

О.О. Кленов  
С.П. Залеток  
О.А. Орловський  
С.В. Гоголь  
Д.П. Бурлака

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології  
ім. Р.Є. Кавецького  
НАН України, Київ, Україна

**Ключові слова:** соєві продукти, лікувальне харчування, експериментальні пухлини, гормонозалежність пухлин, швидкість росту пухлин, тривалість життя тварин, МДА.

## ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ СОЄВИХ ПРОДУКТІВ У ЛІКУВАЛЬНОМУ ХАРЧУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

**Резюме.** Досліджено протипухлинний ефект соєвого протеїнового концентрату та двох сироподібних соєвих продуктів. У роботі використано пухлинні моделі з різним ступенем гормонозалежності: позитивні за експресією рецепторів естрогенів пухлини молочної залози мишей СЗН/Sp; карцинома Са-755 мишей; карциносаркома Уокер W-256 щурів; карцинома Герена щурів; лімфолейкоз L1210 мишей (асцитний штаб). Виявлено, що помірне споживання тваринами соєвих продуктів, включених в кормовий раціон, призводило до гальмування росту перещеплених пухлин. Надмірне споживання соєвих продуктів викликало прискорення росту пухлин. Гальмівний ефект виявляв яскраву залежність від ступеня естрогензалежності пухлин, що свідчить про провідну роль у ньому фітоестрогенів сої. Водночас наявність тенденції до гальмування росту карциноми Герена у статевозрілих самців та до подовження середньої тривалості життя у мишей з лейкозом L1210 дозволяє припустити, що гормональні властивості флавоноїдів сої не є єдиними чинниками, що зумовлюють її протипухлинні властивості. Всі соєві продукти, досліджені в цій роботі, проявляли високу антиоксидантну активність. Зроблено висновок, що застосування соєвих продуктів у харчуванні онкологічних хворих є перспективним, але потребує ретельного, виваженого формування раціонів, щоб не допустити передозування соєвих компонентів.

### ВСТУП

Харчові продукти з сої, що є джерелом єдиного повноцінного за амінокислотним складом рослинного білка та багатьох біологічно активних речовин, сьогодні вже застосовуються для лікувального харчування хворих з різноманітними патологіями. Зокрема, соєві продукти (СП), розроблені в Інституті харчової хімії і технології НАН України, були застосовані з позитивним ефектом у пацієнтів з захворюваннями серцево-судинної системи [1], респіраторного тракту [2] та з опіковою хворобою [3, 4] і запропоновані як доповнення до базисної терапії цих захворювань.

У літературі представлені численні вказівки на профілактичні й навіть лікувальні можливості СП щодо злоякісних новоутворень. За епідеміологічними даними, в країнах Сходу, де населення традиційно споживає СП (Японія, В'єтнам, Філіппіни), захворюваність жінок на рак молочної залози (РМЗ) значно нижча, ніж в інших країнах [5, 6]. Такий ефект проявляється головним чином серед тих жінок, які споживали СП не лише в дорослому віці, але й у пубертатний період. Згідно з існуючими уявленнями [7–13] споживання СП може призводити не лише до зменшення ймовірності виникнення спонтанних та індукованих естрогензалежних пухлин, особливо РМЗ (профілактичний, антиканцерогенний ефект), але й до гальмування росту таких пухлин, що вже виникли (терапевтичний, про-

типухлинний ефект). Вважають, що це відбувається завдяки наявності в складі сої таких флавоноїдів, як геністеїн та даїдзеїн, які мають спорідненість до рецепторів естрогенів (РЕ). Тому ці фітоестрогени, конкуруючи за РЕ з естрогенами організму, знижують інтенсивність гормональної стимуляції проліферації РЕ+-клітин.

Водночас залежність ефекту фітоестрогенів (як очищених, так і в складі харчових продуктів) від їх дози та концентрації може бути досить неоднозначною [14–17]. Крім того, є дані [18–24] про протипухлинний ефект СП щодо пухлин легені, шлунково-кишкового тракту та інших органів, клітини яких містять лише фонову кількість РЕ. Тому, не дивлячись на досить велику кількість експериментальних [24–26], епідеміологічних [5, 6] та клінічних [27–29] досліджень впливу як очищених флавоноїдів сої, так і дієти з включенням різноманітних продуктів з сої на ріст і виникнення гормонозалежних і гормонезалежних злоякісних пухлин, однозначної відповіді на ці питання немає.

Мета цієї роботи полягала в дослідженні впливу СП (як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва) при різних режимах їх споживання на ріст експериментальних пухлин з різним ступенем гормонозалежності для визначення доцільності їх застосування у лікувальному харчуванні онкологічних хворих.

**ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дослідження проведено з використанням трьох естрогензалежних і двох естрогеннезалежних моделей пухлин.

*Естрогензалежні моделі.* Спонтанні PE+-пухлини молочної залози (МЗ) мишей лінії СЗН/Sn виникають під впливом ендogenous ретровірусу В-типу (фактора молока) приблизно в 90% мишей-самиць цієї лінії при інбредному схрещуванні [30]. На виникнення пухлин істотно впливають гормональні перебудови в організмі самиць під час вагітності, при народженні мишенят та лактації. Морфологічно ці пухлини являють собою типові аденокарциноми і чутливі до гормонотерапії. З естрогензалежних моделей, досліджених у цій роботі, естрогензалежність саме цієї моделі проявляється найбільш яскраво і є загальновизнаною. Для дослідів 0,2 мл 30% (у фізіологічному розчині хлориду натрію) суспензії клітин та частинок пухлинної тканини діаметром до 1 мм вводили під шкіру мишам-самицям лінії СЗН/Sn віком 2,5–3,0 міс.

Карциносаркома Уокер W-256 шурів походить від спонтанної аденокарциноми МЗ самиці нелінійного шура. За існуючими даними [31] популяція клітин сучасного штаму W-256 складається з двох субпопуляцій. Одна з них є естрогензалежною, чутливою до дибутирил-цАМФ, туморогенна лише для самиць та кастрованих самців, у самиць її ріст проявляє яскраву залежність від фази естрального циклу в день перещеплення та наступний день. Друга субпопуляція нечутлива до естрогенів та дибутирил-цАМФ і туморогенна навіть для статевозрілих самців. Вміст PE у клітинах W-256 у середньому по популяції не перевищує середнього їх вмісту в клітинах органів, що належать до статевої сфери [32]. Для дослідів самицям (віком 2,5–3,0 міс) під шкіру вводили суспензію клітин W-256 ( $2 \cdot 10^6$  клітин на тварину в 0,5 мл фізіологічного розчину хлориду натрію).

Карцинома Са-755 мишей походить з аденокарциноми МЗ самиці лінії С57В16, перещеплюється на статево зрілих самицях цієї ж лінії або гібридах першого покоління С57В16×DBA2 (BDF1). Для дослідів самицям (віком 2,5–3,0 міс) BDF1 внутрішньом'язово перещеплювали по 0,2 мл 30% суспензії (у фізіологічному розчині хлориду натрію) клітин та подрібнених шматочків пухлини.

*Естрогеннезалежні моделі.* Карцинома Герена (КГ) шурів, хоча й походить зі спонтанної карциноми матки, однаково легко перещеплюється як самицям, так і самцям. З метою запобігання можливим естрогензалежним ефектам у наших дослідях були використані лише самці (віком 2,5–3,0 міс). КГ перещеплювали тваринам під шкіру по 0,5 мл 30% суспензії подрібнених шматочків пухлинної тканини у фізіологічному розчині хлориду натрію.

Лімфолейкоз L1210 мишей (асцитний штаб). Для цього штаму не виявляють істотної різниці в рості при перещепленні на самиць або самців. Для дослі-

дів штаб перещеплювали мишам лінії DBA2 (віком 2,5–3,0 міс) внутрішньоочеревинно по  $2,5 \cdot 10^5$  клітин у 0,25 мл фізіологічного розчину хлориду натрію.

У роботі були використані тварини розводки віварію ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Всі дослідження проводили згідно з Міжнародними правилами проведення робіт з експериментальними тваринами.

*Соеві продукти.* Досліджували протипухлинний ефект наступних СП: соєвого протеїнового концентрату (СПК) Danprotex В-50 («Aarhus Olie fabric A/S Aarhus», Данія); сироподібних СП, виготовлених з сиріої сої (СПС) або з сої, термічно обробленої водною парою при нормальному атмосферному тиску протягом 40 хв (СПТ) в Інституті харчової хімії і технології НАН України\*. Продукти СПС і СПТ містили в середньому 14% загального білка. Активність інгібіторів протеаз у СПС зберігалася практично нативною, в СПТ була зменшена на 90%.

Враховуючи вміст загального білка та вологи в різних СП, для годівлі тварин СПК змішували зі стандартним гранульованим комбікормом у ваговому співвідношенні 1 : 4, а СПС або СПТ — у ваговому співвідношенні 1 : 3. В усіх дослідях крім одного, спеціально спрямованого на виявлення ефекту надмірної годівлі, експериментально була визначена кількість корму, яку тварини повністю споживали за добу. В спеціальному досліді тваринам давали надмірну кількість корму. За режимами споживання досліджуваних кормових раціонів тварин було розділено на 3 групи: профілактична, терапевтична та комбінована (профілактичний + терапевтичний режими). Тварини профілактичних груп споживали досліджуваний корм лише до перещеплення пухлин (миші — 21 добу, шурі — 10 діб до перещеплення пухлин, після чого тварин переводили на стандартний комбікорм), тварини терапевтичних груп знаходилися на зазначених раціонах з дня перещеплення пухлин до забою або загибелі, при комбінованих режимах тварини споживали досліджуваний корм до та після перещеплення пухлин.

Профілактичний та терапевтичний ефекти СП оцінювали за латентним терміном появи пухлин, середньою масою пухлин на момент забою тварин (або за середніми розмірами пухлин у динаміці їх росту — для карциноми Са-755 мишей), за середньою тривалістю життя (СТЖ) тварин. Антиоксидантний ефект оцінювали за вмістом малонового диальдегіду (МДА) в гомогенатах печінки, який визначали за методом [33] із застосуванням 2-тіобарбітурової кислоти. Статистичну оцінку одержаних даних здійснювали за *t*-критерієм Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Дослідження впливу СПК на ріст перещеплених PE+-пухлин МЗ та СТЖ мишей СЗН/Sn показало,

\*Висновок МОЗ України про безпечність для здоров'я соєвого сироподібного продукту № 05.03.02-04/55791 від 05.12.2005 р.

що споживання цього продукту як у комбінованому (профілактичний + терапевтичний), так і лише в терапевтичному режимі призводило до істотного пригнічення росту (на 66 та 60% відповідно,  $p < 0,05$ ) цих пухлин. Водночас СТЖ тварин значно (на 80%,  $p < 0,05$ ) збільшувалася лише за комбінованого режиму споживання СПК (табл. 1).

**Таблиця 1**  
Середній об'єм PE+-пухлин (на 30-ту добу після перещеплення) та СТЖ мишей C3H/Sp з пухлинами при різних режимах споживання корму з СПК,  $M \pm m$

Кормовий раціон, режим споживання	Середній об'єм пухлин, $cm^3$	СТЖ, діб
Стандартний комбікорм, контроль, $n = 14$	$5,0 \pm 0,5$	$121 \pm 40$
Корм з СПК, терапевтичний режим, $n = 10$	$2,0 \pm 0,9^*$	$123 \pm 28$
Корм з СПК, комбінований режим, $n = 10$	$1,7 \pm 0,5^*$	$218 \pm 25^*$

\* $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Результати дослідження впливу СПК на розвиток карциноми M3 Ca755 наведені в табл. 2.

Як видно з представлених даних, споживання тваринами корму з СПК призводило до гальмування росту пухлин порівняно з контрольними тваринами, які утримувалися на стандартному кормовому раціоні. Особливо значне гальмування росту пухлин спостерігалось в групі тварин, які споживали корм з СПК у комбінованому режимі (до і після перещеплення пухлин). Так, на 30-ту добу після перещеплення середній об'єм пухлин у тварин цієї групи був на 63% ( $p < 0,05$ ) менший порівняно з контрольними тваринами. Споживання тваринами з перещепленою аденокарциномою M3 Ca755 корму з СПК у комбінованому режимі призводило до суттєвого збільшення тривалості їх життя (СТЖ —  $46,25 \pm 2,53$  проти  $39,1 \pm 2,1$  доби у контрольних тварин;  $p < 0,05$ ). Значно менший вплив на СТЖ ми виявили при споживанні тваринами СПК тільки у профілактичному або тільки у терапевтичному режимах ( $42,3 \pm 1,2$  і  $41,5 \pm 0,88$  доби відповідно). Споживання тваринами СПК у профілактичному або терапевтичному режимі впливало і на термін появи пальпованих пухлин, який в обох випадках був на 10% більший порівняно з контролем. Найдовший латентний термін (на 23% більше, ніж у контролі) ми спостерігали у тварин за комбінованого режиму споживання СПК.

Дослідження впливу споживання сироподібних продуктів з сирі та термообробленої сої (СПС і СПТ) на розвиток пухлин проводили у щурів з перещепленою карциносаркомою Уокер W-256 (табл. 3).

Помірне споживання тваринами СПТ призводило до значущого зниження швидкості росту пухлин в обох дослідних групах (на 41% в разі комбінованого режиму споживання та на 48% — при терапевтичному). Надмірне ж споживання тваринами СПТ призводило до різкого (на 100%) прискорення росту пухлин. Споживання тваринами СПС також призводило до збільшення росту карциносаркоми W-256. Споживання обох продуктів (СПС та СПТ) не впливало на термін появи пальпованих карциносарком.

**Таблиця 3**  
Вплив споживання корму з СПТ та СПС на масу (на 12-ту добу після перещеплення) карциносаркоми W-256 у нелінійних щурів-самців

Кормовий раціон, вид СП, режим споживання	Маса пухлин, г
Стандартний корм	$25,6 \pm 3,9$
Корм з СПТ, помірна годівля, комбінований режим	$15,2 \pm 2,5^*$
Корм з СПТ, помірна годівля, терапевтичний режим	$13,4 \pm 4,0^*$
Стандартний корм	$11,5 \pm 2,5$
Корм з СПТ, надмірна годівля, комбінований режим	$19,1 \pm 1,5^*$
Корм з СПТ, надмірна годівля, терапевтичний режим	$23,0 \pm 2,4^*$
Стандартний корм	$28,9 \pm 2,2$
Корм з СПС, помірна годівля, терапевтичний режим	$36,3 \pm 3,1$

\* $p < 0,05$  порівняно з контролем, у кожній групі було по 10 тварин.

Дослідження рівня МДА у печінці щурів (табл. 4) показало, що споживання як СПТ, так і СПС призводить до його зниження як у здорових тварин, так і у тварин з пухлинами.

**Таблиця 4**  
Вплив корму з СПТ та СПС при різних режимах їх споживання на рівень МДА у гомогенатах печінки нелінійних щурів-самців — здорових та з карциносаркомою W-256

№ досліджу	Кормовий раціон, вид СП, режим споживання	Вміст МДА в гомогенаті печінки, $mkmol/g$ тканини*
Здорові тварини (без пухлин)		
1	Стандартний комбікорм	$1,70 \pm 0,04^{**}$
	Корм з СПС, помірне споживання	$1,36 \pm 0,03^{**}$
	Корм з СПТ, помірне споживання	$1,45 \pm 0,02^{**}$
Тварини з пухлинами		
2	Стандартний комбікорм	$4,12 \pm 0,10$
	Корм з СПС, помірне споживання, терапевтичний режим	$2,30 \pm 0,06^{**}$
Тварини з пухлинами		
3	Стандартний комбікорм	$4,20 \pm 0,10$
	Корм з СПТ, помірне споживання, терапевтичний режим	$1,69 \pm 0,04^{**}$
Тварини з пухлинами		
4	Стандартний комбікорм	$4,21 \pm 0,31$
	Корм з СПТ, надмірне споживання, комбінований режим	$2,90 \pm 0,24^{**}$
	Корм з СПТ, надмірне споживання, терапевтичний режим	$2,80 \pm 0,28^{**}$

\*Вміст МДА вимірювали в гомогенатах печінки 5 тварин з кожної групи на 12-ту добу після перещеплення пухлин; \*\* $p < 0,05$ .

Водночас слід також зазначити достовірно менше зниження вмісту МДА при споживанні СПС та при надмірному споживанні СПТ. При споживанні СПС

**Таблиця 2**  
Вплив споживання корму з СПК на динаміку росту аденокарциноми M3 Ca755

Кормовий раціон, режим споживання	Розмір пухлин ( $cm^3$ ) в різні терміни після перещеплення, діб							
	12	15	19	21	23	26	28	30
Стандартний корм, контроль	$1,59 \pm 0,39$	$3,36 \pm 0,84$	$3,64 \pm 1,20$	$4,48 \pm 0,92$	$6,68 \pm 1,66$	$9,15 \pm 1,71$	$9,62 \pm 1,73$	$12,3 \pm 1,20$
Корм з СПК, профілактичний режим (до перещеплення)	$0,00 \pm 0,00$	$1,13 \pm 0,08^*$	$1,93 \pm 0,28^*$	$3,10 \pm 0,69$	$5,23 \pm 1,15$	$7,30 \pm 1,21$	$7,93 \pm 1,27$	$10,44 \pm 1,44$
Корм з СПК, терапевтичний режим (після перещеплення)	$0,00 \pm 0,00$	$0,57 \pm 0,55^*$	$2,11 \pm 0,81$	$3,92 \pm 1,38$	$5,74 \pm 1,59$	$6,55 \pm 1,73$	$7,55 \pm 3,48$	$11,08 \pm 0,71$
Корм з СПК, комбінований режим (до і після перещеплення)	$0,00 \pm 0,00$	$0,52 \pm 0,01^*$	$0,81 \pm 0,32^*$	$1,13 \pm 0,36^*$	$1,59 \pm 0,33^*$	$2,87 \pm 0,93^*$	$3,45 \pm 1,10^*$	$4,51 \pm 1,29^*$

\* $p < 0,05$  порівняно з контролем, у кожній групі було по 15 тварин.

та при надмірному споживанні СПТ у тварин на розтині спостерігалися ознаки аліментарного гепатиту, а в сироватці крові був істотно підвищений вміст прямого білірубину. Так, після споживання СПС вміст прямого білірубину в сироватці крові тварин підвищувався вдвічі. У всіх тварин з пухлинами, що споживали стандартний корм, відзначали значне збільшення лейкоцитів у крові (у 2–4 рази порівняно зі здоровими тваринами). При помірному споживанні СПТ вміст лейкоцитів у крові у тварин практично нормалізувався, а при надмірному споживанні СПТ або при споживанні СПС — хоча й зменшувався, але не досягав рівня інтактних тварин.

Вплив СПС та СПТ на ріст КГ у щурів-самців виявився подібним до такого, що спостерігався на моделі карциносаркоми Уокер W-256, але був значно слабшим (табл. 5). Пригнічення росту КГ під впливом СПТ складало 21%, що значно менше, ніж для естрогензалежних пухлин (41–66%).

Таблиця 5

Вплив споживання корму з СПС та СПТ на ріст КГ у щурів та вміст МДА в гомогенатах печінки тварин\*

Кормовий раціон, вид СП, режим споживання	Маса пухлин, г	Вміст МДА у гомогенаті печінки, мкМоль/г тканини
Стандартний комбікорм, контроль	21,2 ± 2,9	2,81 ± 0,03
Корм з СПС, помірне споживання	21,6 ± 3,5	1,10 ± 0,03**
Корм з СПТ, помірне споживання	16,7 ± 2,6	1,47 ± 0,02**

\*Дослідження проводили на 22-гу добу після перещеплення пухлин;

\*\* $p < 0,05$  порівняно з контролем, у кожній групі було по 10 тварин.

Споживання ж тваринами корму з СПС не викликало гальмування росту КГ, але й не прискорило його. Разом з тим СПС, як і СПТ, сприяв суттєвому зниженню рівня МДА в печінці щурів з КГ (на 61 та 48% відповідно порівняно з контрольними тваринами) (див. табл. 5).

Дещо слабшою виявилася антиоксидантна дія СПК у мишей DBA2 з лейкозом L1210: вміст МДА в гомогенатах печінки зменшився під його впливом лише на 17% проти контролю і залишився на 19% вищим, ніж у інтактних тварин. Водночас цей продукт також виявився здатним зменшувати вміст МДА в печінці здорових тварин (на 21%) порівняно з інтактною групою. При дослідженні впливу СПК на СТЖ мишей з перещепленим лейкозом L1210 відзначали незначне (на рівні тенденції) збільшення ( $22,0 \pm 3,4$  проти  $19,3 \pm 3,0$  доби в контролі,  $p > 0,05$ ).

Таким чином, вплив випробуваних СП на ріст естрогензалежних пухлин виявився значно більшим, ніж на ріст естрогеннезалежних. Це свідчить про провідну роль фітоестрогенів у протипухлинному ефекті СП. Водночас виявлена тенденція до гальмування росту КГ у статевозрілих самців та тенденція до подовження СТЖ у мишей з лейкозом L1210 дає підстави вважати, що протипухлинний ефект соєвої дієти залежить не тільки від гормоноподібних властивостей фітоестрогенів сої. Це припущення добре узгоджується з нашими даними та даними інших авторів, які свідчать про здатність ізофлавононів сої, безвідносно до їх естрогенних властивостей, впливати на регуляторні функції факторів транскрипції, зокрема

фактора транскрипції NF-κB та на метаболізм поліамінів у пухлинних клітинах [34–36].

## ВИСНОВКИ

1. Виявлено, що помірне споживання тваринами СП, включених у кормовий раціон, призводить до гальмування у них росту перещеплених пухлин.

2. Гальмівний ефект принципово залежав від ступеню естрогензалежності пухлин, що підтверджує провідну роль в протипухлинному ефекті фітоестрогенів сої.

3. Наявність тенденцій до гальмування росту КГ у статевозрілих самців та до подовження СТЖ у мишей з лейкозом L1210 дозволяє припустити, що гормональні властивості флавоноїдів сої все ж не є єдиними чинниками, що зумовлюють її протипухлинні властивості.

4. Усі СП, досліджені в цій роботі, проявляли високу антиоксидантну активність.

5. Отримані дані свідчать про потенційну можливість використання продуктів, вироблених із сої, у складі дієти онкологічних хворих. Разом з тим застосування СП у харчуванні, особливо у харчуванні онкологічних хворих, потребує ретельного, виваженого формування раціонів, щоб не допустити передозування соєвих компонентів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Шатило ВБ, Коркушко ОВ, Боровский ВР и др. Эффективность лечебно-профилактической диеты с включением соевых продуктов у пожилых больных хронической ишемической болезнью сердца. Пробл старения и долголетия 2006; 15 (4): 339–50.
2. Анисимова ЮН, Боровский ВР, Басанец АВ и др. Использование соевых продуктов в комплексной терапии заболеваний бронхолегочной системы у горнорабочих угольных шахт. Пробл харчування 2006; 3: 25–8.
3. Боровский ВР, Анисимова ЮН, Клименко ЛА и др. Роль лечебно-профилактического продукта на основе соевой суспензии в комплексной терапии больных с термической травмой. Пробл харчування 2005; 3 (8): 39–45.
4. Анисимова ЮН, Боровский ВР, Бычкова НГ и др. Роль питательной смеси на основе сои в коррекции иммунного статуса больных с термической травмой. Лікарська справа (Врачебное дело) 2005; 8: 56–62.
5. Yan L, Spitznagel E. A meta-analysis of soyfoods and risk of breast cancer in women. Int J Cancer Prev 2005; 1: 281–93.
6. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 459–71.
7. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. Obstet Gynecol 1996; 87: 897–904.
8. Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. Nutr Cancer 1997; 27: 31–40.
9. An J, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, et al. Estrogen receptor beta-selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. J Biol Chem 2001; 276: 17808–14.
10. Jefferson WN, Couse JF, Padilla-Banks E, et al. Neonatal Exposure to Genistein Induces Estrogen Receptor (ER)α Expression and Multioocyte Follicles in the Maturing Mouse Ovary: Evidence for ERβ-Mediated and Nonestrogenic Actions. Biol Reproduct 2002; 67: 1285–96.
11. Shao ZM, Shen ZZ, Fontana JA, et al. Genistein's «ER-dependent and independent» actions are mediated through ER pathways in ER-positive breast carcinoma cell lines. Anticancer Res 2000; 20: 2409–16.

12. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, *et al.* Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res* 2000; **60**: 4112–21.

13. Vantghem SA, Wilson SM, Postenka CO, *et al.* Dietary Genistein Reduces Metastasis in a Postsurgical Orthotopic Breast Cancer Model. *Cancer Res* 2005; **65** (15): 3396–403

14. Allred CD, Allred KF, Ju YH, *et al.* Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res* 2001; **61**: 5045–50.

15. Ju YH, Allred CD, Allred KF, *et al.* Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice. *J Nutr* 2001; **131**: 2957–62.

16. Liener I. Possible adverse effects of soybean anticarcinogens. *J Nutr* 1995; **125** (3): 7446–505.

17. Wietrzyk J, Mazurkiewicz M, Madej J, *et al.* Genistein alone or combined with cyclophosphamide may stimulate 16/C transplantable mouse mammary cancer growth. *Med Sci Monit* 2004; **10** (11): BR414–9.

18. Rao CV, Wang CX, Simi B, *et al.* Enhancement of experimental colon cancer by genistein. *Cancer Res* 1997; **57**: 3717–22.

19. 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): 1851–8.

20. Lian F, Li Y, Bhuiyan M, Sarkar FH. p53-independent apoptosis induced by genistein in lung cancer cells. *Nutr Cancer*. 1999; **33** (2): 125–31.

21. Messina M, Bennink M. Soyfoods, isoflavones and risk of colonic cancer: a review of the in vitro and in vivo data. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1998; **12**: 707–28.

22. Spector D, Anthony M, Alexander D, *et al.* Soy consumption and colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2003; **47**: 1–12.

23. Toyomura K, Kono S. Soybeans, soy foods, isoflavones and risk of colorectal cancer: a review of experimental and epidemiological data. *Asian Pac J Cancer Prev* 2002; **3**: 125–32.

24. Yanagihara K, Ito A, Toge T, *et al.* Antiproliferative effects of isoflavones on human cancer cell lines established from the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1993; **53**: 5815–21.

25. Kim HA, Jeong KS, Kim YK. Soy extract is more potent than genistein on tumor growth inhibition. *Anticancer Res* 2008; **28** (5A): 2837–41.

26. Li Y, Sarkar FH. Down-regulation of invasion and angiogenesis-related genes identified by cDNA microarray analysis of PC3 prostate cancer cells treated with genistein. *Cancer Lett* 2002; **186**: 157–64.

27. Velentzis LS, Woodside JV, Cantwell MM, *et al.* Do phytoestrogens reduce the risk of breast cancer and breast cancer recurrence? What clinicians need to know. *Eur J Cancer* 2008; **44** (13): 1799–806.

28. Pendleton JM, Tan WW, Anai S, *et al.* Phase II trial of isoflavone in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after previous local therapy. *BMC Cancer* 2008; **11** (8): 132.

29. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, *et al.* Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril* 2007; **87** (6): 1243–9.

30. Burlaka DP, Gutnik NS, Sherban SD, *et al.* Change of estrogen receptors level in transplanted mammary tumors of C3H/Sn mice due to modified hormonal environment. *Exp Oncol* 1995; **17**: 19–23.

31. Yoon Sang Cho-Chung. In vivo inhibition of tumor growth by cyclic adenosine 3',5'-monophosphate derivatives. *Cancer Res* 1974; **34**: 3492–6.

32. Hanson RN, Franke LA, Kaplan M. Radioiodinated ligands for the estrogen receptor: tissue distribution of 17 alpha-[125I]

iodovinylestradiol derivatives in normal and tumor-bearing adult female rats. *Int J Rad Appl Inst* 1990; **17** (2): 239–45.

33. Стальная ИД, Гаришвили ТГ. Метод определения маломолекулярного диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В: *Современные методы в биохимии / Под ред ВН Ореховича / Москва: Медицина, 1977: 66–8.*

34. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; **3**: 768–80.

35. Surh YJ, Chun KS, Cha HH, *et al.* Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation. *Mutat Res* 2001; **480–481** (1): 243–68.

36. Aggarwal BB, Takada Y, Oommen OV. From chemoprevention to chemotherapy: common targets and common goals. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; **13**: 1327–38.

## PROSPECTS OF APPLICATION OF SOY-BEAN PRODUCTS IN MEDICAL FEED OF ONCOLOGIC PATIENTS

O.O. Klenov, S.P. Zaletok, O.A. Orlovsky, S.V. Gogol, D.P. Bourlaka

**Summary.** *Anti-tumor effect of the soy-bean protein concentrate and 2 curd-like soy-bean products made in the Institute of food chemistry and technology of NAS of Ukraine was studied. The experimental models with different ranges of hormone-dependence – ER+ mammary tumors of C3H/Sn mice; Ca-755 mouse carcinoma; Walker W-256 rat carcinosarcoma; Guerin's rat carcinoma; L1210 mouse lympholeukosis (an ascitic strain) – were used. Moderate consumption of the soy-bean products introduced into the animals' forage was shown to retard grafted tumors' growth. In contrary, excessive consumption led to acceleration of tumor growth. Retardation effect was strongly relative to the tumor's hormone-dependence range. This demonstrates predominant role of phytoestrogens of the soy-bean products. At the same time, the tendencies to retardation of Guerin's carcinoma growth in mature males and to prolongation of average lifetime of the mice with L1210 lympholeukosis allows to suppose hormonal properties of the soy-bean flavonoids are not single factor causing soy antitumor activity. All soy-bean products tested in this work expressed high antioxidant activity. A conclusion was naked food application of the soy-bean products, especially for the cancer patients, is prospective but requires carefully balanced diet to exclude overdose of soybean components.*

**Key Words:** soy-bean products, clinical nutrition, experimental tumors, hormone-dependence of tumors, rate of tumor growth, lifetime of animals, MDA.

### Адреса для листування:

Кленов О.О.  
03022, Київ, вул. Васильківська, 45  
Інститут експериментальної патології,  
онкології і радіобіології  
ім. Р.Є. Кавецького НАН України