical Committee on Food Components for Health Promotion // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. –ILSI 1999. –№ 39. –P. 203–316.
- Neither background diet nor type of soy food affects short-term isoflavone bioavailability in women / X. Xu, H. Wang, P.A. Murphy [et al.] // The Journal of Nutrition. –2000. –№ 130. –P. 798–801.
- Analytical and compositional aspects of isoflavones in food and their biological effects / A. Mortensen, S.E. Kulling, H. Schwartz [et al.] // Molecular Nutrition & Food Research. –2009. –V.53. –Issue S2. –P. S266–S309.
- Update of the USDA's database for the isoflavone content in selected foods / S.A. Bhagwat, D.B. Haytowitz, J.M. Holden. American Institute of Cancer Research (AICR). Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: Global Perspective: A Launch Conference, November 6–7, 2008, Washington, D.C. –2008.
- UK-Committee-on-Toxicity. Phytoestrogens and health. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, London, UK. –2003 <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/phytoreport0503>.
- Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life / K.D. Setchell, L. Zimmer-Nechemias, J. Cai [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. –1998. –V. 68. –P. 1453S–1461S.
- Influence of soya-based infant formula consumption on isoflavone and gut microflora metabolite concentrations in urine and on faecal microflora composition and metabolic activity in infants and children / L. Hoey, I.R. Rowland, A.S. Lloyd [et al.] // British Journal of Nutrition. –2004. –№ 91. –P. 607–616.
- Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. / N.R. Farnsworth, A.S. Bingel, G.A. Cordell [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. –1975; № 64. –P. 535–598.
- Safety and Efficacy of Black Cohosh (Cimicifuga Racemosa) During Pregnancy and Lactation / J.J. Dugoua, D. Seely, D. Perri [et al.] // The Canadian Journal of Clinical Pharmacology. –2006. –Vol. 13. –№ 3. –P. 257–261.
- Phytoestrogens: Adverse Effects on Reproduction in California Quail / A.S. Leopold, M. Erwin, J. Oh [et al.] // Science. –1976. –Jan. 9; 191 (4222). –P. 98–100.
- Sonnenschein C. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists / C. Sonnenschein, A.M. Soto // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. –V. 65, Issues 1–6, April–June 1998, P. 143–150.
- Effect of Genistin on Growth and Development of the Male Mouse / G. Matrone, W.W.G. Smart, M.W. Carter [et al.] // Journal of Nutrition. –1956. –V. 59. –№ 2. –P. 235–241.
- Rice S. Phytoestrogens and their low dose combinations inhibit mRNA expression and activity of aro-

- matase in human granulosa-luteal cells / S. Rice, H.D. Mason, S.A. Whitehead // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. –2006. –Vol. 101, № 4–5, P. 216–225.
24. Lopez-Lazaro M. Cells lacking DNA topoisomerase II beta are resistant to genistein / M. Lopez-Lazaro, E. Willmore, C.A. Austin // *Journal of Natural Products*. –2007. –№70. –P. 763–767.
 25. Constantinou A. Genistein as an inducer of tumor cell differentiation: possible mechanisms of action / A. Constantinou, E. Huberman // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. –1995. –P. 109–115.
 26. The molecular basis of genistein-induced mitotic arrest and exit of self-renewal in embryonal carcinoma and primary cancer cell lines / C.R. Regenbrecht, M. Jung, H. Lehrach [et al.] // *BMC Medical Genomics*. –2008. –№ 1. –49.
 27. Nicklas R.B. Odd chromosome movement and inaccurate chromosome distribution in mitosis and meiosis after treatment with protein kinase inhibitors / R.B. Nicklas, L.E. Krawitz, S.C. Ward // *Journal of Cell Science*. –Vol. 104, Issue 4. –P. 961–973.
 28. Magee A.C. Biological Responses of Young Rats Fed Diets Contain Genistin or Genistein / A.C. Magee // *The Journal of Nutrition*. –1963. –№ 80. –P. 151–160.
 29. Cassanova N. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels / N. Cassanova // *Endocrinology*. –2000. –V. 141 №10. –P. 3898–3907.
 30. Developmental estrogenization and prostatic neoplasia / R. Santti, S. Mäkelä, L. Pykkö [et al.] // *The Prostate*. –1994. –Vol. 24, Issue 2. –P. 67–78.
 31. Keung W.M. Dietary estrogenic isoflavones are potent inhibitors of B-hydroxysteroid dehydrogenase of P testosterone / W.M. Keung // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. –1995. –V. 215. –№ 3. –P. 1137–1144.
 32. Phytoestrogens: Potential Endocrine Disruptors in Males / R. Santti, S. Makela, L. Strauss [et al.] // *Toxicology and Industrial Health*. –1998. –№14. –P. 223–237.
 33. UK-Committee-on-Toxicity. Phytoestrogens and health. London, UK: Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment; 2003.
 34. NTP-CERHR Expert Panel Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Genistein. April 2006.
 35. Effects of Soy on Health Outcomes / E. Balk, M. Chung, P. Chew [et al.] // *Evidence Report/Technology Assessment No. 126*. (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0022.) Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Publication No. 05-E024-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August 2005.
 36. Effects of replacing meat with soyabean in the diet on sex hormone concentrations in healthy adult males / R.S. Habito, J. Montalto, E. Leslie [et al.] // *British Journal of Nutrition*. –2000. –V. 84. –№ 4. –P. 557–563.
 37. Whitten P.L., Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action / P.L. Whitten, H.B. Patisaul // *Environmental Health Perspective*. –2001. –V. 109, Suppl 1. –P. 5–20.
 38. Neonatal Exposure to Genistein Reduces Expression of Estrogen Receptor Alpha and Androgen Receptor in Testes of Adult Mice / T. Shibayama, H. Fukata, K. Sakurai [et al.] // *Endocrine Journal*. –2001. –V. 48. –№ 6. –P. 655–663.
 39. Whitten P.L. Neurobehavioral actions of coumestrol and related isoflavonoids in rodents / P.L. Whitten, H.B. Patisaul, L.J. Young // *Neurotoxicology and Teratology*. –2002. –V. 24. –№1. –P. 47–54.
 40. Increased Volume of the Calbindin D28k-Labeled Sexually Dimorphic Hypothalamus in Genistein and Nonylphenol-Treated Male Rats / A.C. Scallet, R.L. Divine, R.R. Newbold [et al.] // *Toxicological Sciences*. –2004. –V. 82. –№ 2. –P. 570–576.
 41. Lephart E.D. Dietary soy phytoestrogen effects on brain structure and aromatase in Long-Evans rats / E.D. Lephart, H. Adlercreutz, T.D. Lund // *NeuroReport*. –2001. –V. 12. –Issue 16. –P. 3451–3455.
 42. NTP Technical Report on the Multigenerational Reproductive Toxicology Study of Genistein (CAS NO. 446-72-0) in Sprague-Dawley Rats (Feed Study). March 2008. NIH Publication No. 08-4477. P. 268.
 43. Johnson M.D. Endocrine disruption hypothesis / M.D. Johnson // *Сучасні наукові підходи до реєстрації пестицидів. Матеріали науково-практичних семінарів. USAID-USEPA-UNDP Ukraine Pest and Pesticide Management Project*. –К.: ЗАТ “ДКТ”. –К. –1998. –С. 116–126.
 44. US EPA. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7506C). Potential of chemicals to affect the endocrine system. –1996. –P. 1–13.
 45. Никитин А.И., Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система / А.И. Никитин, В.С. Корсак // *Проблемы репродукции*. –2002. –№ 2. –С. 5–15.

Надійшла до редакції 11.06.2010 р.