

ФІТОЕСТРОГЕНИ: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ В ОНКОЛОГІЧНОМУ КОНТЕКСТІ



Зотов
Олексій Сергійович

*к. мед. н.,
доцент кафедри онкології
03053, Україна, м. Київ
вул. Курська, 8, кв. 27
тел.: (044) 450-82-32
e-mail: doctor.zotov@yandex.ua*

О.С. Зотов, О.В. Поступаленко, Р.І. Верещако

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
м. Київ*

Раціон людства в різних куточках земної кулі відрізняється не лише кількісно, а й якісно. За даними численних епідеміологічних досліджень, захворюваність на рак молочної залози (РМЗ), рак простати (РП), колоректальний рак (КРР) значно нижче у країнах з історично високим вживанням фітоестрогенів [2, 44, 98].

Соя містить понад 100 фітоестрогенів і є чи не основним їх джерелом надходження в організм людини, особливо в країнах Азії. Похідні сої є популярною харчовою добавкою завдяки відсутності холестеролу, високому вмісту рослинних білків у комплексі з карбогідратами та ненасиченими жирами, високому вмісту волокон, відсутності лактози [69].

У 1999 р. Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (USFDA) було підтверджено ефективність щоденного вживання сої щодо зменшення ризику ішемічної хвороби серця [27]. Цей результат дав поштовх для поширення соєвмісної продукції, розширення її асортименту. Понад 2700 найменувань соєвмісної продукції з'явилися на ринку США протягом 2000–2007 рр. Рівні продажів соєвмісних продуктів зросли з 300 млн дол. у 1992 р. до понад 4 млрд дол. у 2008 р. [85].

Окрім таких добре відомих соєвих продуктів, як соєве молоко, тофу, темпе, соя міститься у більш ніж 60% оброблених харчових продуктів [90]. Виділяють дві основні форми соєвих добавок, що відрізняються за масовою часткою соєвого білку: текстурований соєвий білок (50–70%) та соєвий ізолят (90%). Перший використовується як замісник м'яса в хот-догах, гамбургерах, сосисках тощо. Дру-

гий – для збагачення енергетичних батончиків, спортивних напоїв, дитячого харчування, злаковмісних продуктів харчування, імітованих молочних продуктів, морозива, сиру, пончиків.

Фітоестрогени як харчові добавки сьогодні є доступними для широких верств населення та активно пропагуються як «природні ліки». Концентрація біологічно активних речовин в них значно перевищує таку в соєвмісних продуктах [73]. Результати клінічних та експериментальних досліджень не дають чіткої відповіді стосовно корисного чи, принаймні, безпечного впливу фітоестрогенів на організм людини. Зростання споживання фітоестрогенів у раціоні сучасної людини визначає потребу в критичній оцінці їх потенційного впливу на здоров'я, як корисного, так і шкідливого.

Термінологія та класифікація

Фітоестрогени (ФЕ) – поліфенольні нестероїдні сполуки рослинного походження, які структурно та/або функціонально подібні до естрогенів ссавців і їх активних метаболітів [68]. ФЕ відносяться до слабких естрогенів, їх активність у 100–1000 разів менша за 17 β -естрадіол (E2) [59]. У жінок із середнім споживанням сої концентрація ФЕ плазми крові в 1000 разів перевищує концентрацію ендogenous естрогену в жінок репродуктивного віку з низьким її споживанням [88]. Лактони резорцилової кислоти, що продукуються пліснявими грибами та мають естрогенну активність, віднесені в окрему групу мікоестрогенів [68].

Класифікація фітоестрогенів

1. *Ізофлавоони* (даїдзеїн, даїдзин, формонетин, геністеїн, геністин, біоханін А).
2. *Флавоони* (хризин, норвогонін, байкалеїн,

апігенін).

3. *Флавоноли* (кверцетин, кемпферол, мірицетин, галангін).

4. *Флаванони* (піноцембрин, нарінгенін, таксифолін).

5. *Куместани* (куместрол, 4'-метоксикуместрол).

6. *Лігнани* (ентеродіол, секойзоларицирезинол, ентолактон, матерезинол).

7. *Стілбени* (ресвератрол, птеростилбен).

Джерела надходження та механізм дії фітоестрогенів

Найбільша увага дослідників присвячена вивченню сої та її компонентів, особливо ізофлавонів, як основних представників ФЕ соєвого походження, на організм людини. Деякі ФЕ мають біологічну активність у природному вигляді, інші – потребують додаткових біохімічних перетворень до вживання або безпосередньо в організмі людини.

Розрізняють наступні механізми дії ФЕ на організм людини:

1) естрогенна:

– стимуляція синтезу SHBG у печінці і, як результат, зниження біодоступності естрогенів [52];

– конкурентне зв'язування чи заміщення E2 або тестостерону з SHBG плазми крові [26];

– пригнічення 3 α -ГСДГ та 17 β -ГСДГ, яка конвертує естрон у більш активну форму – естрадіол [74];

– інгібування експресії та активності мРНК ароматази та 5 α -редуктази [74];

– вплив на кишкову флору, який призводить до зменшення реабсорбції естрадіолу [3];

– слабка естрогенна дія у дитячому віці (може прискорити диференціацію структур молочної залози і таким чином зробити її менш чутливою до впливу канцерогенів) [22];

2) неестрогенна:

– антиоксидантний ефект [76, 78];

– протизапальний ефект [76, 78];

– пригнічення топоізомерази чи тирозинкінази (інгібітор EGFR) [6];

– інгібітор TNF α [25];

– агоніст PPAR [24].

Найбільш вивченим є вплив ФЕ на ER α та ER β . In vitro більшість ФЕ активують ER-залежну транскрипцію генів через обидва шляхи з більшою спорідненістю до ER β [42, 43].

Виражена експресія ER β характерна для кісток, серцево-судинної системи, матки, сечового міхура, простати, легень, гранульозних клітин яєчника, клітин Сертолі, яєчка та герміногенних клітин [42, 72]. Розподіл ER може змінюватись протягом життя

з характерним статевим диморфізмом, особливо в головному мозку. ER регулюють різні аспекти репродукції, поведінки, нейроендокринної функції [75].

Після зв'язування ФЕ з ER стимулює два шляхи відповіді [46]:

– класичний: через елементи (мішень) відповіді естрогену;

– альтернативний: через активацію негайних генів (таких як Jun і Fos).

Стероїдні гормони мають швидку, не пов'язану з геномом дію на поверхні клітини [65]. Зв'язок ліганда з мембранним рецептором спричинює швидку (до 10 хв) та швидкоплинну (декілька годин) активацію другого месенджера (підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію чи аденозинмонофосфату). В результаті відбувається стимуляція шляхів сигнальної трансдукції, важливої для сигнальної функції нейронів, диференціації клітин та ін. [89].

ER-незалежні властивості геністеїну, ресвератролу та інших ізофлавонів свідчать про їх потенційний вплив на широкий спектр міжклітинних сигнальних механізмів, важливих для регулювання клітинного росту та захисту [57]. Вони мають особливо виражений антиоксидантний та протизапальний ефекти [76, 78].

Ізофлавонони присутні в ягодах, вині, зернових та горіхах. Проте найбагатшими за їх вмістом є бобові, особливо соєві боби [45]. У харчових продуктах ФЕ представлені багатьма класами, з яких ізофлавонони можуть складати лише незначну частину. Вміст ізофлавонів у харчових продуктах можна дізнатися за допомогою численних баз даних [12]. Загальний вміст ізофлавонів у сирих соєвих бобах коливається від 18 до 562 мг на 100 г [67].

Особи, які вживають сою, мають вищі рівні ізофлавонів плазми крові. Соя поширена у раціоні жителів Азії, завдяки чому вжиток ізофлавонів сягає 50 мг/кг/день. У споживачів західної дієти цей показник становить 1–3 мг/кг/день. Рівень геністеїну плазми крові в середньому для жительки Азії становить близько 25 нг/мл. Серед вегетаріанців, які дотримуються дієти західного типу, даний показник менший. Серед жінок США він становить 2 нг/мл. Вегетаріанство чи вживання харчових добавок може не лише збільшити вжиток ФЕ до рівня східної дієти, а й значно перевищити його [67, 73, 92].

Рівні ізофлавонів плазми крові можуть кількарізно різнитись між індивідуумами. Частково ця варіабельність є результатом локальних та/або сезонних відмінностей вмісту ФЕ у харчових

продуктах. Харчові вподобання та індивідуальні особливості метаболізму також впливають на цей показник [59, 67].

Ізофлавоїни у природному вигляді є біологічно неактивними кон'югатами, що мають у своєму складі залишки глюкози чи карбогідрату. Біологічно активною є некон'югована форма – аглікон. Пропорція кон'югованої та некон'югованої форм відрізняється серед харчових продуктів. Ферментовані соєві продукти (наприклад мізо, темпе) часто містять значно вищі рівні аглікону в порівнянні з іншими соєвими продуктами [69].

Відразу після вжитку ізофлавоїни швидко метаболізуються та абсорбуються, потрапляючи у системний кровообіг переважно у вигляді кон'югатів з обмеженою біологічною активністю [69]. Некон'югований геністеїн становить менше 1–3% загального геністеїну плазми крові. Кон'юговані ізофлавоїни потрапляють до ентерогепатичної циркуляції та повертаються до кишечника, де вони можуть бути декон'юговані кишечною мікрофлорою. Геністеїн та даїдзедин можуть бути отримані з їх попередників біоханіну А та формонетину відповідно, піддаваючись дії кишкових глюкозидаз [11].

Для біоконвертації даїдзееїну в його активний метаболіт еквол необхідні специфічні типи кишкових мікробів. Продукцентами екволу є 25–30% населення західних країн [77], у той час як аналогічний показник у Японії, Китаї, Кореї становить 50–60% [84]. Вважається, що можливість продукувати еквол є критичною для отримання корисного впливу від вживання багатої на сою їжі [47].

Альтернативним метаболітом даїдзееїну є О-дезметилангіолензин (О-ДМА). Досі не з'ясовано, які фактори впливають на здатність продукувати еквол чи О-ДМА [69].

Еквол вперше був виділений з кінської сечі (equineurine) у 1932 р. Було помічено, що еквол фактично відсутній у сечі взимку, тож висловлено гіпотезу, що харчування не має впливу на це явище [60,61]. Це твердження, що виявилось хибним, на десятиліття віддалило дослідження екволу та інших ФЕ. Протягом тривалого часу панувала думка, що визначення вмісту ФЕ у харчових продуктах та їх впливу на організм є безпідставним та безперспективним. За даними численних досліджень, еквол знаходили в сечі та крові ссавців: корів, мавп, шимпанзе, собак, мишей, свиней, пацюків. Помічено певні відмінності: пацюки дуже ефективно конвертують даїдзин, даїдзееїн в еквол, тоді як свині та люди менш ефективно.

Еквол існує у вигляді двох енантімерних форм: (R)-(+)-еквол та (S)-(-)-еквол. Invivo(R)-(+)-еквол та (S)-(-)-еквол є антагоністами дигідротестостерону [53]. Продукція (S)-(-)-екволу з даїдзееїну (але не з геністеїну) можлива лише специфічними екволпродукуючими бактеріями протягом 12–36 год. з моменту вживання [28, 81].

Досліджено наступні штами, здатні до біотрансформації ізофлавоїнів в еквол або споріднені проміжні продукти:

1) даїдзееїн – еквол: *Adlercreutzia equolifaciens*, *Asaccharobacter celatus* AHU1763, *Asaccharobacter celatus* gen.nov.sp. nov strain do03, *Bacteroides ovatus*, *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium animalis*, *Coriobacteriaceae* spMT1B9, *Eggerthella* sp YY7918, *Enterococcus faecium*, *Eubacterium* sp D1 та D2, *Finegoldia magna*, *Lactobacillus mucosae*, *Lactobacillus* sp Niu-O16, *Lactococcus garvieae* (Lc 20-92), *Ruminococcus productus*, *Slackia* sp HE8, *Slackia equolifaciens* (Strain DZE), *Streptococcus intermedius*, *Veillonella* sp;

2) даїдзин – даїдзееїн: *Bifidobacterium* sp (22 штами), *Escherichia coli* (HGH21 та HGH6);

3) даїдзин – дигідродаїдзееїн: *Clostridium* sp HGH6, *Clostridium-like bacterium*;

4) геністеїн – 5-гідроксоеквол: *Coriobacteriaceae* spMT1B9, *Slackia* sp HE9;

5) дигідродаїдзееїн – еквол: *Eggerthella* sp Julong 732.

Бактеріальне походження екволу підтверджується наступними даними:

– стерильні тварини, яких тримали на соєвій дієті, не екскретували еквол із сечею [10];

– (S)-(-)-еквол не екскретується із сечею та не міститься у плазмі крові у новонароджених малюків або малюків 4 місяців, яких від самого народження годували соєвою формулою [82];

– інкубація сої чи даїдзееїну з людською фекальною флорою дорослих продуцентів екволу приводить до формування (S)-(-)-екволу [79];

– деякі антибіотики зупиняють продукцію екволу [9].

Продуцент екволу – досить стабільний фенотип [30]. Достеменно не відомо, завдяки чому реалізується ефект еквол-продукуючої флори кишечника, її безпосередньої взаємодії з ендогенним естрогеном чи власне здатності продукувати еквол. Багато досліджень присвячено впливу харчових уподобань на продукцію екволу. Жодних остаточних висновків не вдається отримати. Тривале вживання соєвих продуктів не має впливу [91]. Проте є певний зв'язок між типами соєвих продуктів

[20]. Азіати частіше вживають аглікони ізофлавонів, які містяться у ферментованих соєвих продуктах та складають близько третини всього споживання сої. Аглікони засвоюються краще та легше перетворюються на еквол, ніж глікозиди [94].

У більшості досліджень з метою моделювання східної дієти використовується ізолювано соєвий білок або добавки із соєвих ізофлавонів. Це не характерно для жителів Азії, тому результати цих досліджень не можна інтерпретувати як східну дієту [80].

Ізофлаволи не мають типової естрогенної дії (агонізм), виступаючи як селективні модулятори ER. За відсутності стероїдних естрогенів ізофлаволи мають слабкий естрогенний вплив, за наявності – ефект антагоністів шляхом конкурентного зв'язування з ER. Ізофлаволи можуть попередити проліферативний вплив статевих стероїдів на тканину молочної залози та знизити ризик РМЗ [63]. Відсутність знань про концентрації естрадіолу та геністеїну в молочній залозі унеможлиблює прогнози щодо ймовірного кінцевого ефекту [88]:

- виражений пригнічуючий (внаслідок пригнічення тирозинкінази);
- слабкий пригнічуючий (внаслідок конкурентного з E2 зв'язування з ER);
- стимулюючий (за низької локальної концентрації E2).

У пременопаузальних жінок з високим рівнем циркулюючих естрогенів недостатнє призначення ізофлавонів для впливу на ризик РМЗ. У постменопаузі при низькому циркулюючому рівні естрогену (в першу чергу отриманого шляхом конверсії з андрогенів у жировій тканині) ізофлаволи більш вірогідно мають естрогенну дію на тканину молочної залози. Цей факт підвищує занепокоєння щодо можливих наслідків, у тому числі підвищеного ризику РМЗ [62].

Експресія ER α позитивно корелює з клітинною проліферацією пухлинних клітин молочної залози [32]. Експресія ER β знижує їх проліферацію та інвазію [48]. Співвідношення цих рецепторів є важливим для регуляції клітинних процесів.

Геністеїн у 7–48 разів є більш тропним до ER β [42, 43]. Відносна естрогенна дія геністеїну для ER β приблизно у 30 разів перевищує таку для ER α [37]. Геністеїн зменшує експресію AR та індукує апоптоз через Akt/FOXO3a/GSK-3 β /AR сигнальний шлях [51].

Деякі ізофлаволи, в першу чергу геністеїн, є інгібіторами клітинного росту та проліферації. Цей ефект поширюється на багато органів та систем. Геністеїн є інгібітором протеїнтирозинкінази (ПТК) у

багатьох тканинах, в тому числі і у молочній залозі [16]. ПТК каталізує фосфорилування власних тирозинових залишків та інших білків, у тому числі факторів росту, задіяних у проліферації пухлинних клітин [56]. Інгібіторний вплив геністеїну на ПТК потенційно може уповільнювати канцерогенез. Завдяки цьому ефекту багато лабораторій досліджують його терапевтичний потенціал при РМЗ та РП [4].

Геністеїн може пригнічувати ензими, які впливають на реплікацію ДНК та асоційовані з канцерогенезом, в тому числі топоізомерази I і II, MMP9 [18]. Можливе пригнічення VEGF та генів, пов'язаних з факторами росту. Синтетичні аналоги ізофлавонів SU1433, SU5416, SU6668 – потенційні інгібітори VEGF індукованого ангіогенезу [97].

Геністеїн значно пригнічує NF- κ B в пухлинних клітинах простати, молочної залози, легені, підшлункової залози. Завдяки цьому він може посилювати протипухлинну активність звичних режимів хіміотерапії, пригнічувати ангіогенез та метастазування. Це має бути протестовано у нових клінічних трайлах [25, 33].

Геністеїн впливає на сигнальний шлях Akt, значно зменшуючи фосфорилування Akt білка в Ser473, таким чином пригнічуючи NF- κ B. Цей ефект спостерігали в пухлинних клітинах молочної залози та простати [33]. У високометастатичній лінії клітин пухлини сечового міхура (253JB-V) геністеїн пригнічував ріст клітин, індукуючи зупинку клітинного циклу на G2/M фазі, значно знижуючи експресію регуляторів клітинного циклу цикліну B1 та Cdk-1 [83]. Подібний ефект геністеїну спостерігали у лінії пухлинних клітин шийки матки ME180 з інтегрованим вірусом папіломи людини 16 і 18 типу [100].

Соєві ізофлаволи пригнічують ріст *in vitro* у лініях пухлинних клітин молочної залози, простати, печінки, підшлункової залози, шийки матки, нирки [93]. Синтезовані оксим- та метилоксимвмісні аналоги ізофлавонів. Вони здатні зупиняти поділ пухлинних клітин в G2/M фазі та мають сильну антипроліферативну активність. Ефект доведений при раку шийки матки, гепатоцелюлярній карциномі, карциномі ротової порожнини [95].

Феноксодіол (PXD) – синтезований з геністеїну аналог ізофлавонів, якому притаманна більш виражена біологічна активність у порівнянні з його попередником природного походження [40]. Результати досліджень показали його здатність до сенсibiliзації епітеліальних онкоцитів яєчника до паклітакселу, карбоплатини, гемцитабіну, доцетак-

селу та топотекану [7]. Також він може ресенсибілізувати платино- та таксан-резистентні пухлинні клітини яєчника [66]. PXD значно знижує індуковану препаратами платини нейротоксичність [40]. Загалом для препарату характерна низька токсичність [17]. Синергізм PXD з циплатином та карбоплатином продемонстрований *in vitro* на пухлинних клітинах простати. Ефект не залежав від їх чутливості до андрогенів [58]. Завдяки цитотоксичній дії PXD на швидко проліферуючі лімфоцити він може розглядатися як препарат для лікування патологічної активації лімфоцитів, які зустрічаються при лімфоїдній лейкемії або хворобах, зумовлених T-клітинною проліферацією (автоімунні захворювання, реакції «трансплантат-хазяїн») [35].

Біоханін А пригнічує індукований N-нітросо-N-метилсечовиною канцерогенез молочної залози у пацюків [34].

Флавоноли та ізофлавоноли є інгібіторами цитохрому P450 ароматази – есенціального ензиму для конверсії андрогенів у естрогени [39]. Флавоноли найбільш виражено з усіх фітоестрогенів знижують ризик РМЗ, дещо слабший ефект мають флавоноли. Жодного захисного впливу на тканину молочної залози не спостерігали при використанні інших фітоестрогенів (флаванони, флаван-3-оли, антоціанідини, ізофлавоноли) [15].

Апігенін посилює TRAIL-асоційований апоптоз в онкоцитах [96].

Кемпферол міститься переважно в яблуках, винограді, помідорах, зеленому чаї, ананасі, листі гінкго, дудника. Має антиоксидантні та протизапальні властивості. Зменшує ризик серцево-судинних та нейрозахворювань [41]. Кемпферол пригнічує проліферацію та значно зменшує експресію VEGF [55]. Інгібіторний вплив на ангиогенез відбувається через супресію поза-клітинних сигнал-регульованих кіназ (ERK)-NFκB-сМус-р21-VEGF шляху в пухлинних клітинах [54]. Кемпферол дозозалежно пригнічує клітинну проліферацію шляхом регуляції CDK1 та цикліну B, який є маркером переходу клітин з G2 в M фазу. Він регулює гени пухлинної супресії p53, PLK-1 при РМЗ (MCF-7) та раку шийки матки (HeLa). Кемпферол пригнічує метастазування через сигнальні шляхи ERK-p38-JNK та AP-1 у клітинах остеосаркоми U-2 OS [38, 99].

Кверцетин міститься у багатьох овочах і фруктах, найбільший його вміст в цибулі, броколі, яблуках, винограді (червоному вині), соєвих бобах. Для кверцетину характерна антиоксидантна, протизапальна та антипроліферативна активність проти

різноманітних ліній пухлинних клітин [19]. Індукція апоптозу можлива через багато механізмів: зупинка клітинного циклу в G1 фазі через взаємодію з цикл-регулюючими протеїнами (циклін D, CDK4), вивільнення цитохрому C та активація каспаз 9 та 3, пригнічення PI3K [87].

Куместрол послаблює конверсію 3H-естрогену в 3H-естрадіол *in vitro* шляхом пригнічення ензиму 17β-гидроксистероїдоксидоредуктази типу 1 у дозозалежному варіанті [29].

Лігнани є компонентами клітинної стінки рослин. Їх знаходять у багатих клітковиною продуктах (ягодах, насінні (особливо льону), зернових культурах, горіхах, фруктах), чаї [18].

Ресвератрол природно міститься у винограді та червоному вині, арахісі. Широко використовується у східній медицині. Він привертає значну увагу завдяки дослідженням, які показали його здатність значно подовжувати тривалість життя мікроорганізмів [36]. Цей ефект пояснюється регуляцією Sir-2 гена (гомолог у ссавців – SIRT1, SIRT2L1, Sir2α) [49]. Sir2 – високоселективний деацетилюючий ензим. Гіперекспресія Sir2 у мишей проявляється нижчими рівнями холестеролу, глюкози крові та інсуліну. Більшість досліджень, присвячених ресвератролу, були виконані однією дослідницькою групою. Отримані дані не вдалося повторити жодній дослідницькій групі. Тому вплив ресвератролу на SIRT1 активність залишається дискусійним [71].

Механізми протипухлинної активності ресвератролу: деактивація AhR, деактивація CYP ензимів, активація II фази детоксикації, активація антиоксидантних ензимів, пригнічення прозапальних медіаторів, регуляція клітинного циклу, активація проапоптотичних факторів, деактивація антиапоптотичних складових, пригнічення метастатичної прогресії, пригнічення експресії цикліну D1, D2, E, посилення експресії Cdk інгібітора p21 (WAF1/CIP1) [5].

Плейотропна активність (дія одного гена на декілька фенотипових ознак) ресвератролу пояснюється індукцією апоптозу по зовнішнім (рецептори, відповідальні за загибель клітини) та внутрішнім шляхам (мітохондрії). У першому випадку ресвератрол індукує апоптоз при КПК шляхом перерозподілу рецепторів смерті, CD25 та TRAIL в ліпідні рафти (мікродомена ліпідного шару клітинної мембрани). Цей ефект робить пухлинні клітини більш чутливими до рецептор-опосередкованого апоптозу. Ресвератрол-опосередкований апоптоз асоційований з активацією p53 та відбувається через рецептори смерті Fas/CD95/APO-1 у

різноманітних пухлинних лініях клітин [8]. Ресвератрол не збільшує кількість рецепторів смерті на онкоциті, проте індукує їх перерозподіл в ліпідних рафтах, сприяє каспазній каскадній активації у відповідь на стимуляцію рецепторів смерті. Ресвератрол пригнічує експресію антиапоптичних протеїнів – сурвівіну, Bcl-XL, Mcl-1 [31].

Профілактична роль ресвератролу була доведена на багатьох експериментальних моделях пухлин (шкіра, печінка, кишечник, молочна залоза, легеня, стравохід). Він запобігає хімічно індукованому канцерогенезу та зменшує ефективність експериментальних протоколів туморогенезу [23].

У дослідженні «випадок-контроль» було доведено, що вживання ресвератролу зменшує ризик РМЗ на 50%. Це стосується його вживання з виноградом, але не з вином [14, 50].

Локальні аплікації ресвератролу призводили до значного зменшення частоти пухлинного ураження шкіри. Було продемонстровано його ефективність і в ізогенних мишачих моделях меланоми [13].

Завдяки інгібіторному впливу на експресію генів VEGF, ресвератрол пригнічує проліферацію пухлинних клітин гепатокарциноми [101].

Птеростілбен пригнічує проліферацію та індукує апоптоз при РМЗ та РП in vitro [21]. Стілбени можуть пригнічувати AR та сигнальний шлях Q640X. Механізм дії не схожий на всі нині доступні антигормональні препарати та відбувається незалежно від AR-статусу клітини [86].

ВИСНОВКИ

Аналіз доступної літератури з питання, що вивчалось, дозволяє дійти наступних висновків:

1. Безпечним є вживання ФЕ з харчовими продуктами, які історично є характерними для даної місцевості та етносу.
2. Для ФЕ характерні складні механізми молекулярної взаємодії з організмом споживача. Важливу роль у фармакодинаміці ФЕ відіграє здатність організму до засвоєння ФЕ та/або їх біоконвертації у активні форми. Отже, вживання ФЕ, навіть у великих кількостях, ще не означає їх дію.
3. ФЕ є недостатньо дослідженими, щоб рекомендувати їх з метою профілактики онкологічних захворювань.
4. Корируючий вплив харчових добавок, що містять ФЕ, вивчено недостатньо.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Adlercreutz H, Bannwart C, Wahala K et al.* Inhibition of

human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993, 44, 147–153.

2. *Adlercreutz H.* (1990) Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 201, 3–23.
3. *Adlercreutz H.* Evolution, nutrition, intestinal microflora, and prevention of cancer: a hypothesis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998, 217, 241–246.
4. *Agarwal R.* Cell signaling and regulators of cell cycle as molecular targets for prostate cancer prevention by dietary agents. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 60:1051–1059.
5. *Ahmad N, Adhami VM, Afaq F et al.* Resveratrol causes WAF-1/p21-mediated G(1)-phase arrest of cell cycle and induction of apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Clin. Cancer Res.* 2001, 7, 1466–1473.
6. *Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S et al.* Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem.* 1987; 262(12):5592–5599.
7. *Alvero AB, Brown D, Montagna M et al.* Phenoxodiol-Topotecan Co-Administration Exhibit Significant Anti-Tumor Activity Without Major Adverse Side Effects. *Cancer Biology & Therapy* 6:4, e1-e6.
8. *Athar M, Back JH, Kopelovich L et al.* Multiple molecular targets of resveratrol: anticarcinogenic mechanisms. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 486, no. 2, pp. 95–102, 2009.
9. *Atkinson C, Berman S, Humbert O et al.* In vitro incubation of human feces with daidzein and antibiotics suggests interindividual differences in the bacteria responsible for equol production. *J Nutr.* 2004; 134:596–9.
10. *Axelsson M, Setchell KDR.* The excretion of lignans in rats: evidence for an intestinal bacterial source for this new group of compounds. *FEBS Lett.* 1981; 123:337–42.
11. *Axelsson M, Sjoval J, Gustafsson BE et al.* Soya – a dietary source of the non-steroidal oestrogen equol in man and animals. *J. Endocrinol.* 1984; 102:49–56.
12. *Bhagwat S, Haytowitz DB, Holden JM.* USDA Database for the Isoflavone Content of Selected Foods. Release 2.0. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Nutrient Data Laboratory Home Page: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata/isoflav>.
13. *Bhattacharya S, Darjatmoko SR, Polans AS.* Resveratrol modulates the malignant properties of cutaneous melanoma through changes in the activation and attenuation of the antiapoptotic protooncogenic protein Akt/PKB. *Melanoma Res.* 2011 Jun; 21(3):180–7.
14. *Bishayee A.* Cancer prevention and treatment with resveratrol: From rodent studies to clinical trials. *Cancer Prev. Res. (Phila Pa)* 2009, 2, 409–418.
15. *Bosetti C, Spertini L, Parpinel M et al.* Flavonoids and Breast Cancer Risk in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:805–808.
16. *Boutin JA.* Minireview – Tyrosine protein kinase inhibition and cancer. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1994; 26:1203–1226.
17. *Choueiri TK, Mekhail T, Hutson TE et al.* (2006) Phase I trial of phenoxodiol delivered by continuous intravenous

- infusion in patients with solid cancer. *Ann Oncol* 17: 860–865.
18. *Chu S, Mamers P, Burger HG et al.* 2000. Estrogen receptor isoform gene expression in ovarian stromal and epithelial tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, 1200–1205.
 19. *Cimino S, Sortino G, Favilla V et al.* Polyphenols: Key Issues Involved in Chemoprevention of Prostate Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Volume 2012, Article ID632959, 8 pages.
 20. *Clerici C, Setchell KDR, Battezzati PM et al.* Pasta naturally enriched with isoflavone aglycons from soy germ reduces serum lipids and improves markers of cardiovascular risk. *J Nutr.* 2007;137:2270–8.
 21. *Cormack D, Fadden D.* A Review of Pterostilbene Antioxidant Activity and Disease Modification. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2013, Article ID575482, 15 pages.
 22. *Cotroneo MS, Wang J, Fritz WA et al.* Genistein action in the prepubertal mammary gland in a chemoprevention model. *Carcinogenesis* 2002, 23, 1467–1474.
 23. *Cucciolla V, Borriello A, Oliva A et al.* Resveratrol: From basic science to the clinic. *Cell Cycle* 2007, 6, 2495–2510.
 24. *Dang ZC, Audinot V, Papapoulos SE et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein. *J Biol Chem.* 2003; 278(2):962–967.
 25. *Davis JN, Kucuk O, Sarkar FH.* Genistein inhibits NF-kappa B activation in prostate cancer cells. *Nutr Cancer.* 1999; 35(2):167–174.
 26. *Dechaud H, Ravard C, Claustrat F et al.* Xenoestrogen interaction with human sex hormone-binding globulin (hSHBG). *Steroids.* 1999; 64:328–334.
 27. Food and Drug Administration. Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Food and Drug Administration, HHS. Final rule. *Fed. Regist.* 1999; 64:57700–57733.
 28. *Fortina MG, Ricci G, Foschino R et al.* Phenotypic typing, technological properties and safety aspects of *Lactococcus garvieae* strains from dairy environments. *J Appl Microbiol.* 2007; 103:445–53.
 29. *Franke AA, Custer LJ.* High-performance liquid chromatographic assay of isoflavonoids and coumestrol from human urine. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.* 1994; 662:47–60.
 30. *Frankenfeld CL, Atkinson C, Thomas WK et al.* Familial correlations, segregation analysis, and nongenetic correlates of soy isoflavone-metabolizing phenotypes. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004; 229:902–13.
 31. *Fulda S, Debatin KM.* Resveratrol modulation of signal transduction in apoptosis and cell survival: A mini-review. *Cancer Detect. Prev.* 2006, 30, 217–223.
 32. *Gallo D, Ferrandina G, Giacomelli S et al.* Dietary soy modulation of biochemical parameters in DMBA-induced mammary tumors. *Cancer Lett.* 2002, 186, 43–48.
 33. *Gong L, Li Y, Nedeljkovic-Kurepa A et al.* Inactivation of NF-kappaB by genistein is mediated via Akt signaling pathway in breast cancer cells. *Oncogene.* 2003; 22:4702–4709.
 34. *Gotoh T, Yamada K, Yin H et al.* Chemoprevention of N-nitroso-N-methylurea-induced rat mammary carcinogenesis by soy foods or biochanin A. *Jpn J Cancer Res.* 1998; 89:137–142.
 35. *Herst PM, Davis JR, Neeson P et al.* The anti-cancer drug, phenoxodiol, kills primary myeloid and lymphoid leukemic blasts and rapidly proliferating T cells. *Haematologica* 2009;94:928–934.
 36. *Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY et al.* Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 2003; 425:191–196.
 37. *Jefferson WN, Padilla-Banks E, Clark G et al.* Assessing estrogenic activity of phytochemicals using transcriptional activation and immature mouse uterotrophic responses. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002; 777:179–189.
 38. *Kang GY, Lee ER, Kim JH et al.* (2009) Downregulation of PLK-1 expression in kaempferol-induced apoptosis of MCF-7 cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 611, 17–21.
 39. *Kao YC, Zhou C, Sherman M et al.* (1998) Molecular basis of the inhibition of human aromatase (estrogen synthetase) by flavone and isoflavone phytoestrogens: A site-directed mutagenesis study. *Environ. Health Perspect.*, 106, 85–92.
 40. *Klein R, Brown D, Turnley AM.* Phenoxodiol protects against Cisplatin induced neurite toxicity in a PC-12 cell model. *BMC Neuroscience* 2007, 8:61.
 41. *Kowalski J, Samojedny A, Paul M et al.* (2005) Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha genes in J774.2 macrophages. *Pharmacol. Rep.*, 57, 390–394.
 42. *Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K et al.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology.* 1997; 138: 863–870.
 43. *Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B et al.* Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology.* 1998; 139: 4252–4263.
 44. *Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S et al.* Soy product and isoflavone consumption in relation to prostate cancer in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(3):538–545.
 45. *Kurzer MS, Xu X.* Dietary phytoestrogens. *Annu. Rev. Nutr.* 1997; 17:353–381.
 46. *Kushner PJ, Agard DA, Greene GL et al.* Estrogen receptor pathways to AP-1. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2000; 74:311–317.
 47. *Lampe JW.* Is equol the key to the efficacy of soy foods? *Am J. Clin. Nutr.* 2009; 89:1664S–1667S.
 48. *Lazennec G, Bresson D, Lucas et al.* ER beta inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Endocrinology* 2001, 142, 4120–30.
 49. *Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, Lombard DB et al.* A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105:3374–3379.
 50. *Levi F, Pasche C, Lucchini F et al.* Resveratrol and breast cancer risk. *Eur. J. Cancer Prev.* 2005, 14, 139–142.
 51. *Li Y, Wang Z, Kong D et al.* Regulation of Akt/FOXO3a/GSK-3beta/AR signaling network by isoflavone in prostate cancer cells. *J Biol Chem.* 2008 Oct 10;

- 283(41):27707–16.
52. Loukovaara M, Carson M, Palotie A et al. Regulation of sex hormone-binding globulin production by isoflavonoids and patterns of isoflavonoid conjugation in HepG2 cell cultures. *Steroids* 1995; 60, 656–661.
 53. Lund TD, Munson DJ, Haldy ME et al. Equol is a novel anti-androgen that inhibits prostate growth and hormone feedback. *Biol Reprod.* 2004;70:1188–95.
 54. Luo H, Rankin GO, Juliano N et al. (2012) Kaempferol inhibits VEGF expression and in vitro angiogenesis through a novel ERK-NFkappaB-cMyc-p21 pathway. *Food Chem.*, 130, 321–328.
 55. Luo H, Rankin GO, Liu L et al. (2009) Kaempferol inhibits angiogenesis and VEGF expression through both HIF dependent and independent pathways in human ovarian cancer cells. *Nutr. Cancer*, 61, 554–563.
 56. Lurje G, Lenz HJ, FR EG. EGFR signaling and drug discovery. *Oncology.* 2009; 77:400–410.
 57. Maggi A, Ciana P, Belcredito S et al. Estrogens in the nervous system: mechanisms and nonreproductive functions. *Annu. Rev. Physiol.* 2004; 66:291–313.
 58. Mahoney S, Arfuso F, Rogers P et al. 2012 Cytotoxic effects of the novel isoflavone, phenoxodiol, on prostate cancer cell lines. *J. Biosci.* 37 73–84.
 59. Markiewicz L, Garey J, Adlercreutz H et al. In vitro bioassays of non-steroidal phytoestrogens. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993; 45:399–405.
 60. Marrian GF, Beall D. The constitution of equol. *Biochem J.* 1935;29:1586–9.
 61. Marrian GF, Haslewood GA. Equol, a new inactive phenol isolated from the ketohydroxyoestrin fraction of mares' urine. *Biochem J.* 1932; 26:1227–32.
 62. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr. Cancer.* 2006; 55:1–12.
 63. Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J. Nutr.* 2001, 131, 3095S–3108S.
 64. Messina MJ, Persky V, Setchell KD et al. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr. Cancer* 1994, 21, 113–131.
 65. Micevych P, Dominguez R. Membrane estradiol signaling in the brain. *Front. Neuroendocrinol.* 2009; 30:315–327.
 66. Mor G, Fu HH, Alvero AB (2006) Phenoxodiol, a novel approach for the treatment of ovarian cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 7: 542–548.
 67. Mortensen A, Kulling SE, Schwartz H et al. Analytical and compositional aspects of isoflavones in food and their biological effects. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009; 53 Suppl.2:S266–S309.
 68. Nilsson A. Demethylation of the plant oestrogen biochanin A in the rat. *Nature.* 1961;192:358.
 69. Noh JJ, Maskarinec G, Pagano I et al. Mammographic densities and circulating hormones: a cross-sectional study in premenopausal women. *Breast* 2006, 15, 20–28.
 70. Okura A, Arakawa H, Oka H et al. Effect of genistein on topoisomerase activity and on the growth of [Val 12] Ha-ras-transformed NIH 3T3 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 157:183–189.
 71. Pacholec M, Bleasdale JE, Chrnyk B et al. SRT 2183, SRT 1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT 1. *J. Biol. Chem.* 2010; 285:8340–8351. (1720).
 72. Pelt AM, Rooij DG, Burg B et al. Ontogeny of estrogen receptor-beta expression in rat testis. *Endocrinology.* 1999; 140:478–483.
 73. Piotrowska E, Jakobkiewicz-Banecka J, Wegrzyn G. Different amounts of isoflavones in various commercially available soy extracts in the light of gene expression-targeted isoflavone therapy. *Phytother. Res.* 2009.
 74. Rice S, Mason HD, Whitehead SA. Phytoestrogens and their low dose combinations inhibit mRNA expression and activity of aromatase in human granulosa-luteal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006; 101(4-5):216–225.
 75. Rissman EF. Roles of oestrogen receptors alpha and beta in behavioural neuroendocrinology: beyond Yin/Yang. *J. Neuroendocrinol.* 2008; 20:873–879.
 76. Robb EL, Page MM, Wiens BE et al. Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: specific and progressive induction of MnSOD. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 367:406–412.
 77. Rowland IR, Wiseman H, Sanders TA et al. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. *Nutr Cancer.* 2000;36:27–32.
 78. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G et al. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic. Res.* 1997; 26:63–70.
 79. Setchell KDR, Clerici C, Lephart ED et al. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:1072–9.
 80. Setchell KDR, Cole SJ. Variations in isoflavone levels in soy foods and soy protein isolates and issues related to isoflavone databases and food labeling. *J Agric Food Chem.* 2003;51:4146–55.
 81. Setchell KDR, Faughnan MS, Avades T et al. Comparing the pharmacokinetics of daidzein and genistein with the use of 13C-labeled tracers in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:411–9.
 82. Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J et al. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68:S1453–61.
 83. 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(3):1851–1858.
 84. Song KB, Atkinson C, Frankenfeld CL et al. Prevalence of daidzein-metabolizing phenotypes differs between Caucasian and Korean American women and girls. *J Nutr.* 2006; 136:1347–51.
 85. Soyfoods Associations of North America. *Soyfood Sales and Trends.* 2009.
 86. Streicher W, Luedeke M, Azoitei A et al. (2014) Stilbene Induced Inhibition of Androgen Receptor Dimerization: Implications for AR and ARDLBD-Signalling in Human Prostate Cancer Cells. *PLoS ONE* 9(6): e98566.
 87. Tang SN, Singh C, Nall D et al. The dietary bioflavonoid quercetin synergizes with epigallocatechin gallate

- (EGCG) to inhibit prostate cancer stem cell characteristics, invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Molecular Signaling*, vol. 5, article 14, 2010.
88. *This P, Rochefordiere AD, Clough K et al.* Phytoestrogens after breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* (2001) 8 129–134.
 89. *Thomas P, Dong J.* Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006; 102:175–179.
 90. UK-Committee-on-Toxicity, Phytoestrogens and Health, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. London: 2003.
 91. *Vedrine N, Mathey J, Morand C et al.* One-month exposure to soy isoflavones did not induce the ability to produce equol in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60:1039–45.
 92. *Verkasalo PK, Appleby PN, Allen NE et al.* Soy intake and plasma concentrations of daidzein and genistein: validity of dietary assessment among eighty British women (Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Br. J. Nutr.* 2001; 86:415–421.
 93. *Virk-Baker MK, Nagy TR, Barnes S.* Role of phytoestrogens in cancer therapy. *Planta Med.* 2010 August; 76(11): 1132–1142.
 94. *Wakai K, Egami I, Kato K et al.* Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutr Cancer.* 1999; 33:139–45.
 95. *Wang TC, Chen IL, Lu PJ et al.* Synthesis, antiproliferative, and antiplatelet activities of oxime- and methyloxime-containing flavone and isoflavone derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2005; 13:6045–6053.
 96. *Warat M, Szliszka E, Korzonek-Szlacheta I et al.* Chrysin, apigenin and acacetin inhibit tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor-1 (TRAIL-R1) on activated RAW264.7 macrophages. *Int J Mol Sci.* 2014 Jun 27; 15(7):11510–22.
 97. *Whatmore JL, Swann E, Barraja P et al.* Comparative study of isoflavone, quinoxaline and oxindole families of anti-angiogenic agents. *Angiogenesis.* 2002; 5:45–51.
 98. *Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL et al.* Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5(11):901–906.
 99. *Xu W, Liu J, Li C et al.* (2008) Kaempferol-7-O-beta-D-glucoside (KG) isolated from *Smilax china* L. rhizome induces G2/M phase arrest and apoptosis on HeLa cells in a p53-independent manner. *Cancer Lett.*, 264, 229–240.
 100. *Yashar CM, Spanos WJ, Taylor DD et al.* Potentiation of the radiation effect with genistein in cervical cancer cells. *Gynecol Oncol.* 2005; 99(1):199–205.
 101. *Zava DT, Duwe G* 1997 Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutrition and Cancer* 27 31–40.

РЕЗЮМЕ

Фітоестрогени: молекулярні механізми дії в онкологічному контексті**О.С. Зотов, О.В. Поступаленко, Р.І. Верещак**

Стаття містить аналітичний огляд сучасних публікацій, присвячених можливій ролі фітоестрогенів у патогенезі онкологічних захворювань. З'ясовано, що безпечним є вживання фітоестрогенів з харчовими продуктами, які історично є характерними для даної місцевості та етносу. Фітоестрогенам притаманні складні механізми молекулярної взаємодії з організмом споживача. Вживання фітоестрогенів, навіть у великих кількостях, ще не означає їх дію – важливою є здатність організму до їх засвоєння та/або біоконвертації у активні форми. Фітоестрогени є недостатньо дослідженими, щоб рекомендувати їх широкому колу споживачів з метою профілактики онкологічних захворювань.

Ключові слова: фітоестрогени, злаякісні новоутворення.

РЕЗЮМЕ

Фитоэстрогены: молекулярные механизмы действия в онкологическом контексте**А.С. Зотов, А.В. Поступаленко, Р.И. Верещак**

Статья содержит аналитический обзор современных публикаций, посвященных возможной роли фитоэстрогенов в патогенезе онкологических заболеваний. Анализ позволяет заключить, что безопасным является употребление фитоэстрогенов с пищевыми продуктами, которые исторически характерны для данной местности и этноса. Фитоэстрогенам присущи сложные механизмы молекулярного взаимодействия с организмом потребителя. Употребление фитоэстрогенов, даже в больших количествах, еще не означает их действие – важна способность организма к усвоению фитоэстрогенов и/или их биоконвертации в активные формы. Фитоэстрогены недостаточно исследованы, чтобы рекомендовать их широкому кругу потребителей с целью профилактики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: фитоэстрогены, онкология.

SUMMARY

Phytoestrogens: molecular mechanisms of action in oncological context**O. Zotov, O. Postupalenko, R. Vereschako**

Phytoestrogens consumption is safe when it is historically typical for consumer's area and ethnicity. Corrective effect of food additives is studied insufficiently. Ability for digestion and bioconversion

of the phytoestrogens in active form is important. Phytoestrogens consumption (even in quantities) doesn't mean their action. Complex molecular mechanisms of interaction with the consumer's organism are typical for phytoestrogens.

Phytoestrogens are not researched enough to recommend them for wide range of people with the aim to prevent cancer.

Keywords: phytoestrogens, cancer pathogenesis.

Дата надходження до редакції 21.04.2015 р.