

РОЛЬ ПРИРОДНЫХ КОМПОНЕНТОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ: ЖЕНСКАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

“Let food be thy medicine and medicine be thy food”

Hippocrates, 25 centuries ago

“Пусть пища будет твоим лекарством и медицина будет пища твоя”

Гиппократ, 25 веков назад

Индол-3-карбинол

Индол-3-карбинол (I3C) – представитель пищевых индолов, широко представленных с овощах семейства крестоцветных (family Cruciferae). I3C содержится в изобилии в молодых кочанах капусты, особенно в брокколи. В кислой среде желудка I3C претерпевает конверсию в димер I3C, - 3,3'-дииндоллилметан (DIM). Оба вещества, и I3C, и DIM являются биологически активными и проявляют множество антипролиферативных активностей, благодаря чему они стали в один ряд с противоопухолевыми факторами, применяемыми для предотвращения и профилактики опухолевых заболеваний.

Наибольшее применение I3C нашел в профилактике опухолей гормоно-зависимого роста, что нашло отражение в регулировании пролиферативных ответов в женской репродуктивной системе.

До недавнего времени I3C был объектом пристального внимания диетологов, специалистов в области превентивной и альтернативной медицины: употребление в пищу овощей с высоким содержанием I3C приводило к защите

от неконтролируемой пролиферации клеток-мишеней эстрогенов. В частности, употребление капусты в пищу населением ряда стран (наиболее показательной в этом отношении является Польша) снижает статистику рака молочной железы. Этот вопрос заинтересовал исследователей-биологов, биотехнологов, и в настоящее время данные, полученные об активностях I3C, делают его несомненным лидером среди анти-эстрогенов природного происхождения.

На сегодня хорошо изучена молекулярная основа множества антипролиферативных активностей I3C, благодаря чему это вещество препятствует росту эстроген-зависимых и эстроген-независимых опухолей, т.е. полного спектра опухолей женской репродуктивной системы.

Под влиянием индол-3-карбинола в организме индуцируется синтез цитохрома P450 CYP1A1, - представителя защитной системы организма, основная функция которой – детоксикация лекарств, ядов, пищевых ингредиентов, любых других веществ, попадающих к нам в организм с пищей, во-

дой, через воздух. В числе прочих, эндогенным субстратом для CYP1A1 является эстрон, - один из женских эстрогенов. Под влиянием CYP1A1 из эстрона образуется его метаболит, - 2-гидроксиэстрон (2-OHE1). Этот метаболит обладает способностью взаимодействовать с рецепторами эстрогенов, «мешая» эстрогенам посадке на рецептор и, следовательно, проявлению эстроген-зависимой пролиферации. Необходимо отметить, что, в отсутствие стимула к индукции CYP1A1 в организме постоянно существует другая изоформа цитохромов, - CYP1B1, которая конвертирует тот же эстрон в более агрессивную форму, - 16а-гидроксиэстрон (16а-OHE1). Индол-3-карбинол «переключает» активность CYP1B1 на CYP1A1, формируя, таким образом, основу для антиэстрогенной защиты.

Второй механизм превентивного эффекта индол-3-карбинола выражается в стимуляции иммунных ответов, - неспецифической защитной системе организма в ответ на воспаление, патогены, иные влияния на организм. Механизм такой защиты обусловлен

способностью индол-3-карбинола стимулировать выработку рецептора к интерферону-гамма (IFN- γ), - единственному интерферону, обладающему в организме противовирусной активностью. При взаимодействии с рецептором интерферон проявляет свои защитные функции, обеспечивая должный уровень активации иммунных клеток. Это качество незаменимо, например, на фоне основного лечения мастопатии, маститов, иногда сопровождаемых воспалением, ухудшением общего самочувствия, снижением защитных ресурсов организма в целом. Аналогичные снижения иммунной защиты наблюдаются и при аденокарциноме молочной железы. Кроме того, обеспечение противовирусной защиты таким способом нашло свое отражение в лечении и профилактики папилломатоза половых органов: кроме неспецифической иммунной защиты, связанной с интерфероном, индол-3-карбинол воздействует непосредственно и на вирус, вызвавший папилломатоз слизистых (ВПЧ), а именно – ВПЧ 11, 16, 18 типов.

Третий механизм, при котором наблюдается защита от чрезмерной пролиферации – это блокада внутриклеточных протеин-киназ, которые активируются в клетках-мишенях под действием ростовых факторов, стимулирующих клеточный рост. Протеин-киназы, участвующие в репликации клеток, существуют и в нормальных клетках, как «участники» обычных сигнальных каскадов. Однако в клетках, в которых имеется стимуляция пролиферативного роста, таких протеин-киназ несоиз-

меримо больше. Поэтому и мишеней для блокады для индол-3-карбинола также больше. Так осуществляется «избирательность» воздействия по отношению к клеткам-мишеням, в которых клеточный метаболизм «перестроен» на пролиферацию.

Эпигаллокатехин-3-галлат

Эпигаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin 3-gallate, EGCG) – один из наиболее интереснейших объектов живой природы, обнаруженный в популярном среди жителей Юго-Восточной Азии напитке, - зеленом чае (*Camellia sinensis*). Именно за счет присутствия EGCG зеленый чай приобрел огромную популярность в качестве продукта, обладающего множеством положительных эффектов на здоровье. В регионах, традиционно употребляющих зеленый чай, смертность от онкологических заболеваний достоверно ниже, чем в промышленно развитых странах с так называемой «вестерн-диетой». Этот факт не оставил без внимания многочисленных исследователей, в результате чего появились объяснения его противоопухолевых и противовоспалительных активностей на молекулярном уровне.

Особый интерес представляет проявление анти-опухолевых свойств EGCG на органах репродуктивной системы. Женская система репродукции подвержена серьезным воздействиям со стороны стероидных гормонов, что незамедлительно сказывается на формировании базиса для развития пролиферативных заболеваний органов-мишеней. У женщин это молочная железа, эндометрий,

миометрий. Употребление зеленого чая способствует снижению агрессивной пролиферативной среды в указанных органах, что приводит к стабильной анти-пролиферативной картине. На чем основаны эти выводы и каков молекулярный механизм этих активностей EGCG?

Нормальная пролиферация клеток-мишеней эстрогенов обусловлена балансовой активностью двух видов рецепторов к эстрогену в ткани, а именно - альфа (ERa) и бета (ERb) изоформ. Взаимодействие эстрогенов с рецептором ERa приводит к активной стимуляции экспрессии эстроген-зависимых генов, в то время как взаимодействие с ERb – относительно более слабому пролиферативному сигналу. Когда клетка получает сигналы от взаимодействия эстрогенов с обоими видами рецепторов, имеет место нормальный эстроген-стимулируемый сигнал, с адекватным уровнем экспрессии эстроген-зависимых генов. В клетке, подверженной опухолевой трансформации, либо пролиферативному росту, наблюдается повышение экспрессии изоформ рецептора ERa по сравнению с ERb. На этом фоне мишенью для терапевтической коррекции является ERa.

Эффекты EGCG на эстрогензависимые ткани неоднозначны, и их проявление является доза-зависимым. Показано, что в малых концентрациях EGCG является фитоэстрогеном, стимулируя экспрессию и последующую активность ERa, в то время как в больших дозах EGCG, наоборот, блокирует активность ERa на транскрипционном уровне (Kuruto-Niwa et al., 2000). Сла-

бые дозы EGCG обнаруживаются в крови после выпитой чашки чая, т.е. обладают слабым эстрогеновым эффектом, тогда как адекватные антиэстрогеновые дозы можно достичь приемом экстракта EGCG в биологически активных добавках к пище. В этом заключается антиэстрогеновый эффект EGCG, который реализуется непосредственно в тех клетках, где имеется гиперэкспрессия ER α .

Другими авторами продемонстрировано, что антиэстрогеновый эффект EGCG обусловлен также и тем, что EGCG непосредственно взаимодействует с изоформой рецептора к эстрогену ER α , тем самым препятствуя взаимодействию с ним эстрогена, проявляя т.н. «эффект запечатывания» (Komori et al., 1993). По этой причине пролиферативный сигнал не формируется, и нет эстроген-зависимой пролиферации.

EGCG вовлечен в метаболизм и синтез эстрадиола – одного из основных эстрогенов с сильной пролиферативной активностью. Под влиянием EGCG активность ароматазы была ингибирована на 56%, активность CYP 3A возросла на 31-47 %, а CYP1A1 оставалась неизменной. Эти данные говорят о наличии антиароматазной активности EGCG. (Goodin et al. 2003.)

Убедительные данные получены при анализе прогноза у больных аденокарциномой молочной железы. Было продемонстрировано, что частое употребление зеленого чая улучшало прогноз пациенток с I и II стадией заболевания, на фоне приема чая легче переносилась химиотерапия, улучша-

лось общее самочувствие, при этом имелась тенденция к снижению метастазирования в регионарные лимфоузлы (Nakachi et al., 1998). Кроме того, усиливался апоптоз опухолевых клеток.

Апоптоз - программируемая клеточная гибель клетки. В любом многоклеточном организме в норме явления апоптоза происходят постоянно, без этого невозможно представить естественное обновление клеточной популяции. В организме человека более 200 типов клеток, и каждый из них характеризуется своим количеством репликаций и временем жизни. К примеру, эпителий обновляется раз в 27 дней, за счет нормальной апоптотической гибели старых клеток и деления новых. Баланс между этими событиями является показателем нормального процесса клеточной регенерации. В отличие от нормального клеточного цикла, в опухолевой ткани процесс апоптоза значительно нарушен, - в клетках работают множество механизмов, направленных на immortalность и усиление антиапоптотических свойств. На молекулярном уровне появляются признаки антиапоптотических процессов, что формирует основу опухолевого метаболизма, характеризующегося увеличением пролиферативной способности и усиленным выживанием клеток.

В этой связи большинство противоопухолевых препаратов направлены на индукцию апоптоза опухолевых клеток, однако, из-за низкой специфичности по отношению к мишеням, обладают относительно низкой результативностью и высокой токсичностью.

EGCG проявляет проапоптотические свойства по отношению к опухолевым клеткам и защищает от апоптоза нормальные клетки. Этому существует множество доказательств в мировой научной литературе. На культуре опухолевых клеток молочной железы под влиянием EGCG отмечена индукция каспазы-3, - специфического фермента, маркера коммитированных к апоптозу клеток, в то время как нормальные, здоровые клетки оставались интактными (Zhao et al., 2006). Кроме того, деление опухолевых клеток под влиянием EGCG прекращалось в начальной фазе цикла, а именно - в фазе G1. В другой работе доказано угнетение активности и экспрессии циклин-зависимых киназ (CDK), активно работающих на этапе клеточного цикла, особенно в опухолевой ткани. При исследовании Азиатской популяции, где традиционно употребляется зеленый чай, убедительно продемонстрирован антипролиферативный эффект EGCG, основанный на блокировании CDK (Thangapazham et al., 2006).

Уникальность EGCG, как противоопухолевого фактора, состоит в том, что он индуцирует апоптоз опухолевых клеток вне зависимости от того, является ли рост этих клеток гормоно-зависимым или нет. Известно, что эстроген-зависимые опухоли легче поддаются антиэстрогеновой терапии, в то время как эстроген-независимый рост сопровождается большей агрессивностью и характеризуется худшим прогнозом. Интересные данные получены в работе Roy с соавторами. Они показали, что EGCG в дозе (5-80 мкг/мл) и время-зависимой

манере (24-72 часа) ингибировал рост эстроген-независимой культуры опухолевых клеток (выживаемость составила, в зависимости от указанных факторов, 0-85%), при этом отмечалось увеличение т.н. «апоптотического индекса» Bax/Bcl-2 за счет снижения экспрессии анти-апоптотического белка Bcl-2 и увеличения про-апоптотического белка Bax (Roy et al., 2005).

Показано, что антиканцерогенный эффект EGCG опосредуется за счет индукции апоптоза и снижения активности теломеразы в клетках диспластического эпителия. Цервикальные повреждения, вызванные HPV, нивелировались после употребления в день 200 мг EGCG у добровольцев, принимающих катехин либо в виде капсул в течении 8-12 недель, либо в виде крема местно. Эффект от крема отмечен у 74 % пациентов, от приема капсул – у 50%, а в группе, где использовались оба вида приема -75 %. Эти данные характеризуют как мощный противовирусный препарат с направленной активностью на эндотелиальные клетки, к которым HPV имеет высокую тропность. (Ahh et al. 2003)

Огромное количество публикаций посвящено другим анти-пролиферативным эффектам EGCG. Он обладает анти-ангиогенной активностью, препятствуя росту новых сосудов в случае патологического неоангиогенеза; блокирует характерный для опухолевого роста фермент теломеразу, которая обеспечивает immortalность опухолевых клеток; восстанавливает и защищает ДНК от повреждения, блокирует фосфорилирование киназ,

проводящих пролиферативный сигнал в клетку; инактивирует рецепторы к эпидермальному фактору роста, чья гиперэкспрессия на клетках рака молочной железы и других солидных опухолей стимулирует ростовую активность; обеспечивает антиоксидантную защиту внутриклеточных компонентов клетки. Далеко не полное перечисление этих активностей ставит EGCG на уровень мощных противоопухолевых факторов, а препараты на его основе могут стать препаратами выбора противоопухолевой терапии, как с превентивной, так и лечебной целью.

В дополнение к списку широчайших активностей EGCG нельзя не отметить его анти-пролиферативный эффект на жировую ткань (Lin et al., 2006). С одной стороны, это интересно с позиций лечения и предупреждения ожирения, а с другой - снижения эндокринной регуляции со стороны жировой ткани, которая в данном случае служит источником внегонадного синтеза эстрогенов, вносящих дополнительный, чаще - отрицательный, вклад в эстроген-зависимую пролиферацию клеток. Анти-пролиферативный эффект EGCG на адипоциты (клетки белой жировой ткани) основан, во-первых, на усилении термогенеза, стимулировании липолиза, а также блокаде активности специфического фермента, принимающего участие в синтезе жирных кислот.

Изофлавоны сои

Третий компонент – это изофлавоны (фитоэстрогены) сои, - диадзеин и геништейн. Сами по себе изофлавоны обла-

дают слабым эстрогено-подобным эффектом, поскольку могут находить в клетке рецептор для эстрогена и взаимодействовать с ним (т.е. обладать эстрогено-подобной активностью). При этом они «мешают» агрессивным формам эстрогенов, про которые мы рассказали чуть выше, взаимодействовать и их рецепторами (т.е. проявляют таким образом анти-эстрогеновые свойства). Вот почему изофлавоны сои являются излюбленным компонентом пищевых добавок разработчиков всего мира; с учетом их двойственного эффекта их можно рекомендовать женщинам как в репродуктивном периоде, так и в период менопаузы: для первых – это фактор защиты от агрессии эстрогенов, а для вторых – простой источник пищевых эстрогенов, поскольку образование своих собственных с возрастом снижается. С этих позиций изофлавоны сои можно отнести к классу веществ, способных регулировать эстроген-зависимый ответ как в присутствии эстрогенов, так и в их отсутствие. Эти типичный пример селективных регуляторов эстрогеновых рецепторов.

Следует отметить, что были обнаружены две формы рецепторов эстрогенов α и β , которые различаются по месту расположения в тканях, способности к сцеплению и по биологической функции. Поэтому различные клетки по-разному отвечают на одинаковую эстрогенную стимуляцию в зависимости от соотношения экспрессии двух подтипов рецепторов в клетке.

Действие соевых изофлавонов по модулированию эффектов гормонов были не так

СТЕЛЛА... для КАЖДОЙ женщины!

Стелла - негормональное средство для решения гормональных проблем

- нормализует метаболизм эстрогенов
- улучшает функциональное состояние молочных желез, матки, яичников в ЛЮБОМ возрасте
- снижает риск развития мастопатии, эндометриоза и миомы матки
- повышает эффективность лечения миомы матки, эндометриоза и мастопатии препятствуя патологической пролиферации клеток
- снижает риск возникновения рака молочной железы и других эстрогензависимых опухолей



8-800-505-20-02
по России звонок бесплатный



Капсулы препарата «Стелла» содержат важнейшие природные вещества, которые Всемирный фонд исследования рака признал максимально эффективными и безопасными в борьбе с женскими заболеваниями

	Индол-3-карбинол 100 мг	УТРО
	Эпигаллокатехин-3-галлат 60 мг	ДЕНЬ
	Изофлавоны сои 60 мг	ВЕЧЕР

WWW.STELLA-FARMA.RU
подробная информация на сайте



давно подтверждены в ходе нескольких испытаний на людях. Длительность фолликулярной фазы в среднем увеличивалась на 2,5 дня (28,3 +/- 1,9 дней до потребления, удлинение цикла до 31,8 +/- 5,1 дней в период потребления) при этом изменений продолжительности лютеиновой фазы не отмечалось. Ученые отметили значительное подавление всплесков лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в середине цикла в период потребления соевых белков и снижение уровня холестерина в крови на 9,6%, снижение уровня эстрадиола в крови. (доза 45 мг в сутки) Эти эффекты сохраняются в течение 2-6 менструальных циклов после прекращения потребления соевого молока.

Эффекты соевых изофлавонов по модулированию и удлинению менструального цикла могут иметь применение для снижения риска рака молочной железы. Женщины с более коротким циклом подвергаются более сильному воздействию эстрогенов из-за большего количества циклов в течение всей жизни. Более того, так как клетки молочных желез в 2-3 раза быстрее пролиферируют в период лютеиновой фазы по сравнению с фолликулярной, значительное удлинение менструального цикла, и в частности продолжительности фолликулярной фазы, полезно для снижения риска рака молочной железы.

Было предложено несколько противораковых механизмов действия соевых изофлавонов,

в основном генистеина. Одним из наиболее исследованных механизмов является ингибирование ферментов, действие которых способствует клеточной дифференцировке, путем стимуляции фактора роста. Несколько различных ферментов, провоцирующих образование опухоли, особенно топоизомераза ДНК, тирозинкиназа и рибосомная S6-киназа, ингибируются генистеином и, в некоторых случаях, другими изофлавонами.

Соевые изофлавоны могут также помочь в предотвращении рака молочных желез путем смещения метаболизма эстрогенов в сторону более полезных метаболитов. Есть множество данных, подтверждающих, что специфические метаболиты

эстрогенов, главным образом 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОН) и 4-гидроксиэстрон (4-ОН) могут повышать риск рака молочной железы путем усиления клеточной пролиферации и прямого повреждения ДНК.

И наоборот, 2-гидроксиэстрон (2-ОН) может индуцировать апоптоз, тем самым ингибируя пролиферацию клеток, что является важным механизмом предотвращения рака.

Недавние исследования показали, что повышение потребления соевых изофлавонов снижает экскрецию с мочой генотоксичных метаболитов эстрогена 16 α -ОН и 4-ОН, что свидетельствует об уменьшении их образования и значительном повышении соотношения 2-ОНЕ/16 α -ОН у женщин до и после менопаузы.

Другим механизмом, блокирующим развитие рака, является ингибирование изофлавонами ангиогенеза, роста кровеносных сосудов, питающих опухоль. Воздействуя на ангиогенез, изофлавоны лишают опухолевые ткани кровеносных сосудов, что тормозит развитие опухоли и может предотвратить ее распространение.

Соевые изофлавоны и другие фитоэстрогены могут увеличивать выработку белка, связывающего половые гормоны (БСПГ), что эффективно уменьшает стимулирующую активность эстрогенов, так как только свободные эстрогены могут попасть в клетки и индуцировать их биологическую активность. Так как БСПГ уменьшает активность эстрогенов в раковых клетках молочных желез человека, стимуляция его выработки таким образом снижает риск гормонозависимых

форм рака. Это также подтверждается эпидемиологическими данными, которые показывают, что уровни БСПГ ниже у пациенток с раком молочных желез по сравнению со здоровыми вегетарианками.

Изофлавоны могут также быть полезны для предотвращения атеросклероза. Рост атеросклеротических бляшек на стенках артерий начинается после ряда процессов. Изначально, повреждение эндотелия кровеносных сосудов стимулирует образование пенистых клеток в мягком мышечном слое сосудистой клетки, после чего происходит образование тромба в месте повреждения. Это приводит к активации формирования бляшек, формированию тромба и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток. Формирование атеросклеротических бляшек также приводит к накоплению в них липидов и инфильтрации моноцитами и Т-лимфоцитами артериальной стенки, что контролируется полипептидными факторами роста. Генистеин не только ингибирует формирование тромба и активацию бляшек, но и нарушает активность фактора роста и ингибирует адгезию и пролиферацию клеток, которые необходимы для прогрессирования атеросклероза.

Несколько исследований показали, что изофлавоны обладают антиоксидантными свойствами. Даидзеин и генистеин ингибируют свободные радикалы, пероксид водорода-супероксид аниона. В то время как генистеин повышает активность антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы.

Таким образом, соевые изофлавоны могут непосредственно действовать как антиоксиданты или косвенно через повышение активности антиоксидантных ферментов. Более того, недавнее исследование показало, что прием соевых изофлавонов (50-100 мг/день) уменьшает оксидантные повреждения ДНК у людей.

Несколько полезных для костной ткани свойств соевых изофлавонов могут предотвратить развитие остеопороза. Остеобласты и остеокласты являются целевыми клетками для действия генистеина и даидзеина. Остеобласты – это клетки костной ткани, которые участвуют в формировании костной ткани и синтезе коллагена для формирования матрицы, которая со временем кальцинируется. Другим типом клеток костной ткани являются остеокласты, которые расщепляют ранее образованную костную ткань и содержат лизосомы, высвобождающие кислую гидролазу, способную растворять фосфат кальция и разрушать костную матрицу. Свойство сои по сохранению костной ткани заключается в прямом действии генистеина, которое опосредуется рецепторами эстрогена, на остеобласты и их прекурсоры.

Недавнее наблюдение за женщинами 30-40 лет, длившееся 3 года, показало, что потребление пищевых соевых изофлавонов благотворно влияет на минеральную плотность костей.

Снижение активности остеокластов может также говорить о способности изофлавонов ингибировать тирозинкиназу, так как остеокласты обычно зависят от ее активности.

Таким образом, все три компонента обладают способностью оказывать превентивное воздействие на все механизмы роста гормоно-зависимых и гормоно-независимых опухолей, формируя надежный ба-

зис и защиту на молекулярном уровне. Многократно доказанная безопасность и избирательность воздействия природных компонентов, отсутствие побочных эффектов являются привлекательными составляю-

щими при выборе превентивных мер воздействия на такую сложную систему организма, как репродуктивная система человека.

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuruto-Niwa R, Inoue S, Ogawa S, Muramatsu M, Nozawa R. Effects of tea catechins on the ERE-regulated estrogenic activity. *J Agric Food Chem*. 2000 Dec;48(12):6355-61.
2. Nakachi K, Suemasu K, Suga K, Takeo T, Imai K, Higashi Y. Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Jpn J Cancer Res*. 1998 Mar;89(3):254-61.
3. Komori A, Yatsunami J, Okabe S, Abe S, Hara K, Suganuma M, Kim SJ, Fujiki H. Anticarcinogenic activity of green tea polyphenols. *Jpn J Clin Oncol*. 1993 Jun;23(3):186-90.
4. Roy AM, Baliga MS, Katiyar SK. Epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis in estrogen receptor-negative human breast carcinoma cells via modulation in protein expression of p53 and Bax and caspase-3 activation. *Mol Cancer Ther*. 2005 Jan;4(1):81-90.
5. Lin JK, Lin-Shiau SY. Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols. *Mol Nutr Food Res*. 2006 Feb;50(2):211-7.
6. Zhao X, Tian H, Ma X, Li L. Epigallocatechin gallate, the main ingredient of green tea induces apoptosis in breast cancer cells. *Front Biosci*. 2006 Sep 1;11:2428-33.
7. Thangapazham RL, Singh AK, Sharma A, Warren J, Gaddipati JP, Maheshwari RK. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett*. 2006 Mar 3 (in press)
8. Anderson JJB, Gartner SC. Phytoestrogens and human function. *Nutr Today* 1997;32:232-39
9. Kelly GE, Joannou GE, Reeder AY, et al. The variable metabolic response to dietary isoflavons in humans. *PSEBM* 1995; (208):40-43
10. Lu LW, Anderson KE, Grady JJ, et al/ Effects of soy consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:63-70
11. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, et al. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study 2000; 7(4):236-42
12. Kyle E, Neckers L, Takimoto C, et al. Genistein-induced apoptosis cancer cells is preceded by a specific decrease in focal adhesion kinase activity. *Mol Pharmacol* 1997; 51(2): 193-200
13. Yue TL, Wang X, Loudon CS, et al. 2-Methoxyestradiol, an endogenous estrogen metabolite; induces apoptosis in endothelial cells and inhibits angiogenesis: possible role for stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas expression *Mol Pharmacol* 1997; 51(6); 951-62
14. Xu X, Duncan AM, Merz BE, et al. Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(12); 1101-08
15. Xu X, Duncan AM, Wangen KE, et al. Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(8); 781-86.
16. Fotsis T, Pepper M, Adlercrutz H, et al. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 2690-94
17. Pino AM, Valladares LE, Palma MA, et al. Dietary isoflavones, affect sex hormone-binding globulin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8): 2797-2800.
18. Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis* 1996;17:271-75
19. Shen F, Xue X, Weber G. Tamoxifen and genistein synergistically down-regulate signal transduction and proliferation in estrogen receptor-negative human breast carcinoma MDA-MB 435 cells. *Anticancer Res* 1999; (3A):1657-62.