

اثر پروتئین ایزوله سویا بر پیشگیری از آرتریت روماتوئید در موش صحرایی

مجید محمد شاهی*، سلطانعلی محبوب**، فاطمه حیدری***، بهمن رشیدی****، محمد رضا رشیدی*****
*دانشجوی دکتری تخصصی علوم تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
**استاد تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
***استاد یار تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.
****دانشجوی دکتری تخصصی بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
*****استاد شیمی دارویی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف

آرتریت روماتوئید یک بیماری اتوایمیون التهابی مزمن و سیستمیک می باشد که بیش از ۱٪ جوامع بشری را تحت تأثیر قرار داده و یکی از متداول ترین بیماری های التهابی است. این پژوهش با هدف تعیین اثرات پیشگیری کننده پروتئین سویا بر بروز آرتریت روماتوئید در مدل حیوانی طراحی گردید.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش صحرایی ماده از گونه SD به طور تصادفی به چهار گروه کنترل سالم، کنترل بیمار (آرتریت روماتوئیدی)، آرتریت روماتوئیدی دریافت کننده پروتئین ایزوله سویا (۷ گرم بر کیلوگرم) و آرتریت روماتوئیدی دریافت کننده دگزامتازون (۱ میلی گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. آرتریت روماتوئید با تزریق زیر پوستی کلاژن گاوی نوع II امولسیفیه شده در *Incomplete Freund's Adjuvant* در روز اول و هفتم مطالعه در حیوانات ایجاد گردید. مواد مورد آزمایش به مدت ۳۰ روز به حیوانات گاوآژ شد. شدت علائم بالینی آرتریت روماتوئید به طور روزانه در ناحیه پنجه پا و به صورت دو سوکور بر طبق یک روش امتیازدهی استاندارد انجام گردید. برای مقایسه میانگین ها در دو گروه از آزمون *Independent Sample T-Test* و *One Way Anova* استفاده شد.

یافته ها

علائم آرتریت روماتوئید در گروه پروتئین ایزوله سویا از روز 14 ± 1 ، در گروه دگزامتازون از روز $15/6 \pm 0/57$ و در گروه آرتریت روماتوئیدی از روز $11 \pm 1/26$ شروع شد ($P < 0/05$). شدت علائم بالینی آرتریت روماتوئید در روز سی ام در گروه پروتئین ایزوله سویا $3/83 \pm 2/04$ ، در گروه دگزامتازون $2 \pm 1/78$ و در گروه آرتریت روماتوئید $6/5 \pm 1/76$ بود ($P < 0/05$). در پایان درصد وقوع آرتریت روماتوئید در گروه پروتئین ایزوله سویا $83/33\%$ و در گروه آرتریت روماتوئید 100% مشاهده گردید.

نتیجه گیری

پروتئین ایزوله سویا قادر به کاهش شدت آرتریت روماتوئید است. لذا مصرف پروتئین سویا می تواند به عنوان عاملی در پیشگیری و حتی کاهش علائم آرتریت روماتوئید مطرح گردد.

کلید واژه ها: پروتئین سویا؛ آرتریت روماتوئید؛ ایزوفلاون.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: rashidi@tbzmed.ac.ir

تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

تاریخ پذیرش: ۸۸/۱/۱۹

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۱/۱۷

مقدمه

می‌روند و اثر کمی بر جریان‌ات ایمنی- التهابی بیماری دارند و بنابراین نمی‌توانند از روند پیشرفت بیماری و بدشکلی‌های غضروفی و استخوانی در مفاصل جلوگیری نمایند (۷). ضمن این که این داروها اغلب دارای عوارض جانبی درازمدت و سمی بوده و هزینه درمانی آن‌ها نیز بالا می‌باشد (۸). لذا با توجه به معایب فراوان داروهای مورد استفاده در طی سال‌های اخیر استفاده از گیاهان دارویی جهت درمان آرتрит روماتوئید توجه بسیاری از مجامع تحقیقاتی و بیماران مبتلا را به خود معطوف کرده است. اما علی‌رغم استفاده از این ترکیبات در طب سنتی، متأسفانه تاکنون شواهد قطعی و دلایل موثقی مبنی بر استفاده از این ترکیبات در طب نوین وجود ندارد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فلاونوئیدهای گیاهی، التهاب و پاسخ‌های ایمنی را از طریق مهار آنزیم‌های تنظیمی شرکت‌کننده در متابولیسم واسطه‌های التهابی تخفیف می‌دهند (۹). در این میان می‌توان به ترکیبات فلاونوئیدی و ایزوفلاونوئیدی سویا اشاره کرد. سویا ماده غذایی است که حاوی فیبر، اسیدهای چرب غیراشباع و ایزوفلاون‌ها می‌باشد (۱۰). جنیستین و دایدزئین ایزوفلاون‌های اصلی سویا هستند که از لحاظ ساختمانی شبیه تعدیل‌کننده‌های انتخابی رسپتور استروژن، تاموکسیفن و ایزوفلاون‌های سنتتیک هستند. نشان داده شده است که تاموکسیفن و ایزوفلاون‌های سنتتیک اثرات مفیدی بر متابولیسم غضروف دارند (۱۱) و بنابراین ممکن است که ایزوفلاون‌های سویا نیز به طور مشابهی بر متابولیسم غضروف و تعدیل‌کننده‌های آرتريت روماتوئید نقش داشته باشند. هرچند بسیاری از خواص درمانی و حفاظتی غذاهای گیاهی مورد استفاده به ترکیبات پلی‌فنلی موجود در آن‌ها نسبت داده می‌شود، ولی مطالعات انجام شده در خصوص شناخت مکانیسم عمل احتمالی آن‌ها بسیار ضد و نقیض و اغلب محدود به بررسی‌های *In Vitro* می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین اثر پروتئین ایزوله سویا بر زمان و شدت بروز علائم آرتريت روماتوئید

آرتريت روماتوئید یک بیماری اتوایمیون التهابی مزمن و سیستمیک می‌باشد که بیش از ۱٪ جوامع بشری را تحت تأثیر قرار داده و یکی از متداول‌ترین بیماری‌های التهابی است (۱). این بیماری تنها در ایالات متحده بیش از ۲ میلیون نفر آمریکایی را تحت تأثیر قرار می‌دهد که در این میان میزان شیوع در زنان ۳ برابر مردان می‌باشد (۲). میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری نیز به سرعت در حال افزایش است. طول عمر متوسط افراد مبتلا به این بیماری بر اساس گزارش مطالعات جامعه‌نگر ۲/۵ سال و بر اساس گزارش مطالعات کوهورت بیمارستانی ۱۰ تا ۱۸ سال کمتر از افراد نرمال می‌باشد (۳). متأسفانه در ایران گزارشی از میزان بیماری و مرگ و میر حاصل از آن در دست نیست. ولی نگاهی گذرا به جامعه پیرامون خود حاکی از شیوع در حال افزایش این بیماری به خصوص در میان زنان یائسه می‌باشد. پاتوژنز دقیق آرتريت روماتوئید هنوز روشن نشده است، ولیکن این بیماری به طور کلی با التهاب مفاصل سینوویال و متعاقباً بدشکلی‌ها و تخریب غضروف‌ها و استخوان‌ها مشخص می‌گردد (۱). تصور می‌شود سیتوکین‌های پیش‌التهابی به خصوص فاکتور نکروزی-تومورین α (TNF- α)، اینترلوکین- 1β (IL- 1β) و اینترلوکین-۶ (IL-6) که توسط مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و فیبروبلاست‌های سینوویال تولید می‌شوند، نقش مهمی در پاتوژنز و پیشرفت این بیماری دارند (۴). در بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید میزان این سیتوکین‌های پیش‌التهابی در مایع سینوویال و بافت‌های مفصلی به شدت افزایش می‌یابد (۵). در حال حاضر دو راهکار دارو درمانی برای این بیماران وجود دارد که عبارتند از استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) و داروهای ضد روماتوئیدی تعدیل‌کننده بیماری (DMARD) (۶). اغلب داروهای که به طور معمول مورد استفاده قرار می‌گیرند بیشتر برای کنترل درد و یا التهاب سینوویال مفاصل به کار

در موش صحرایی در سال ۱۳۸۷ در دانشگاه علوم پزشکی تبریز صورت گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش‌های صحرایی ماده ۱۰-۸ هفته‌ای از گونه Sprague-Dawley، با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۰۰ گرم به طور تصادفی در چهار گروه ۶ تایی در قفس‌های استاندارد، در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی در دمای معمول آزمایشگاه (22 ± 3) درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و تا زمان انجام آزمایش آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. آرتریت روماتوئید به روش CIA (Collagen Induce Arthritis) و با تزریق زیرپوستی ۱۰۰ میکروگرم کلاژن گاوی نوع II امولسیفیه شده در Incomplete Freund's Adjuvant در روزهای اول و هفتم مطالعه، در موش‌های صحرایی ایجاد گردید. با این روش علائم شروع آرتریت روماتوئید به طور طبیعی از حدود روز ۱۴ آغاز می‌شود (۱۲،۷،۱). حیوانات مورد مطالعه به چهار گروه کنترل سالم، کنترل بیمار (آرتریت روماتوئیدی)، آرتریت روماتوئیدی دریافت‌کننده پروتئین ایزوله سویا (۷ گرم بر کیلوگرم) و آرتریت روماتوئیدی دریافت‌کننده دگزاتازون (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. پروتئین ایزوله سویا (Soypro 900) محصول کشور چین و از شرکت Qingdao Crown تهیه گردید. به منظور یکسان کردن حجم و مقدار ظاهری ماده مورد مداخله در گروه دگزاتازون در مقایسه با گروه پروتئین سویا از کازئین که یک پروتئین بی‌اثر است، استفاده شد (۱۳). هم‌چنین به منظور سازگار شدن حیوانات و رسیدن غلظت پلاسمایی مواد مؤثره مورد آزمایش به یک حد ثابت (پلاتو)، مواد مورد آزمایش از یک هفته قبل از ایجاد آرتریت روماتوئید (روز صفر) یک‌بار در روز در ساعت ۱۰ صبح و به مدت ۳۰ روز به حیوانات مورد مطالعه گاوژ گردید. در مرحله بعد با بررسی تأخیر در شروع

علائم آرتریت روماتوئید در گروه‌های مورد، نسبت به گروه کنترل قدرت مداخله‌های دریافتی در به تأخیر انداختن ابتلا به بیماری مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۲،۷،۱). ارزیابی بالینی شروع، شدت و روند پیشرفت آرتریت روماتوئید توسط فرد بی‌خبر از انتساب حیوانات به گروه‌های مورد مطالعه در ناحیه پنجه پا و به روش معاینه و امتیازدهی استاندارد صورت گرفت. به این ترتیب که امتیاز صفر؛ به منزله عدم تغییر، امتیاز ۱؛ ورم و التهاب (سرخ شدگی) در انگشتان پا، امتیاز ۲؛ ورم و التهاب خفیف در پنجه پا، امتیاز ۳؛ ورم و التهاب شدید در انگشتان پا و امتیاز ۴؛ به منزله بدشکلی و عدم استفاده از پنجه پا می‌باشد. امتیاز آرتریت هر موش برابر مجموع امتیازهای تمام پاها است (حداکثر امتیاز برای هر موش ۱۶ می‌باشد) (۱۲،۷،۱). با مقایسه میانگین زمان شروع و شدت بروز علائم بالینی آرتریت روماتوئید در گروه‌های مورد مطالعه، قدرت مواد مورد آزمایش در به تأخیر انداختن ابتلا به بیماری ارزیابی شد. کلیه داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان گردید. برای مقایسه میانگین‌ها در دو گروه از آزمون Independent Sample T-Test استفاده شد و $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید. تمامی اصول نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی بر اساس استانداردهای مدرن در این زمینه رعایت شد (۱۴).

یافته‌ها

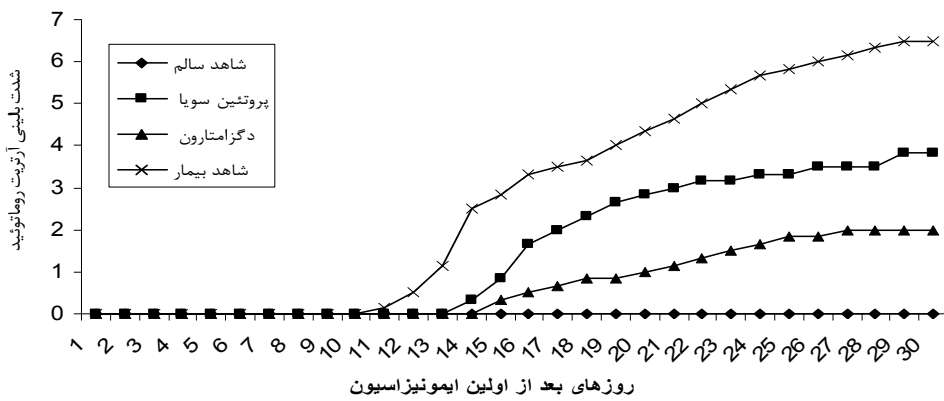
علائم آرتریت روماتوئید در گروه پروتئین ایزوله سویا از روز 14 ± 1 ، در گروه دگزاتازون از روز 15.6 ± 0.57 و در گروه آرتریت روماتوئید از روز $11 \pm 1/2$ شروع شد. از نظر آماری اختلاف معنی‌دار بین میانگین روز شروع علائم در گروه‌های پروتئین ایزوله سویا و دگزاتازون در مقایسه با گروه آرتریت روماتوئید مشاهده گردید (به ترتیب $P = 0.002$ و $P = 0.001$). شدت علائم بالینی آرتریت روماتوئید در پایان مطالعه در گروه پروتئین ایزوله سویا $3/83 \pm 2/04$ ، در گروه دگزاتازون

۲±۱/۷۸ و در گروه آرتريت روماتويد ۶/۵±۱/۷۶ بود. اختلاف معنی دار آماری بين میانگین های شدت علايم آرتريت روماتويد در گروه های پروتئين ایزوله سویا و دگرامتازون در مقایسه با گروه آرتريت روماتويد دیده شد (به ترتیب P=۰/۰۳۶ و P=۰/۰۰۲).

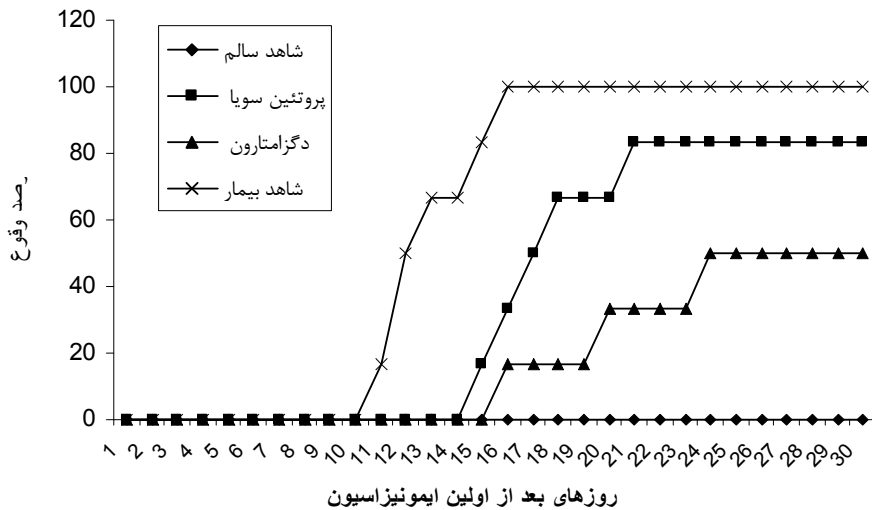
زمان بروز علايم در گروه کنترل بیمار (آرتريت روماتويدی)

زودتر از بقیه گروه ها بود. تجویز خوراکی پروتئين ایزوله سویا و دگرامتازون توانست روند پیشرفت علايم را کندتر سازد.

هرچند میزان کاهش علايم در گروه دریافت کننده دگرامتازون بیشتر از پروتئين ایزوله سویا بود؛ با این حال در گروه دریافت کننده پروتئين ایزوله سویا نیز کاهش قابل ملاحظه ای در شدت علايم بیماری مشاهده گردید (نمودار شماره ۱). درصد وقوع بیماری در پایان مطالعه در گروه کنترل بیمار (آرتريت روماتويدی) ۱۰۰٪ بود؛ این در حالی است که درصد وقوع آرتريت روماتويد در گروه دریافت کننده پروتئين ایزوله سویا ۸۳/۳۳٪ دیده شد (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱: روند بروز علايم آرتريت روماتويد در گروه های مورد مطالعه در طی ۳۰ روز



نمودار شماره ۲: درصد وقوع آرتريت روماتويد در گروه های مورد مطالعه

می اندازد. هرچند این تأخیر در مقایسه با دگرامتازون که یک داروی معمول ضد التهاب است، کمتر بود، اما در مقایسه با گروه کنترل بیمار از لحاظ آماری معنی دار نشان

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پروتئين ایزوله سویا حدود ۳ روز شروع ابتلا به آرتريت روماتويد را به تأخیر

می داد ($P=0/002$). هم چنین شدت علائم بالینی آرتريت روماتوئید در روز سی ام که به عنوان شاخص اصلی بروز آرتريت روماتوئید مورد استفاده قرار گرفت، در گروه پروتئین ایزوله سویا ($3/83 \pm 2/04$) نسبت به گروه آرتريت روماتوئید ($6/5 \pm 1/76$) تفاوت آماری معنی داری داشت ($P=0/036$). در پایان مطالعه $16/7\%$ گروه با پروتئین ایزوله سویا و 50% گروه با دگزامتازون سالم بودند و این در حالی بود که قبل از آن 100% گروه آرتريت روماتوئید داشتند. تاکنون هیچ مطالعه‌ای به بررسی مستقیم اثر پروتئین ایزوله سویا بر بروز علائم بالینی و پیشگیری از آرتريت روماتوئید نپرداخته است. ولی مطالعاتی موجود است که اثر پروتئین ایزوله سویا و یا ایزوفلاون‌های آن را بر سایر شرایط التهابی از قبیل التهاب عروق و یا استئوآرتريت بررسی کرده است. Bokarewa و همکاران در سال ۲۰۰۵ با بررسی اثر پروتئین ایزوله سویا و ایزوفلاون‌های سویا بر متابولیسم کلسیم نشان دادند که مصرف پروتئین ایزوله سویا به نسبت ایزوفلاون‌های سویا باعث دفع کمتر کلسیم ادراری می‌گردد (۱۵). در یک مطالعه انسانی Arjmandi و همکاران اثرات مصرف ۴۰ گرم پروتئین سویا برای مدت ۳ ماه را با اثرات مقادیر مشابه پروتئین شیر بر روی ۶۴ مرد و ۷۱ زن آمریکایی مقایسه کردند. نتایج حاکی از کاهش علائم استئوآرتريت از قبیل درد و سایر فاکتورهای مرتبط با کیفیت زندگی بود. هم چنین سطح سرمی گلیکوپروتئین ۳۹ که یک نشانگر تجزیه غضروف است کاهش و سطح فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ که در ارتباط با سنتز غضروف است، افزایش یافت (۱۶). در مطالعه Azadbakht و همکاران سطوح مارکرهای التهابی و مارکرهای اندوتلیال عروق در زنان یائسه و مبتلا به سندرم متابولیک به دنبال مصرف پروتئین سویا و آجیل سویا مورد ارزیابی قرار گرفت. پروتئین سویا توانست سطح CRP را کاهش دهد. هم چنین آجیل سویا سطوح NO، E-Selectin، IL-18 و CRP را نسبت به گروه کنترل بهبود بخشید. نویسندگان

نتیجه گرفتند که جایگزینی گوشت قرمز در رژیم DASH به وسیله آجیل سویا برخی مارکرهای التهابی را بهبود می‌بخشد، ولی پروتئین سویا چندان مؤثر نیست (۱۷). در مطالعه Azadbakht و همکاران از پروتئین سویا و آجیل سویا غنی از ایزوفلاون استفاده شد (به ترتیب ۸۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۱۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ در حالی که در این مطالعه از پروتئین ایزوله سویا حاوی مقادیر اندک ایزوفلاون استفاده گردید. مطالعات اخیر نشان می‌دهد افزایش غلظت TNF- α و NO که در زمان آپوپتوزیس استئوبلاست‌ها و بازجذب استخوان‌ها افزایش می‌یابد، احتمالاً نقش مهمی در تنظیم متابولیسم استئوبلاست‌ها به خصوص در آرتريت روماتوئید دارد (۱). Choi و همکاران با بررسی اثر عصاره اتانولی دانه سویا بر بقای سلولی و استرس اکسیداتیو در سلول‌های استئوبلاست نشان دادند که ترشح TNF- α به وسیله سلول‌های MC3T3-E1 به طور معنی داری بعد از تحریک به وسیله عصاره سویا کاهش می‌یابد (۱۸). Senolt و همکاران نشان دادند که عصاره سویا نقش بالقوه‌ای در پاکسازی رادیکال‌های آزاد دارد و به طور مؤثری تولید NO (نیتریک اکسید) و TNF- α و آپوپتوزیس در استئوبلاست‌ها را کاهش می‌دهد. این یافته‌ها همگی در راستای حمایت از فرضیه اثرات حفاظتی سویا بر استخوان در مناطق ملتهب از طریق مهار TNF- α مترشح از استئوبلاست‌ها به عنوان یک مکانیسم می‌باشد (۱۹). شواهد محکم اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی ثابت می‌کند که پلی‌فنل‌های رژیمی اثرات ضد التهابی دارند. هم چنین مطالعات اپیدمیولوژیک مشخص کردند که جوامعی که بیشتر غذاهای حاوی پلی‌فنل مصرف می‌کنند کمتر دچار بیماری‌های مزمن می‌گردند (۱). برخی ترکیبات فعال در سویا شناخته شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به ایزوفلاون‌های جنیستین و دایدزئین اشاره کرد (۲۰). Verdrengh و همکاران اثرات تزریق زیر جلدی ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم جنیستین را بر التهاب در موش‌های

پروتئین سویا می‌تواند به عنوان عاملی در پیشگیری و حتی کاهش علائم آرتريت روماتوئید مطرح گردد. پیشنهاد می‌شود که محققان به بررسی اثر پروتئین سویا و ایزوفلاون‌های آن بر سایر علائم و نشانه‌های آرتريت روماتوئید و سایر بیماری‌های التهابی بپردازند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در سال ۱۳۸۷ در دانشگاه علوم پزشکی تبریز و با همکاری مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، مرکز تحقیقات علوم تغذیه و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد.

نویسندگان این مقاله از همکاری معاونت محترم پژوهشی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی و مرکز تحقیقات علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز به جهت تأمین هزینه‌های مالی این پژوهش کمال تشکر را دارد.

سوری ماده که ۲ هفته قبل از مطالعه تخمدان‌های آن‌ها برداشته شده بود، بررسی کردند. نتایج نشان داد که هم تعداد بروز حملات آرتريت و هم شدت بروز علائم در حیوانات کاهش پیدا کرد که این نتایج، همسو با نتایج مطالعه حاضر بود. هم‌چنین در این مطالعه سطح آنتی‌بادی‌های ضد کلاژن نوع II در سرم به طور معنی‌داری کاهش یافت (۲۱). این که آیا ترکیبات مسئول اثرات سویا ایزوفلاون‌های آن هستند و یا سایر ترکیبات موجود در سویا، هنوز ثابت نشده است (۷). در هر حال لزوم انجام تحقیقات وسیع‌تر در خصوص مکانیسم اثر سویا بر تولید رادیکال‌های آزاد و اثرات ضد التهابی و آنتی‌استئوپروتیک آن به چشم می‌خورد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه برای اولین بار ثابت کرد که پروتئین ایزوله سویا قادر به کاهش شدت آرتريت روماتوئید است. لذا مصرف

References:

1. Wang C, Dai Y, Yang J, Chou G, Wang C, Wang Z. Treatment with Total Alkaloids from Radix Linderae Reduces Inflammation and Joint Destruction in Type II Collagen-Induced Model for Rheumatoid Arthritis. *J Ethnopharmacol* 2007;111(2):322-328.
2. Vierboom MP, Jonker M, Tak PP, Hart BA. Preclinical Models of Arthritic Disease in Non-Human Primates. *Drug Discov Today* 2007;12(7-8):327-335.
3. Martinez MS, Garcia-Monforte A, Rivera J. Survival Study of Rheumatoid Arthritis Patients in Madrid (Spain). A 9-year Prospective Follow-up. *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):195-198.
4. Tsuji G, Koshiba M, Nakamura H, Kosaka H, Hatachi S, Kurimoto C, Kurosaka M, Hayashi Y, Yodoi J, Kumagai S. Thioredoxin Protects Against Joint Destruction in a Murine Arthritis Model. *Free Radic Biol Med* 2006;40(10):1721-1731.
5. Zhao JH, Arao Y, Sun SJ, Kikuchi A, Kayama F. Oral Administration of Soy-Derived Genistin Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Acute Liver Inflammation but Does not Induce Thymic Atrophy in the Rat. *Life Sci* 2006;78(8):812-819.
6. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(6):473-488.
7. Cai X, Zhou H, Wong YF, Xie Y, Liu ZQ, Jiang ZH, Bian ZX, Xu HX, Liu L. Suppression of the Onset and Progression of Collagen-Induced Arthritis in Rats by QFGJS, a Preparation from an Anti-Arthritic Chinese Herbal Formula. *J Ethnopharmacol* 2007;110(1):39-48.
8. Feldmann M, Maini RN, Bondeson J, Taylor P, Foxwell BM, Brennan FM. Cytokine Blockade in Rheumatoid Arthritis. *Adv Exp Med Biol* 2001;490:119-127.
9. Manthey JA. Biological Properties of Flavonoids Pertaining to Inflammation. *Microcirculation* 2000;7(6 Pt 2):S29.
10. Turner NJ, Thomson BM, Shaw IC. Bioactive Isoflavones in Functional Foods: the Importance of Gut Microflora on Bioavailability. *Nutrition Reviews* 2003;61:204– 213.
11. Dijsselbloem N, Vanden Berghe W, De Naeyer A, Haegeman G. Soy Isoflavone Phyto-Pharmaceuticals in Interleukin-6 Affections. Multi-Purpose Nutraceuticals at the Crossroad of Hormone Replacement, Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Therapy. *Biochem Pharmacol* 2004 Sep;15;68(6):1171-85.
12. Gu W, Sydney R, Branwein. Inhibition of Type II Collagen-Induced Arthritis in Rats by Triptolide. *Int J Immunopharmacol* 1998;20:389-400.
13. Nagasawa A, Fukui K, Kojima M, Kishida K, Maeda N. Divergent Effects of Soy Protein Diet on the Expression of Adipocytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:909-914.
14. Radzikowski C. Protection of Animal Research Subjects. *Sci Eng Ethic* 2006;12(1):103-110.
15. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin Consumption in the Inflamed Joints of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(10):952-956.
16. Arjmandi BH, Khalil DA, Lucas EA, Smith BJ, Sinichi N, Hodges SB, et al. Soy Protein May Alleviate Osteoarthritis Symptoms. *Phytomedicine* 2004;11:567–575.
17. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Frank B, Walter C, et al. Soy Consumption, Marker of Inflammation, and

Endothelial Function. *Diabetes Care* 2007;30(4):967-973.

18. Choi EM, Koo SJ. Effect of Soybean Ethanol Extract on the Cell Survival and Oxidative Stress in Osteoblastic Cells. *Phytother Res* 2003;17(6):627-632.
19. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik M. Increased Adiponectin is Negatively Linked to the Local Inflammatory Process in Patients with

Rheumatoid Arthritis. *Cytokine* 2006;35(5-6):247-252.

20. Halm BM, Ashburn LA, Franke AA. Isoflavones from Soya Foods are More Bioavailable in Children than Adults. *Br J Nutr* 2007;98(5):998-1005.
21. Verdrengh M, Jonsson IM, Holmdahl M, Tarkowski A. Genistein as an Anti-Inflammatory Agent. *Inflamm Res* 2003;52:341-346.