

Ерлин Г.В.<sup>1</sup>, Стрелова О.Ю.<sup>1</sup>, Гребенюк А.Н.<sup>1,2</sup>

# Перспективы применения генистеина для лечения отравлений химическими веществами гепатотоксического действия (обзор литературы)

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербурга, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Поиск новых высокоэффективных лекарственных средств с широким спектром фармакологического действия и низкой токсичностью является одним из приоритетных направлений развития современной фармации и медицины. Актуальной остается разработка лекарственных средств, предназначенных для лечения отравлений химическими веществами гепатотоксического действия. Большой интерес в этом плане представляют вещества растительного происхождения, в частности генистеин.

**Материал и методы.** Материалом для анализа послужили источники литературы, реферированные в библиографических базах PubMed, Scopus, РИНЦ.

**Результаты.** В статье обсуждаются результаты отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению биологического действия генистеина. Описывается его структура, токсичность и механизмы фармакологического действия. Рассматриваются результаты исследований, подтверждающие эффективность генистеина в защите печени, а также в снижении токсического воздействия на этот орган при отравлениях. Выделяется раздел, в котором рассматривается возможность применения генистеина в различных медицинских областях и его потенциал для профилактики и лечения патологий, вызванных гепатотоксикантами.

**Ограничения исследования.** Обзор подготовлен на основе изучения 44 источников литературы, опубликованных за период с 1998 по 2023 год, что представляет собой достаточно референтную выборку.

**Заключение.** Генистеин, имеющий выраженную антиоксидантную активность, потенциально может быть использован для лечения отравлений химическими веществами, в механизме токсического действия которых важную роль играет оксидативный стресс, прежде всего гепатотоксикантов.

**Ключевые слова:** генистеин; флавоноид; антиоксидант; гепатотоксикант; отравление; лечение; обзор

**Для цитирования:** Ерлин Г.В., Стрелова О.Ю., Гребенюк А.Н. Перспективы применения генистеина для лечения отравлений химическими веществами гепатотоксического действия (обзор литературы). *Токсикологический вестник*. 2024; 32(2): 63–71. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-63-71>

**Для корреспонденции:** Ерлин Глеб Владимирович, аспирант 1-го курса направления токсикология, кафедра фармацевтической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [gleb.erlin@spcru.ru](mailto:gleb.erlin@spcru.ru)

**Участие авторов:** Ерлин Г.В. – сбор материала в библиографических базах, обработка и анализ материала, написание текста; Стрелова О.Ю. – анализ материала, обработка и редактирование текста; Гребенюк А.Н. – концепция и дизайн исследования; анализ материала, обработка и редактирование текста. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 27.12.2023 / Принята в печать: 10.03.2024 / Опубликовано: 27.04.2024

Gleb V. Erlin<sup>1</sup>, Olga Yu. Strelova<sup>1</sup>, Aleksandr N. Grebenyuk<sup>1,2</sup>

# Prospects for the use of genistein for the treatment of poisoning with hepatotoxic chemicals (literature review)

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** The search for new highly effective medicines with a wide range of pharmacological effects and low toxicity is one of the priorities of the development of modern pharmacy and medicine. The development of medicines intended for the treatment of poisoning by chemical substances of hepatotoxic action remains actual. Substances of plant origin, in particular genistein, are of great interest in this regard.

**Material and methods.** The material for the analysis was the sources of literature, abstracting in the bibliographic databases of PubMed, Scopus, and RSCI.

**Results.** The article discusses the results of domestic and foreign studies devoted to the study of the biological effect of genistein. Its structure, toxicity and mechanisms of action are described. The results of studies confirming the effectiveness of genistein in protecting the liver, as well as in reducing the toxic effects on this organ in case of poisoning, are considered. A section is highlighted that examines the possibility of using genistein in various medical fields and its potential for the prevention and treatment of pathologies caused by hepatotoxicants.

**Limitations .** The review was prepared based on a study of 44 literature sources published over the period from 1998 to 2023, which represents a fairly representative sample.

**Conclusion.** Genistein, which has a pronounced antioxidant activity, can potentially be used to treat poisoning with chemicals, in the mechanism of toxic action of which oxidative stress plays an important role, primarily hepatotoxicants.

**Keywords:** *genistein; flavonoid; antioxidant; hepatotoxicant; poisoning, treatment; review*

**For citation:** Erlin G.V., Strelova O.Yu., Grebenyuk A.N. Prospects for the use of genistein for the treatment of poisoning with hepatotoxic chemicals (literature review). *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2024; 32(2): 63–71. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-63-71> (In Russian)

**For correspondence:** *Gleb V. Erlin*, 1<sup>st</sup> year postgraduate student for toxicology, Department of Pharmaceutical Chemistry, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197022, St. Petersburg, Russia. E-mail: [gleb.erlin@spcpu.ru](mailto:gleb.erlin@spcpu.ru)

**Authors contribution:** *Erlin G.V.* – collection of material in bibliographic databases, material analysis, writing the text of the article; *Strelova O.Yu.* – material analysis, text processing and editing; *Grebenyuk A.N.* – the concept and design of the study, material analysis, text processing and editing. *All co-authors* – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received: December 27, 2023 / Accepted: March 10, 2024 / Published: April 27, 2024

## Введение

Поиск новых высокоэффективных лекарственных средств с широким спектром фармакологического действия и низкой токсичностью является одним из приоритетных направлений развития современной фармации и медицины. Актуальной остается разработка лекарственных средств, предназначенных для лечения отравлений химическими веществами, в том числе гепатотоксикантами [1]. Большой интерес в этом плане представляют вещества растительного происхождения, в частности генистеин.

*Цель работы* – провести анализ фармакологических свойств генистеина и обосновать возможность его применения в качестве средства лечения отравлений гепатотоксикантами.

## Материал и методы

Материалом для анализа послужили источники литературы, реферированные в библиографических базах PubMed, Scopus, РИНЦ.

## Источники получения и химическое строение генистеина

Генистеин (прунетол, софорикол) относится к семейству флавоноидов, к подгруппе изофлавонов, в значительном количестве представленной в растениях семейства *Бобовые (Fabaceae)*. Свое название генистеин берет от растения, из которого впервые был выделен в 1899 г. – дрочка красильного (*Genista tinctoria L.*, сем. *Fabaceae* – *Бобовые*).

В растениях сем. *Fabaceae* генистеин содержится в виде гликозидов. В наибольших количествах данный изофлавоноид обнаружен в следующих лекарственных растениях (см. рисунок):

- соя культурная (*Glycine max (L.) Merr.*) – в виде генистеина и генистеин-7-гликозида;
- софора японская (*Sophora japonica L.*) – в виде генистеин-7-софорозида и генистеин-4'-гликозида.

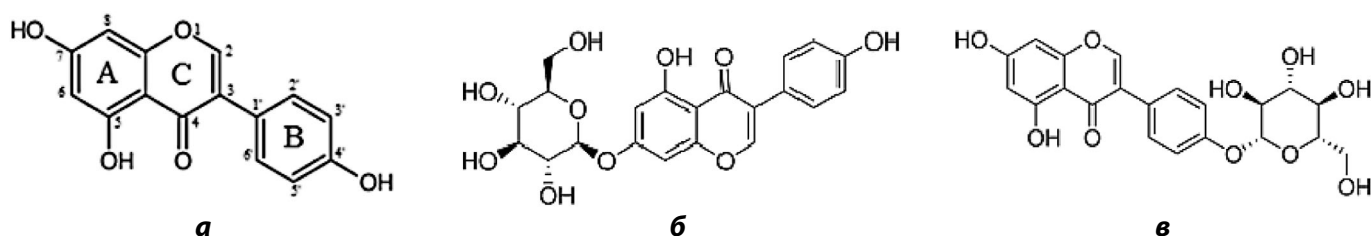
Генистеин состоит из 15 атомов углерода, расположенных в двух ароматических кольцах (коль-

ца А и В), которые соединены с другим углеродным пирановым кольцом (кольцо С), состоящим из ядра 3-фенилхромен-4-она. Основной углеродный скелет генистеина имеет двойную связь между вторым и третьим положениями. Кроме того, он имеет оксогруппу в четвертом положении кольца С и три дополнительные гидроксильные группы в пятом и седьмом положениях кольца А и в четвертом положении кольца В [2]. Являясь полифенольным соединением, он обладает выраженной антиоксидантной активностью [3], что позволяет рассматривать его в качестве перспективного средства для профилактики и лечения патологий, вызванных действием агентов, вызывающих оксидативный стресс [4, 5].

В НПЦ «Фармзащита» ФМБА России под руководством В.Ю. Ковтуна был создан синтетический аналог природного генистеина, полностью повторяющий его химическую структуру и свойства. В настоящее время на кафедре фармацевтической химии ФГБОУ ВО СПХФУ проводится работа по совершенствованию методики синтеза и разработка показателей качества генистеина для аттестации стандартного образца и потенциальной активной фармацевтической субстанции генистеина. Определены значения параметров качества генистеина для внесения в нормативную документацию на потенциальную активную фармацевтическую субстанцию. Установлено, что спектральные характеристики (ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , раман-спектр) природного и синтетического генистеина не отличаются друг от друга, подтверждена структура молекулы, в них отсутствуют дополнительные сигналы. Установленные спектральные характеристики рекомендовано включить в нормативную документацию нового лекарственного средства [5, 6].

## Токсичность и особенности фармакокинетики генистеина

В исследованиях зарубежных и отечественных авторов показано, что генистеин, как природный, так и синтетический, относится к малотоксичным соединениям.



Химическая структура генистеина (а), генистеин-7-гликозида (б), генистеин-4'-гликозида (в)

Chemical structure of genistein (a), genistein-7-glucoside (b), and genistein-4'-glucoside (в).

R. McClain и соавт. [7] сообщили о серии исследований по изучению токсичности генистеина. Оценка токсичности изофлавоноида проводилась на крысах Вистар обоего пола и включала изучение острой, подострой (4 и 13 нед) и хронической (52 нед) токсичности по критериям выживаемости животных, морфологии и массы их внутренних органов, а также по гематологическим и биохимическим показателям периферической крови. Показано, что повторное троекратное введение генистеина в дозах до 500 мг/кг/день животные переносили хорошо, никаких патологических симптомов или нарушения лабораторных показателей не выявлено. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о малой токсичности генистеина [7].

В ходе экспериментальной оценки острой токсичности при различных путях введения самцам и самкам белых нелинейных мышей, а также самцам-гибридам F1 линии (СВА x C57Bl) установлено, что отечественный синтетический генистеин, синтезированный в НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, относится к 3-му классу токсичности – вещества умеренно токсичные [8]. Показано, что внутрибрюшинное введение синтетического генистеина в диапазоне доз от 2000 до 6000 мг/кг не сопровождалось изменением массы тела и не приводило к макроскопическим нарушениям морфологии внутренних органов у экспериментальных животных. При этом величина расчетной среднесмертельной дозы для синтетического генистеина при внутрибрюшинном введении составила 8292 мг/кг [8].

При изучении фармакокинетики было показано, что генистеин достаточно хорошо всасывается в системный кровоток при пероральном поступлении в организм человека и экспериментальных животных [9]. После всасывания генистеин в виде гликозида или в небольшом количестве в виде агликона распространяется по органам и системам. Максимальная концентрация его свободной фракции определяется через 1–6 ч после приема препарата [10, 11]. Проходя через кишечно-печеночный цикл, генистеин может быть деконъюгирован кишечными бактериями, что в конечном итоге приводит к образованию 6-гидрокси-О-деметилданголензина. Большая часть генистеина выводится с мочой в течение суток. У человека средний объем распределения для свободного генистеина составляет около 71–441 л/кг, а для общего генистеина – 1–6 л/кг. Предполагают, что свободный генистеин легче проникает в ткани и может накапливаться в них [10].

## Биологическая активность генистеина

Биологическая активность любого соединения обусловлена наличием фармакофорной группы. Согласно проведенным исследованиям, фармакофорная группа генистеина предположительно включает (см. рисунок):

- планарный фрагмент, состоящий из ароматического кольца, конденсированного с ненасыщенным пионовым кольцом, и шестичленного кольца, образованного внутримолекулярной водородной связью между карбонильной группой в положении 4 и гидроксильной группой в положении 5;
- *n*-гидроксифенильный фрагмент в положении 3, повернутый относительно плоскости хромона примерно на 64°;
- подвижные протоны гидроксильных групп в положениях 7 и 4' [12].

Данные структурные особенности генистеина обуславливают наличие ряда фармакологических эффектов, таких как противоопухолевое и противовоспалительное действие, антиоксидантная активность и др.

Считается, что именно генистеин является субстанцией, определяющей наличие антиканцерогенной активности у сои [13, 14]. В литературе представлены данные, свидетельствующие о том, что генистеин способен замедлять развитие рака, стимулируя апоптоз и останавливая клеточный цикл. Он также способен модулировать внутриклеточные сигналы и ингибировать инвазию и образование метастаз раковых клеток [13]. За последнее десятилетие были проведены многочисленные исследования по созданию модификаций генистеина, основанных на изофлавоновых структурах, для увеличения его антираковой активности. Некоторые из этих аналогов обладают более высокой активностью в предотвращении и/или лечении разных видов рака [14]. Эффективность очищенного генистеина в отношении антиканцерогенного действия в некоторых случаях может быть выше, чем суммарного экстракта сои [15].

Показано, что генистеин ингибирует активность протеинтирозинкиназ во многих тканях, включая клетки рака молочной железы [16]. При этом после связывания с эстрогеновыми рецепторами, генистеин действует не как типичный агонист эстрогена, а, скорее наоборот, как селективный модулятор рецепторов эстрогена, такой как, например, тамоксифен.

В профилактике метаболического синдрома генистеин оказался эффективным в предотвращении развития неалкогольного стеатогепатита [17].

Известно, что метаболический синдром — это состояние, при котором в организме накапливаются триглицериды в печени, что приводит к активации свободно-радикального окисления, воспалительных процессов и развитию фиброза, вплоть до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [18]. Генистеин, который содержится в пищевых продуктах, может иметь положительное влияние на это состояние. Генистеин, действуя на печень и кровь, способен снижать концентрацию воспалительных маркеров, таких как TNF $\alpha$  и IL-6. Он также ингибирует фосфорилирование I $\kappa$ B- $\alpha$  и активирует киназу JNK [19]. Основной мишенью генистеина, по всей видимости, является мембрана митохондрий в адипоцитах. Нарушение функции митохондрий приводит к снижению уровня АТФ в клетке (аналогичный эффект наблюдается и при воздействии ресвератрола) [20]. В результате этого происходит подавление роста и дифференцировки адипоцитов, снижение массы жировой ткани и уровня адипокинов в тканях; уровень глюкозы в крови также снижается [21].

На дифференциацию адипоцитов может влиять не только генистеин, но и другие флавоноиды, например, даидзеин. Однако механизмы, по которым другие изофлавоны оказывают свое действие на адипоциты, могут немного отличаться [22]. Важно отметить, что изофлавоны, особенно генистеин, могут снижать активность определенных типов цитохрома P450, изменяя тем самым эффекты от действия других лекарств, что может иметь критическое значение при определенных заболеваниях [23].

Изофлавоноиды, в том числе генистеин, имеют положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, что подтверждается данными FDA о пользе сои для снижения риска ишемической болезни сердца [24]. Генистеин оказался эффективным в защите от провоспалительной дисфункции сосудистого эндотелия и снижения сосудистого воспаления, что является ключевым фактором в развитии атеросклероза. Положительный эффект генистеина опосредован через воздействие на сигнальные молекулы в эндотелиальных клетках сосудов — через активацию цАМФ/ПКА-сигнального пути и активацию рецепторов, важных для нормальной функции сосудов [25]. Он также снижает количество активных форм кислорода за счет ослабления экспрессии ферментов, их продуцирующих [25]. Эти результаты указывают на потенциальную возможность терапевтического применения генистеина при воспалительных сосудистых заболеваниях.

Благодаря наличию противовоспалительного действия, генистеин обладает большим потенциалом в качестве антипсориазного средства и при лечении других воспалительных заболеваний кожи [26].

Структурное сходство этого изофлавоноидов с женскими половыми гормонами обуславливает его эстрогенную активность, в связи с чем генистеин успешно применяется для негормональной терапии вазомоторных симптомов и профилактики остеопороза у женщин в период постменопаузы [27, 28].

В ходе исследований на крысах было установлено, что генистеин, как и другие фитоэстрогены (куместол, даидзеин), способен поддерживать нормальную плотность костной ткани, что позволяет рассматривать его как перспективное средство для лечения остеопороза [16]. В основе этого лежит способность изофлавоноидов, являющихся липофильными веществами, проходить через клеточные мембраны и связываться с цитоплазматическими рецепторами эстрогена, что приводит к повышенной экспрессии генов щелочных фосфатаз и остеокальцина (фактор формирования кости), остеопротегерина (ингибитор активности остеокластов) и IGF (активатор активности остеобластов), как следствие — к снижению резорбции и увеличению образования костной ткани [29].

### Антиоксидантные свойства генистеина

Большое количество публикаций посвящено исследованию антиоксидантных свойств изофлавонов, в том числе генистеина.

Показано, что генистеин обладает антиоксидантной активностью, обусловленной ингибированием цепного радикального процесса перекисного окисления липидов [30]. Выступая в роли донора электрона по отношению к радикальному реагенту, генистеин переходит в свою окисленную форму, тем самым ингибирует иницирование процесса в случае захвата гидроксильного радикала или анион-радикала кислородом, а в случае уже начавшегося процесса реагирует с алкилперекисными радикалами, подавляя их. Генистеин активно вступает в реакции хелатирования с металлами переменной валентности, которые также могут иницировать процесс перекисного окисления липидов [30].

Наряду со способностью к ингибированию некоторых прооксидантных ферментов и активации эндогенных антиоксидантов, отдельным механизмом антиоксидантного действия генистеина

на может являться стабилизация мембран путем изменения их текучести вследствие способности флавоноидов проникать в липидный бислой мембран [31].

В исследованиях *in vitro* при проведении хемилюминесцентной реакции рибофлавина в присутствии ионов двухвалентного железа и перекиси водорода установлено, что генистеин обладает антиоксидантной активностью, сопоставимой с аскорбиновой кислотой [32]. В ходе дальнейших исследований в экспериментах на крысах было установлено, что через 4 и 24 ч после введения генистеина в эритроцитах периферической крови животных отмечалось значимое увеличение количества восстановленного глутатиона по сравнению с контролем на 73,8 и 85% соответственно. Выявлено индуцирующее влияние генистеина на активность глутатион-редуктазы и глутатион-трансферазы, а также ингибирование перекисного окисления липидов, что проявлялось в снижении уровня малонового диальдегида [32].

Генистеин способен регулировать функционирование защитных систем клеток от окислительного стресса. Вероятно, этот процесс начинается с сигнального пути, который инициируют внеклеточные киназы ERK1 и ERK2 (киназы MAPK). В результате наблюдается рост активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы. Вместе с тем снижается концентрация активных форм кислорода в митохондриях и уровень малонового диальдегида [33, 34]. Также отмечается защита митохондрий от окислительного стресса, которая позволяет сохранять потенциал митохондриальной мембраны [35].

Как и другие полифенольные соединения, генистеин действует как прямой антиоксидант. Он снижает повреждающее действие свободных радикалов, предотвращает высвобождение цитохрома C митохондрий и модулирует активность ядерного рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR)- $\gamma$ , и рецептора эстрогена [5].

Введение генистеина приводило к повышению содержания восстановленного глутатиона в клетках эндотелия человека, а также к увеличению активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы в коже, тонкой кишке, печени, почках и легких экспериментальных животных [5]. Учитывая эти механизмы, можно предположить, что генистеин является потенциальной активной фармацевтической субстанцией для разработки лекарственного средства для лечения интоксикаций, в патогенезе которых значительную роль играет окислительный стресс, а также для профилактики лучевых поражений.

Согласно существующим представлениям о патогенезе лучевого поражения, ведущую роль в механизме его развития играет окислительный стресс, проявляющийся в резком усилении продукции активных кислородных метаболитов, инициации перекисного окисления липидов, с одной стороны, и снижении активности различных компонентов антиоксидантной системы — с другой [5, 37]. В эксперименте было показано, что введение генистеина за 1 ч до облучения значительно увеличивало выживаемость мышей, подвергнутых облучению, расчетное значение фактора изменения дозы для генистеина составило  $1,23 \pm 0,09$  [5, 37].

В механизме радиозащитного действия генистеина имеет значение его способность к активации фермента Gadd45, который играет важную роль в процессах репарации ДНК. Генистеин также задерживает Lin-клетки в G0/G1-фазе клеточного цикла, стимулирует синтез и продукцию эндогенных гемопоэтических цитокинов, обладает антиоксидантной и противовоспалительной активностью [38]. Это позволяет защитить популяцию клеток-предшественников гемопоэза от лучевой гибели и ускорить восстановление числа нейтрофилов и тромбоцитов после облучения. Клинические исследования подтверждают значительное снижение выраженности побочных эффектов химио- и лучевой терапии, связанных с депрессией кроветворения, при применении генистеина [39].

## **Возможность применения генистеина для лечения химических поражений печени**

Значительную роль в развитии патологии при токсических поражениях печени играют свободнорадикальные процессы [40]. В патогенезе интоксикаций гепатотоксикантами, к которым следует отнести хлорированные углеводороды, спирты, бензол и его производные, ряд лекарственных препаратов (антибиотики, хлорамфеникол, парацетамол и другие), ведущая роль принадлежит окислительному стрессу. Наличие у генистеина антиоксидантной активности позволяет рассматривать его как перспективное средство для лечения интоксикаций веществами, вызывающими токсическую гепатопатию.

В исследовании М. Semeniuk и соавт. (2021) [41] изучалось влияние генистеина на течение интоксикации паракватом на крысах Wistar. Животные были поделены на четыре группы: первая группа — контроль, второй группе вводили

генистеин 5 мг/кг в день подкожно в течение четырех дней, третьей группе вводили 50 мг/кг параквата внутрибрюшинно в последний день, и наконец, четвертой группе вводили за 1 ч до введения параквата генистеин в тех же дозах и таким же способом, что и второй и третьей группам. В ходе проведенных исследований показано, что паракват значительно повышал активность АЛТ и АСТ, уровни малонового диальдегида и 4-гидроксиноненала, при этом предварительное профилактическое лечение генистеином в значительной степени предотвращало токсический эффект параквата и существенно улучшало изученные показатели. Экскреция параквата с желчью оставалась неизменной после лечения в обеих экспериментальных моделях. Экспрессия глутатион-S-трансферазы-альфа в печени под влиянием генистеина возрастала, кроме того, профилактическое лечение генистеином также значительно повышало уровень глутатиона в печени отравленных паракватом животных. Эти результаты согласуются с более низким содержанием 4-гидроксиноненала в группе леченных генистеином животных по сравнению с теми, которым вводили только паракват. При исследовании генистеин показал положительный эффект, стимулируя, например, активность глутатион-S-трансферазы или предотвращая истощение внутрипеченочного глутатиона, что в конечном итоге способствует сохранению антиоксидантного потенциала печени [41]. Авторы делают вывод, что защитный механизм действия генистеина, вероятно, заключается в индукции глутатион-S-трансферазы-альфа, что приводит к усилению метаболизма 4-гидроксиноненала и в результате позволяет снизить окислительный стресс.

В исследовании L. Wang и соавт. (2020) [42] изучалось гепатопротекторное действие генистеина в модели острой интоксикации ацетаминифеном. Генистеин мышам вводили в дозе 150 мг/кг внутрижелудочно за 1 ч перед острым отравлением ацетаминифеном. Установлено, что генистеин в значительной степени предотвращал вызванное ацетаминифеном повышение активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови и увеличение содержания малонового диальдегида в печени, а также обращал вспять снижение уровня глутатиона в печени в ответ на передозировку ацетаминифеном. В то же время, уровень и активность печеночного SIRT1 заметно повышались у мышей, получавших генистеин. Защитные эффекты генистеина были дополнительно подтверждены гистологическим исследованием. В совокупности результаты данного исследования подтверждают мнение о

том, что сильное повышение экспрессии и активности SIRT1 может представлять собой потенциальный механизм защитного действия генистеина в отношении повреждения печени, индуцированного ацетаминифеном [42].

Q. Huang и соавт. (2013) [43] оценивали влияние генистеина, выделенного из *Hydrocotyle sibthorpioides*, на хроническое повреждение печени, вызванное алкоголем. Крысам контрольной группы внутрижелудочно вводили этиловый спирт (5,0–9,5 г/кг) один раз в сутки в течение 24 нед. Опытной группе крыс, наряду со спиртом, внутрижелудочно вводили генистеин в дозах 0,5, 1 или 2 мг/кг один раз в день. Установлено, что генистеин значительно снижал концентрацию алкоголя в плазме, ингибировал активность АЛТ и АСТ, снижал уровни медиаторов воспаления, включая ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и миелопероксидазу за счет подавления ядерного фактора  $\kappa$ B. Более того, генистеин эффективно ингибировал отложение коллагена и уменьшал патологическое повреждение тканей, что определялось биомаркерами фиброза печени, такими как общая гиалуриновая кислота, ламинин и коллаген типа III. Также проведенные исследования показали, что генистеин заметно снижает перекисное окисление липидов, активирует систему антиоксидантной защиты, ингибирует активность CYP2E1, способствует деградации внеклеточного матрикса путем модуляции уровней тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и матриксной металлопротеиназы-2. На основании результатов проведенных исследований авторы делают вывод, что генистеин оказывает лечебный эффект, уменьшая развивающееся повреждение печени и даже фиброз печени, вызванный хроническим употреблением алкоголя [43].

В исследовании E. Ayala-Calvillo и соавт. (2023) [44] рассматривалась роль генистеина в экспрессии EGFR, фосфорилировании и сигнальных путях при экспериментальном подостром повреждении печени, индуцированном четыреххлористым углеродом. Подострое повреждение печени моделировали подкожным введением четыреххлористого углерода в дозе 4 мг/кг. Генистеин вводили в дозе 5 мг/кг перорально. Проведенное исследование показало, что генистеин увеличивает экспрессию EGFR, фосфорилирование EGFR-специфичных тирозиновых остатков (pY1068-EGFR и pY84-EGFR), преобразователь сигнала и активатор фосфорилирования транскрипции (pSTAT5), фосфорилирование протеинкиназы B (pAKT) и PCNA у животных с поражением

печени, индуцированным четыреххлористым углеродом. Под влиянием генистеина было обнаружено значительное снижение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови отравленных животных, что также положительно отразилось на улучшении архитектуры и функции печени. Авторы считают, что генистеин может индуцировать трансактивацию EGFR, приводящую к последующим сигнальным путям клеток, что является ранним событием, связанным с регенерацией печени, а сам генистеин обладает способностью защищать печень после ее повреждения четыреххлористым углеродом [44].

## Заключение

Необходимо отметить, что лекарственные средства из группы антиоксидантов широко используются в комплексной терапии отравлений химическими веществами. Они помогают снизить оксидативный стресс, способствуют восстановлению поврежденных клеток и тканей. Генистеин, имеющий выраженную антиоксидантную активность, потенциально может быть использован для лечения отравлений химическими веществами, в механизме токсического действия которых важную роль играет оксидативный стресс, прежде всего гепатотоксикантов.

## ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2, 3, 7, 9–26, 28–31, 33–35, 37, 38, 41–44 см. в References)

- Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В., Сидоров Д.А. Современные подходы к организации и проведению мероприятий экстренной медицинской помощи при массовых острых отравлениях. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2015; 2: 8–16.
- Тарумов Р.А., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. Противолучевые свойства современных антиоксидантов. *Биомедицинский журнал Medline.Ru*. 2012; 13: 682–700.
- Тарумов Р.А., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Ковтун В.Ю. Биологические свойства фитоэстрогена генистеина (обзор литературы). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2014; 2(48): 55–68.
- Жигалина А.А., Дударев В.Г., Тихонова В.В., Стрелова О.Ю. Разработка синтеза генистеина для использования в качестве стандартного образца. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021; 10(4): 20–31. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-20-31](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-20-31)
- Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Тарумов Р.А., Назаров В.Б., Ковтун В.Ю., Чикунов И.Е. Экспериментальное исследование острой токсичности генистеина в опытах на мелких лабораторных животных. *Токсикологический вестник*. 2012; 6(116): 25–9.
- Кузнецова И.В. Эффективность и безопасность генистеина в лечении вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе (обзор исследований). *Гинекология*. 2013; 15(3): 4–9.
- Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Тарумов Р.А., Арутюнян А.В., Прокопенко В.М., Ковтун В.Ю. Оценка антиоксидантных свойств отечественного синтетического генистеина на моделях *in vitro* и *in vivo*. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2013; 2: 83–7.
- Гребенюк А.Н., Тарумов Р.А., Башарин В.А., Ковтун В.Ю. Экспериментальная оценка радиозащитной эффективности синтетического генистеина по показателям системы глутатиона и перекисного окисления липидов в эритроцитах периферической крови облученных крыс. *Радиационная биология. Радиозоология*. 2015; 55(5): 501–6.
- Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Тарумов Р.А., Пастушенков В.Л., Ковтун В.Ю. Экспериментальная оценка влияния синтетического генистеина на гематологические показатели и цитокиновый статус облученных крыс. *Радиационная биология. Радиозоология*. 2015; 55 (2): 160–8.
- Меснянкина О.А., Наумов В.З., Дегтярев О.В., Дуйко В.В. Свободнорадикальные процессы в патологии печени у лиц пожилого возраста. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 3: 39–43.
- Grebenyuk A.N., Boyarincev V.V., Sidorov D.A. Modern approaches to the organization and conduct of emergency medical care in case of mass acute poisoning. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2015; 2: 8–16. (In Russian)
- Tuli H.S., Tuorkey M.J., Thakral F., Sak K., Kumar M., Sharma A.K., et al. Molecular Mechanisms of Action of Genistein in Cancer: Recent Advances. *Front. Pharmacol*. 2019; 10: 1336. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01336>
- Han R.-M., Tian Y.-X., Liu Y., Chen Ch.-H., Ai X.-Ch., Zhang J.-P. et al. Comparison of Flavonoids and Isoflavonoids as Antioxidants. *J. Agric. Food. Chem*. 2009; 57: 3780–5. <https://doi.org/10.1021/jf803850p>
- Tarumov R.A., Basharin V.A., Grebenyuk A.N. Anti-radiation properties of modern antioxidants. *Biomeditsinskiy zhurnal Medline.Ru*. 2012; 13: 682–700. (In Russian)
- Tarumov R.A., Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Kovtun V.YU. Biological properties of the phytoestrogen genistein. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2014; 2: 55–68. (In Russian)
- Zhigalina A.A., Dudarev V.G., Tikhonova V.V., Strelova O.Yu. Development of genistein synthesis for use as a certified reference material. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2021; 10(4–1): 20–31. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-20-31](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-20-31) (In Russian)
- McClain R.M., Wolz E., Davidovich A., Pfannkuch F., Edwards J.A., Bausch J. Acute, subchronic and chronic safety studies with genistein in rats. *Food Chem. Toxicol*. 2006; 44(1): 56–80. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.05.021>
- Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Tarumov R.A., Nazarov V.B., Kovtun V.Yu., Chikunov I.E. Experimental study of acute toxicity of genistein in experiments on small laboratory animals. *Toksikologicheskii vestnik*. 2012; 6(116): 25–29. (In Russian)
- Chang Y., Choue R. Plasmapharmacokinetics and urinary excretion of isoflavones after ingestion of soy products with different aglycone/glucoside ratios in South Korean women. *Nutr. Res. Pract*. 2013; 7(5): 393–9. <https://doi.org/10.4162/nrp.2013.7.5.393>
- Busby M.G., Jeffcoat A.R., Bloedon L.T., Koch M.A., Black T., Dix K.J. et al. Clinical characteristics and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to healthy men. *Am. J. Clin. Nutr*. 2002; 75: 126–36. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.1.126>
- Sepehr E., Cooke G.M., Robertson P., Gilani G.S. Effect of glycosidation of isoflavones on their bioavailability and pharmacokinetics in aged male rats. *Mol. Nutr. Food Res*. 2009; 1: 16–26. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800170>
- Mazurek A.P., Kozerski L., Sadlej J., Kawecki R., Bednarek E., Sitkowski J. et al. Genistein complexes with amines structure and properties. *J. Chem. Soc. Perkin Trans*. 1998; 2: 1223–30. <https://doi.org/10.1039/A708956B>
- Sanjeev B., Yiwei L., Zhiwei W., Fazlul H.S. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett*. 2008; 269(2): 226–42. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.03.052>
- Li Q.S., Li C.Y., Li Z.L., Zhu H.L. Genistein and Its Synthetic Analogs as Anticancer Agents. *Anticancer Agents Med. Chem*. 2012; 12: 271–81. <https://doi.org/10.2174/187152012800228788>
- Tiulea C., Peev C., Brezovan D., Dehelean C., Motoc A. A comparison regarding antiproliferative action between soy total extract and genistein. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2011; 52: 1065–9.
- Patisaul H.B., Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front. Neuroendocrinol*. 2010; 31(4): 1–45. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.03.003>
- Huang C., Qiao X., Dong B. Neonatal exposure to genistein ameliorates high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Br. J. Nutr*. 2011; 106: 105–13. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005799>
- Pinzani M. Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis and basis for treatment. *Dig. Dis*. 2011; 29: 243–8. <https://doi.org/10.1159/000323928>
- Ji G., Yang Q., Hao J., Guo L., Chen X., Hu J. et al. Antiinflammatory effect of genistein on non-alcoholic steatohepatitis rats induced by high fat diet and its potential mechanism. *Int. Immunopharmacol*. 2011; 11: 762–8. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.01.036>
- Szkudelska K., Nogowski L., Szkudelski T. Resveratrol and genistein as adenosine triphosphate-depleting agents in fat cells. *Metabolism*. 2011; 60: 720–9. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.07.006>
- Turan B., Tuncay E., Vassort G. Resveratrol and diabetic cardiac function: focus on recent *in vitro* and *in vivo* studies. *J. Bioenerg. Biomembr*. 2012; 44: 281–96. <https://doi.org/10.1007/s10863-012-9429-0>
- Kim M.H., Park J.S., Seo M.S., Jung J.W., Lee Y.S., Kang K.S. Genistein and daidzein repress adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells via Wnt/beta-catenin signalling or lipolysis. *Cell Prolif*. 2010; 43: 594–605. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2010.00709.x>
- Wahajuddin, Taneja I., Arora S., Raju K.S., Siddiqui N. Disposition of Pharmacologically Active Dietary Isoflavones in Biological Systems. *Curr. Drug Metab*. 2010; 14: 369–80. <https://doi.org/10.2174/1389200211314040002>
- Sacks F.M., Lichtenstein A., Van Horn L., Harris W., Kris-Etherton P., Winston M. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation*. 2006; 113(7): 1034–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171052>
- Si H., Liu D. Phytochemical genistein in the regulation of vascular function: new insights. *Curr. Med. Chem*. 2007; 14(24): 2581–9. <https://doi.org/10.2174/092986707782023325>
- Li H.J., Wu N.L., Lee G.A., Hung C.F. The Therapeutic Potential and Molecular Mechanism of Isoflavone Extract against Psoriasis. *Sci. Rep*. 2018; 8: 6335. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-24726-z>



<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-63-71>  
Обзорная статья

27. Kuznecova I.V. Efficacy and safety of genistein in the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women (research review). *Ginekologiya*. 2013; 15(3): 4–9. (In Russian)
28. Zhang Y., Wang G.-J., Song T.T., Murphy P.A., Hendrich S. Urinary Disposition of the Soybean Isoflavones Daidzein, Genistein and Glycitein Differs among Humans with Moderate Fecal Isoflavone Degradation Activity. *J. Nutr.* 1999; 129: 957–62. <https://doi.org/10.1093/jn/129.5.957>
29. Miadoková E. Isoflavonoids – an overview of their biological activities and potential health benefits. *Interdiscip Toxicol.* 2009; 2 (4): 211–8. <https://doi.org/10.2478/v10102-009-0021-3>
30. Mawarni B., Sri O., Fitra F. Antioxidant Activities of Genistein: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Med.* 2020; 5: 19–23. <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2020.v05i10.001>
31. Hwang T.C., Koeppel R.E. 2<sup>nd</sup>, Andersen O.S. Genistein can modulate channel function by a phosphorylation-independent mechanism: importance of hydrophobic mismatch and bilayer mechanics. *Biochemistry*. 2003; 42(46): 13646–58. <https://doi.org/10.1021/bi034887y>
32. Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Tarumov R.A., Arutyunyan A.V., Prokopenko V.M., Kovtun V.Yu. Evaluation of antioxidant properties of domestic synthetic genistein on *in vitro* and *in vivo* models. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2013; 2: 83–7. (In Russian).
33. Ding W., Liu Y. Genistein attenuates genioglossus muscle fatigue under chronic intermittent hypoxia by down-regulation of oxidative stress level and up-regulation of antioxidant enzyme activity through ERK1/2 signaling pathway. *Oral Dis.* 2011; 17: 677–84. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01822.x>
34. Hsieh H.M., Wu W.M., Hu M.L. Genistein attenuates D-galactoseinduced oxidative damage through decreased reactive oxygen species and NFκB binding activity in neuronal PC12 cells. *Life Sci.* 2010; 88: 82–8. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.10.021>
35. Xi Y.D., Yu H.L., Ma W.W., Ding B.J., Ding J., Yuan L.H. et al. Genistein inhibits mitochondrial-targeted oxidative damage induced by beta-amyloid peptide 25–35 in PC12 cells. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2011; 43(4): 399–407. <https://doi.org/10.1007/s10863-011-9362-7>
36. Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Tarumov R.A., Kovtun V.YU., Pastushenkov V.L., Kovtun V.Yu. Experimental evaluation of the radioprotective effectiveness of synthetic genistein by indicators of the glutathione system and lipid peroxidation in peripheral blood erythrocytes of irradiated rats. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2015; 55(5): 501–6. (In Russian)
37. Zhou Y., Mi M.T. Genistein stimulates hematopoiesis and increases survival in irradiated mice. *J. Radiat. Res.* 2005; 46(4): 425–33. <https://doi.org/10.1269/jrr.46.425>
38. Grace M.B., Blakely W.F., Landauer M.R. Genistein induced alterations of radiation-responsive gene expression. *Radiat. Meas.* 2007; 42(6–7): 1152–7.
39. Grebenyuk A.N., Tarumov R.A., Basharin V.A. Experimental evaluation of the effect of synthetic genistein on hematological parameters and cytokine status of irradiated rats. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2015; 55(2): 160–8. (In Russian)
40. Mesnyankina O.A., Naumov V.Z., Degtyarev O.V., Duyko V.V. Free radical processes in liver pathology in the elderly. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 3: 39–43. (In Russian)
41. Semenik M., Ceré L.I., Ciriaci N., Bucci-Muñoz M., Quiroga A.D., Luquita M.G. et al. Protective effect of genistein pre-treatment on paraquat hepatotoxicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2021; 426: 115636. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115636>
42. Wang L., Li A., Liu Y., Zhan S., Zhong L., Du Y. et al. Genistein protects against acetaminophen-induced liver toxicity through augmentation of SIRT1 with induction of Nrf2 signalling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020; 527(1): 90–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.04.100>
43. Huang Q., Huang R., Zhang S., Lin J., Wei L., He M. et al. Protective effect of genistein isolated from *Hydrocotyle sibthorpioides* on hepatic injury and fibrosis induced by chronic alcohol in rats. *Toxicol. Lett.* 2013; 217: 102–10. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.12.014>
44. Ayala-Calvillo E., Rodríguez-Fragoso L., Alvarez-Ayala E., Leija-Salas A. EGF-receptor phosphorylation and downstream signaling are activated by genistein during subacute liver damage. *J. Mol. Histol.* 2023; 54: 231–44. <https://doi.org/10.1007/s10735-023-10127-8>

## ОБ АВТОРАХ:

**Ерлин Глеб Владимирович** – аспирант 1-го курса направления токсикология кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. E-mail: [gleb.erlin@spcru.ru](mailto:gleb.erlin@spcru.ru)

**Стрелова Ольга Юрьевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. E-mail: [olga.strelova@pharminnotech.com](mailto:olga.strelova@pharminnotech.com)

**Гребенюк Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. E-mail: [grebenyuk\\_an@mail.ru](mailto:grebenyuk_an@mail.ru)

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Gleb V. Erlin** – 1<sup>st</sup> year postgraduate student in toxicology, Department of Pharmaceutical Chemistry, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation. <https://orcid.org/0009-0006-2202-7919> E-mail: [gleb.erlin@spcru.ru](mailto:gleb.erlin@spcru.ru)

**Olga Yu. Strelova** – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-6737-1023> E-mail: [olga.strelova@pharminnotech.com](mailto:olga.strelova@pharminnotech.com)

**Aleksandr N. Grebenyuk** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg. Professor of the Department of Mobilization Training of Healthcare and Disaster Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “First Pavlov State Medical University of St. Petersburg” Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-9381-194X> E-mail: [grebenyuk\\_an@mail.ru](mailto:grebenyuk_an@mail.ru)

