

Ерлин Г.В., Караваева А.В., Стрелова О.Ю., Гребенюк А.Н.

Сравнительная оценка гепатопротекторной активности генистеина и силимарина при экспериментальном поражении печени четырёххлористым углеродом

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Поиск новых эффективных и безопасных гепатопротекторов является актуальной задачей экспериментальной токсикологии и фармакологии. Природные полифенолы, в частности изофлавоны генистеин, рассматриваются как перспективные соединения благодаря их антиоксидантным и антиапоптотическим свойствам.

Цель исследования — сравнительная оценка гепатопротекторной эффективности генистеина и силимарина в модели острого токсического гепатита, индуцированного четырёххлористым углеродом (CCl₄).

Материал и методы. Исследование выполнено на 84 белых беспородных крысах-самцах. Моделирование острого токсического гепатита проводили путём однократного внутрижелудочного введения четырёххлористого углерода (ЧХУ) в дозе 1 мл/кг массы тела. Гепатопротекторную эффективность генистеина изучали при его однократном внутрижелудочном введении в дозе 150 мг/кг за 2 ч до ЧХУ. В качестве препарата сравнения использовали силимарин, который также вводили внутрижелудочно в дозе 150 мг/кг за 2 ч до ЧХУ. Животные были разделены на четыре группы: биологический контроль, введение ЧХУ, введение силимарина + ЧХУ, введение генистеина + ЧХУ. Оценку гепатопротекторной эффективности изучаемых препаратов проводили по выживаемости, динамике массы тела, массе печени, пропорофоловой пробе, а также по активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 10. Статистическую значимость различий по показателю выживаемости оценивали с помощью критерия χ^2 , по количественным показателям — по U-критерию Манна — Уитни.

Результаты. Введение ЧХУ привело к гибели 13% животных, силимарин снизил летальность до 9%, тогда как генистеин обеспечил 100%-ю выживаемость. Генистеин статистически значимо снижал активность АЛТ на 1-е и 3-и сутки, АСТ на 1-е сутки интоксикации по сравнению с группой ЧХУ и демонстрировал лучшую по сравнению с силимарином эффективность в коррекции холестаза (снижение активности щелочной фосфатазы) и восстановлении детоксикационной функции печени (пропорофоловая проба).

Ограничения исследования обусловлены тем, что результаты получены в экспериментах на крысах, что не позволяет напрямую экстраполировать их на человека. В работе не проводилась морфологическая оценка печени, не определялись показатели оксидативного стресса, воспаления, билирубин и альбумин сыворотки крови, активность ГГТ или другие дополнительные маркеры повреждения печени, что ограничивает полноту характеристики гепатопротекторного действия генистеина.

Заключение. Генистеин обладает гепатопротекторным действием, по ряду исследованных показателей проявляет более выраженный по сравнению с силимарином эффект и может рассматриваться как перспективное соединение для дальнейшего изучения в гепатологии.

Ключевые слова: генистеин; силимарин; флавоноид; антиоксидант; гепатотоксикант; отравление; лечение; эксперимент

Соблюдение этических стандартов. Экспериментальное исследование было одобрено локальным этическим комитетом по биоэтике Центра экспериментальной фармакологии СПбФУ (протокол № Rats—01—FD-25 от 06.10.25 и № Rats—01—FD-26 от 11.11.25) и проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского союза 2010/63 ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Ерлин Г.В., Караваева А.В., Стрелова О.Ю., Гребенюк А.Н. Сравнительная оценка гепатопротекторной активности генистеина и силимарина при экспериментальном поражении печени четырёххлористым углеродом. *Токсикологический вестник*. 2026; 34(3): 169–177. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-3-169-177> <https://elibrary.ru/kzfvle>

Для корреспонденции: Ерлин Глеб Владимирович, e-mail: gleb.erlin@spcpcu.ru

Участие авторов: Ерлин Г.В. — проведение эксперимента, статистическая обработка и анализ результатов, написание текста; Караваева А.В. — биохимический анализ образцов сыворотки крови крыс; Стрелова О.Ю. — анализ материала, редактирование; Гребенюк А.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ материала, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 23 апреля 2026 / Поступила после исправления: 14 мая 2026 / Принята в печать: 01 июня 2026 / Опубликовано: 30 июня 2026

Gleb V. Erlin, Anna V. Karavaeva, Olga Yu. Strelova, Alexander N. Grebenyuk

Comparative assessment of the hepatoprotective activity of genistein and silymarin in experimental carbon tetrachloride liver damage

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, 197022 Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The search for new effective and safe hepatoprotectors is an urgent task in experimental toxicology and pharmacology. Natural polyphenols, particularly the iso flavone genistein, are considered promising compounds due to their antioxidant and anti-apoptotic properties.

The aim of this study is to experimentally evaluate the hepatoprotective efficacy of genistein in a model of acute toxic hepatitis induced by carbon tetrachloride (CCl₄).

Material and methods. The study was performed on 84 male white non-pedigree rats. Acute toxic hepatitis was simulated by a single intragastric administration of carbon tetrachloride (CCl₄) at a dose of 1 ml/kg. The hepatoprotective effect of genistein was studied by a single intragastric administration at a dose of 150 mg/kg 2 hours before CCl₄. Silymarin was used as a reference drug, which was also administered intragastrically at a dose of 150 mg/kg 2 hours before CCl₄. The animals were divided into four groups: biological control, CCl₄ administration, silymarin + CCl₄ administration, and genistein + CCl₄ administration. The effectiveness was assessed based on survival rates, body weight dynamics, liver weight, the propofol test, and the activity of ALT, AST, and alkaline phosphatase (ALP) in the blood serum. Statistical processing of the obtained data was performed using the GraphPad Prism 10 software. The statistical significance of differences in survival rates was assessed using the χ^2 test, and the Mann-Whitney U-test was used to assess quantitative indicators.

Results. CCl₄ administration led to the death of 13% of the animals, while silymarin reduced the mortality rate to 9%, while genistein provided 100% survival rate. Genistein statistically significantly reduced the activity of ALT on the 1st and 3rd days compared to the CCl₄ group and demonstrated better efficacy compared to silymarin in correcting cholestasis (reduction of ALP) and restoring the liver's detoxification function (propofol test).

Limitations. The limitations of the study are due to the fact that the results were obtained in experiments on rats, which does not allow for direct extrapolation to humans. The work did not carry out a morphological assessment of the liver, any parameters of oxidative stress, inflammation, serum bilirubin and albumin, GGT activity or other additional markers of liver damage were not determined, which limits the completeness of the characteristics of the hepatoprotective effect of genistein.

Conclusion. Genistein has a hepatoprotective effect, exhibits a more pronounced effect compared to silymarin in a number of studied parameters and can be considered as a promising compound for further study in hepatology.

Keywords: genistein; silymarin; flavonoid; antioxidant; hepatotoxin; poisoning; treatment; experiment

Compliance with ethical standards. The experimental study was approved by the local bioethics committee of the Center for Experimental Pharmacology at SPbSU (protocol No. Rats-01-FD-25 dated 06.10.25 and No. Rats-01-FD-26 dated 11.11.25).

For citation: Erlin G.V., Karavaeva A.V., Strelova O.Yu., Grebenyuk A.N. Comparative assessment of the hepatoprotective activity of genistein and silymarin in experimental carbon tetrachloride liver damage. *Toksikologicheskij vestnik / Toxicological Review*. 2026; 34(3): 169–177. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-3-169-177> <https://elibrary.ru/kzfvle> (in Russian)

For correspondence: Gleb V. Erlin, e-mail: gleb.erlin@spcpcu.ru

Contribution of the authors: Erlin G.V. – conducting the experiment; statistical processing and analysis of the results, writing text; Karavaeva A.V. – biochemical analysis of rat serum samples; Strelova O.Yu. – material analysis, editing; Grebenyuk A.N. – the concept and design of the study; material analysis, 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 the absence of obvious and potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: April 23, 2026 / Revised: April 25, 2026 / Accepted: June 1, 2026 / Published: June 30, 2026

Введение

Печень является ключевым органом, обеспечивающим метаболический гомеостаз организма, однако именно она наиболее уязвима к воздействию ксенобиотиков в силу своей центральной роли в биотрансформации чужеродных веществ. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост числа острых и хронических болезней печени, связанных с воздействием гепатотоксикантов — промышленных ядов, лекарственных средств, алкоголя и других агентов [1]. Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза токсических поражений печени, арсенал эффективных и безопасных гепатопротекторных средств остаётся ограниченным. Многие из существующих препаратов обладают недостаточной эффективностью или имеют серьёзные побочные эффекты, что обуславливает необходимость поиска новых соединений с мультитаргетным механизмом действия и благоприятным профилем безопасности [2].

В последние годы особое внимание исследователей привлекают природные полифенольные соединения, обладающие широким спектром биологической активности. Среди них выделяется генистеин — изофлавоон, содержащийся преимущественно в сое и других бобовых культурах. Молекулярные механизмы действия генистеина включают выраженную антиоксидантную активность, противовоспалительные и антиапоптотические эффекты, способность модулировать внутриклеточные сигнальные пути (включая PI3K/Akt, EGFR/STAT5) [3]. В ряде экспериментальных исследований было показано, что генистеин эффективно снижает выраженность оксидативного стресса, уменьшает цитолиз гепатоцитов и предотвращает развитие фибротических изменений в печени при различных моделях токсического поражения [4]. Важно отметить, что генистеин характеризуется низкой токсичностью и благоприятным профилем безопасности, что подтверждено доклиническими исследованиями [1].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать генистеин как перспективное соединение, способное предотвращать пагубное влияние гепатотоксикантов. Однако его гепатопротекторная эффективность на моделях токсического поражения печени остаётся недостаточно изученной.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка гепатопротекторной эффективности генистеина и силимарина в модели острого токсического гепатита, индуцированного четырёххлористым углеродом (CCl₄).

Материал и методы

Исследование проводилось на 84 белых беспородных крысах-самцах массой тела 220 ± 20 г. Животные были получены из питомника РАН «Рапполово», содержались в стандартных условиях вивария, получали гранулированный корм и воду *ad libitum*. Перед проведением эксперимента животные проходили двухнедельный карантин. Ослабленных и больных животных в эксперимент не включали. Здоровых крыс разделили на группы методом рандомизации. На проведение экспериментального исследования было получено разрешение комитета по биоэтике Центра экспериментальной фармакологии СПХФУ (протокол № Rats–01–FD–25 от 06.10.25 и № Rats–01–FD–26 от 11.11.25).

Модель эксперимента была разработана в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [5]. За основу взяты методические рекомендации по изучению гепатопротективной активности лекарственных средств. Эксперимент проводили дважды: в октябре и ноябре 2025 г. Сопоставимость результатов двух серий эксперимента оценивали по динамике изучаемых показателей с помощью *U*-критерия Манна — Уитни (для количественных показателей — масса, активность ферментов) или критерия χ^2 (выживаемость). При отсутствии статистически значимых различий между изучаемыми показателями в разных сериях эксперимента ($p > 0,05$) и проверке влияния серии эксперимента на полученные результаты данные двух последовательных серий эксперимента объединяли для увеличения мощности исследования.

Моделирование токсического поражения печени осуществляли путём однократного внутривенного введения через зонд четырёххлористого углерода (ЧХУ) в виде 50%-го масляного раствора на оливковом масле в дозе 1 мл/кг, что, по данным литературы и предварительных экспериментов, позволяло вызвать токсическое поражение печени среднетяжёлой степени [5]. В ходе предварительных экспериментов при введении животным контрольной группы оливкового масла тем же способом и в том же объёме токсических эффектов не зарегистрировано.

В качестве гепатопротекторов использовали генистеин и силимарин. Объектом нашего исследования стал генистеин, синтезированный из дезоксибензоина по схеме, разработанной к.х.н. В.Г. Дударевым на кафедре химии и технологии лекарственных веществ Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Генистеин вводили в 2%-й крахмаль-

ной суспензии в дозе 150 мг/кг через внутрижелудочный зонд за 2 ч до введения ЧХУ. Доза выбрана на основании литературных данных и результатов предварительных экспериментов [4, 5].

Выбор силимарина (расторопши пятнистой плодов экстракт) в качестве препарата сравнения был обусловлен тем, что силимарин является общепризнанным золотым стандартом среди гепатопротекторов растительного происхождения с хорошо изученным механизмом действия и доказанной клинической эффективностью при токсических поражениях печени различной этиологии [6–9]. Его широкое применение в экспериментальной и клинической гепатологии позволяет объективно оценить выраженность гепатопротекторной активности исследуемого вещества – генистеина – в сравнении с референсным препаратом [7]. Суспензию силимарина в крахмале (лекарственное средство «Легалон, капсулы 140 мг», производитель МАДАУС ГмбХ, 51101 Кельн, Германия) вводили в дозе 150 мг/кг за 2 ч до введения ЧХУ. Выбор дозы и способа введения силимарина был основан на рекомендациях, изложенных в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [5]. Кроме того, доза силимарина, эквивалентная генистеину, позволяла обеспечить сопоставимость сравнения двух препаратов.

Животным из группы биологического контроля однократно в том же объёме внутрижелудочно вводили 2%-ю крахмальную суспензию без действующего вещества.

Для проведения экспериментов животные были разделены на четыре группы: 1-я – введение ЧХУ, 2-я – введение генистеина и ЧХУ, 3-я – введение силимарина и ЧХУ, 4-я – биологический контроль.

Оценку эффективности генистеина и силимарина проводили по критериям выживаемости, динамике массы крыс, массе печени животных после окончания эксперимента, функциональной активности печени, оценённой в пропорофоловой пробе, а также по динамике активности основных печёночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Наблюдение за животными проводили в течение 28 суток после введения токсиканта и препаратов с ежедневной оценкой количества погибших животных в каждой экспериментальной группе.

Массу крыс измеряли на электронных весах МАССА-К ВК-300.1 с погрешностью $\pm 0,01$ г. После окончания срока наблюдения, на 28-е сутки после введения ЧХУ и лекарственных средств,

животных подвергали эвтаназии с помощью углекислого газа в CO_2 -боксе, извлекали печень и измеряли её массу на электронных весах той же модели.

Пропофоловую пробу, как индикатор снижения антитоксической (метаболизирующей) функции печени, проводили на 0-е, 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки эксперимента. Животное фиксировали с обеспечением доступа к хвостовой вене, пропорофол (2,6-диизопропилфенол) крысам вводили внутривенно в дозе 3 мг/кг. Методика основана на свойстве пропорофолола – быстродействующего внутривенного анестетика – более чем на 90% метаболизироваться в печени путём конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием неактивных метаболитов, выводимых почками. Скорость выхода из наркоза (восстановления сознания) напрямую коррелирует со скоростью элиминации препарата из плазмы крови [10]. Пропофоловую пробу проводили только на второй фазе эксперимента (ноябрь 2025 г.), используя 6 животных в группе биологического контроля и по 12 животных в каждой из опытных групп.

Активность основных печёночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) – определяли в сыворотке крови на биохимическом автоматическом анализаторе ERBA XL-100 Erba Lachema (Чехия) методом абсорбционной фотометрии; активность выражали в МЕ/л.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 10. На первом этапе проводили оценку нормальности распределения количественных признаков с помощью критерия Шапиро – Уилка. На втором этапе для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным тестом Тьюки (для нормально распределённых данных) либо критерий Краскела – Уоллиса с апостериорным тестом Данна (при отклонении распределения от нормального). Анализ выживаемости проводили методом Каплана – Мейера с помощью лог-ранк-теста. Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами по показателю выживаемости оценивали с помощью критерия χ^2 , по количественным показателям (масса, активность ферментов) – по *U*-критерию Манна – Уитни. Критический уровень значимости (*p*-value) для всех тестов был принят равным 0,05. Поправка на множественные сравнения учтена в апостериорных тестах.

Таблица 1 \ Table 1

Влияние генистеина и силимарина на выживаемость животных, которым был введён четырёххлористый углерод

Effect of genistein and silymarin on the survival rate of animals poisoned with CCl₄

Экспериментальная группа Experimental group	Число животных в группе Number of animals in the group	Число выживших животных Number of surviving animals	Выживаемость, % Survival rate, %	Смерть, % Death, %
Биологический контроль / Biological control	12	12	100	0
CCl ₄	24	21	87,5	12,5
Силимарин + CCl ₄ / Silymarin + CCl ₄	24	22	91,7	8,3
Генистеин + CCl ₄ / Genistein + CCl ₄	24	24	100*	0

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0.05$). * – по сравнению с CCl₄.

Note. Statistically significant differences ($p < 0.05$). * – compared to CCl₄.

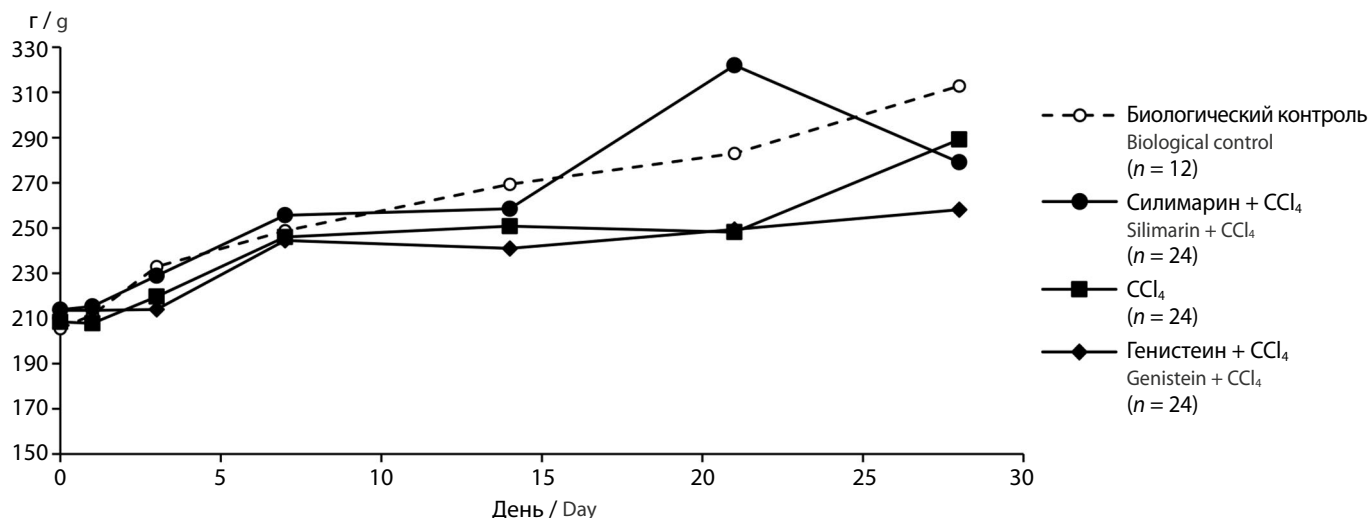
Результаты

Анализ выживаемости, динамики массы тела крыс, массы и функциональной активности печени животных показал, что использованная модель острого токсического гепатита, индуцированного введением ЧХУ в дозе 1 мл/кг, является эффективной для оценки гепатопротекторной активности исследуемых соединений.

Установлено, что введение ЧХУ в дозе 1 мл/кг привело к смерти 13% животных, что подтверждает развитие тяжёлого токсического поражения (табл. 1). Использование силимарина в дозе 150 мг/кг снизило летальность до 9%, однако полная защита (100%-я выживаемость) была достигнута лишь в группе животных, получавших генистеин. Полученные данные указывают на возможное наличие у генистеина гепатопротекторного действия, механизмы которого могут

включать ограничение окислительного стресса и стабилизацию клеточных мембран, что требует дальнейшего изучения [11].

Оценка динамики массы тела крыс выявила незначительные различия в темпах восстановления животных после токсического поражения (рисунок). У животных группы биологического контроля наблюдался прирост массы тела на протяжении всего эксперимента, достигший к 28-м суткам значения $312,8 \pm 58,9$ г. Введение ЧХУ вызвало типичную для данной модели реакцию: снижение массы тела на ранних сроках (1–3-и сутки) с последующим замедленным восстановлением, что связано с нарушением синтетических процессов в печени и интоксикацией [12]. Применение силимарина способствовало более активному набору массы, однако к 28-м суткам этот показатель был статистически значимо ниже, чем в биологическом контроле ($279,1 \pm 45,1$ г).



Динамика изменения массы тела (г) крыс.
Dynamics of changes in the body weight (g) of rats.

Таблица 2 / Table 2

Динамика выхода из состояния наркоза после введения пропофола, мин
Dynamics of recovery from anesthesia after propofol administration, min

Экспериментальная группа Experimental group	Срок исследования, сутки / The duration of the study, day				
	0	1	3	7	14
Биологический контроль / Biological control (n = 6)	10,67 ± 2,16	10,17 ± 2,32	11,17 ± 1,47	11,67 ± 3,06	10,75 ± 2,15
CCl ₄ (n = 12)	11,00 ± 1,95	24,83 ± 3,47*	21,58 ± 4,78*	13,11 ± 2,37	9,67 ± 1,86
Силимарин + CCl ₄ / Silimarin + CCl ₄ (n = 12)	11,08 ± 2,39	21,83 ± 4,20*	17,75 ± 4,35*	12,71 ± 1,50	10,25 ± 1,26
Генистеин + CCl ₄ / Genistein + CCl ₄ (n = 12)	10,83 ± 2,21	18,58 ± 3,12*, #	14,08 ± 3,01#	11,11 ± 3,26	10,83 ± 1,47

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0.05$). * – по сравнению с биологическим контролем; # – по сравнению с CCl₄.

Note. Statistically significant differences ($p < 0.05$). * – compared to biological control; # – compared to CCl₄.

В группе животных, получавших генистеин, к 28-м суткам масса тела ($258,1 \pm 21,0$ г) статистически не отличалась от животных, получавших ЧХУ без лекарственных средств, и группы, получавшей силимарин + ЧХУ.

Анализ по показателю массы печени также не выявил статистически значимых различий в опытных группах.

Результаты пропофоловой пробы продемонстрировали выраженное защитное действие генистеина на детоксикационную функцию печени (табл. 2). Введение ЧХУ привело к резкому угнетению метаболической активности гепатоцитов, что выразилось в значительном увеличении длительности наркозного сна на 1-е и 3-и сутки. Оба изучаемых препарата сокращали время наркоза по сравнению с группой ЧХУ. Однако статистически значимые различия по сравнению с ЧХУ без лечения отмечались только при применении генистеина. Это позволяет предположить более быстрое восстановление метаболизирующей функции печени под влиянием генистеина, возможно, связанное с сохранением активности ферментов биотрансформации, однако этот механизм требует прямой верификации [3].

Динамика ключевых печёночных ферментов при применении генистеина и силимарина у животных, которым был введён ЧХУ, представлена в табл. 3.

Изучение активности аланинаминотрансферазы, ключевого маркера цитолиза гепатоцитов, выявило наиболее существенные различия в гепатопротекторной эффективности исследуемых соединений. Классический гепатотоксикант ЧХУ вызвал существенное повышение активности АЛТ на 3-и сутки интоксикации, что свидетель-

ствует о массивном разрушении клеток печени. При применении силимарина наблюдалось незначительное ($p > 0,05$) снижение этого показателя, что согласуется с данными о его способности умеренно снижать ферментативную активность и перекисное окисление липидов [13]. Применение генистеина позволяло достигнуть статистически значимого снижения активности АЛТ на 1-е сутки по сравнению с группой ЧХУ, при этом активность фермента в группе генистеина была ниже аналогичного показателя в группе силимарина на 49,9%. На 3-и сутки динамика сохранялась: генистеин снижал активность АЛТ на 21,5% эффективнее по сравнению с силимарином ($p < 0,05$). Это указывает на мембраностабилизирующий эффект генистеина, который, по-видимому, опосредован не только прямой антиоксидантной активностью, но и активацией внутриклеточных сигнальных путей, способствующих выживанию клеток (например, EGFR и STAT5) [3].

Введение ЧХУ привело к повышению активности АСТ на 1-е и 3-и сутки интоксикации, что подтверждает развитие острого воспалительного процесса в печени. Применение силимарина не оказало существенного влияния на динамику активности АСТ. В группе животных, получавших генистеин, наблюдалось более выраженное снижение активности АСТ по сравнению с ЧХУ и силимарином + ЧХУ: на 1-е сутки интоксикации активность фермента в группе генистеина была на 17,0% ниже, чем в группе силимарина, и уже к 14-м суткам наблюдения активность АСТ не отличалась от биологического контроля, что свидетельствует о более быстром восстановлении функционального состояния гепатоцитов.

Таблица 3 / Table 3
Динамика активности печеночных ферментов периферической крови крыс после однократного введения четыреххлористого углерода, МЕ/л
Dynamics of the activity of peripheral blood liver enzymes in rats after a single injection of carbon tetrachloride in IU/L

Показатель Indicator	Группа животных Animal group	Сроки исследования, сутки / The duration of the study, day							
		0	1	3	7	14	21	28	
Активность АЛТ, МЕ/л ALT activity, IU/L	Биологический контроль Biological control (n = 12)	46,8 ± 11,3	88,9 ± 25,9	43,5 ± 10,1	54,0 ± 13,3	52,0 ± 20,2	50,6 ± 17,4	49,5 ± 19,7	
	CCl ₄ (n = 24)	46,3 ± 11,7	97,6 ± 25,1	107,5 ± 24,8*	49,2 ± 13,7	49,5 ± 10,6	47,3 ± 13,3	48,1 ± 9,7	
	Силимарин + CCl ₄ Silymarin + CCl ₄ (n = 24)	42,9 ± 14,0	94,6 ± 28,8	104,4 ± 28,7*	55,1 ± 12,3	40,5 ± 6,7	53,0 ± 12,6	50,1 ± 15,3	
	Генистеин + CCl ₄ Genistein + CCl ₄ (n = 24)	47,4 ± 11,1	47,4 ± 18,9*,&	82,0 ± 21,7*,&	49,5 ± 13,3	45,2 ± 7,1	45,5 ± 3,4	44,2 ± 8,1	
	Биологический контроль Biological control (n = 12)	58,6 ± 41,0	82,7 ± 18,9	45,2 ± 32,3	61,2 ± 45,3	45,3 ± 7,8	41,4 ± 9,9	47,5 ± 11,6	
	CCl ₄ (n = 24)	58,1 ± 36,0	252,9 ± 92,1*	116,8 ± 60,7*	65,8 ± 29,4	55,8 ± 26,9*	58,3 ± 22,7	56,1 ± 47,8	
Активность АСТ, МЕ/л AST activity, IU/L	Силимарин + CCl ₄ Silymarin + CCl ₄ (n = 24)	61,1 ± 40,9	186,9 ± 85,9*	87,4 ± 48,5	58,6 ± 34,8	35,3 ± 16,1	51,3 ± 22,1	44,6 ± 44,0	
	Генистеин + CCl ₄ Genistein + CCl ₄ (n = 24)	55,2 ± 37,5	155,2 ± 72,8*,&	75,0 ± 38,9	58,3 ± 32,6	43,8 ± 30,1	59,7 ± 13,1	47,6 ± 38,1	
	Биологический контроль Biological control (n = 12)	526,4 ± 135,0	452,3 ± 135,7	449,7 ± 150,7	384,0 ± 93,1	350,2 ± 94,2	371,7 ± 78,3	412,3 ± 98,4	
	CCl ₄ (n = 24)	588,4 ± 168,3	1168,9 ± 303,3*	702,7 ± 149,8*	566,9 ± 125,6*	535,2 ± 106,7*	508,0 ± 81,6*	365,7 ± 87,9	
	Силимарин + CCl ₄ Silymarin + CCl ₄ (n = 24)	442,4 ± 101,07	982,9 ± 292,0*	639,8 ± 134,1	446,4 ± 92,8	334,3 ± 79,6#	438,5 ± 87,4	306,4 ± 96,8	
	Генистеин + CCl ₄ Genistein + CCl ₄ (n = 24)	494,7 ± 103,8	783,4 ± 203,2*,&	548,7 ± 100,4#	462,7 ± 96,3	404,3 ± 91,7#	469,8 ± 80,4	307,6 ± 89,4	
Активность ЩФ, МЕ/л ALP activity, IU/L	Биологический контроль Biological control (n = 12)	526,4 ± 135,0	452,3 ± 135,7	449,7 ± 150,7	384,0 ± 93,1	350,2 ± 94,2	371,7 ± 78,3	412,3 ± 98,4	
	CCl ₄ (n = 24)	588,4 ± 168,3	1168,9 ± 303,3*	702,7 ± 149,8*	566,9 ± 125,6*	535,2 ± 106,7*	508,0 ± 81,6*	365,7 ± 87,9	
	Силимарин + CCl ₄ Silymarin + CCl ₄ (n = 24)	442,4 ± 101,07	982,9 ± 292,0*	639,8 ± 134,1	446,4 ± 92,8	334,3 ± 79,6#	438,5 ± 87,4	306,4 ± 96,8	

Примечание. Статистически значимые различия (p < 0.05): * – по сравнению с биологическим контролем; # – по сравнению с CCl₄; & – по сравнению с силимарин + CCl₄.
 Note. Statistically significant differences (p < 0.05). * – compared to biological control; # – compared to CCl₄; & – compared to silymarin + CCl₄.

Анализ активности щелочной фосфатазы (ЩФ), отражающей состояние гепатобилиарной системы, подтвердил наличие холестатического компонента при воздействии ЧХУ. Пик активности ЩФ в группе ЧХУ наблюдался на 1-е сутки, что связано с отёком гепатоцитов и сдавлением желчных капилляров. Применение силимарина лишь незначительно модулировало активность ЩФ, не предотвращая её достоверного роста, в то время как генистеин проявил себя эффективным корректором холестаза. В группе генистеина активность ЩФ на 1-е, 3-и и 14-е сутки была статистически значимо ниже, чем в группе ЧХУ. Более того, на 1-е сутки активность ЩФ в этой группе была на 20,3% ниже, чем в группе силимарина, а на 3-и сутки – на 14,2%. Это демонстрирует достоверную эффективность генистеина в нормализации оттока желчи и уменьшении холестаза в острый период интоксикации [14].

Обсуждение

Проведённое исследование было направлено на сравнительную оценку гепатопротекторной эффективности генистеина и препарата силимарина на модели острого токсического гепатита, вызванного однократным введением четырёххлористого углерода (ЧХУ) в дозе 1 мл/кг.

В результате исследований установлено, что и генистеин, и силимарин обладали гепатопротекторной активностью, которая проявлялась в восстановлении антиоксидантной и метаболической функций печени [15–18]. По ряду ключевых показателей, таких как выживаемость и пропифоловая проба, генистеин оказался эффективнее силимарина. По показателям активности ферментов печени генистеин показал сопоставимую с силима-

рином динамику: уже к 7-м суткам генистеин обеспечивал изменение активности ферментов – приближение к биологическому контролю, в то время как силимарин обеспечивал этот эффект только к 14–21-м суткам. Согласно данным E. Ayala-Calvillo и соавт. [3], гепатопротекторное действие генистеина при поражении печени может быть опосредовано активацией сигнального пути EGFR/STAT5, который играет ключевую роль в выживании и пролиферации гепатоцитов [3]. Современные исследования также подтверждают, что генистеин обладает мультитаргетным действием, модулируя различные сигнальные пути, участвующие в воспалении и апоптозе [19, 20].

В целом результаты исследования свидетельствуют о том, что генистеин обладает комплексным гепатопротекторным действием и по ряду исследованных показателей проявляет более выраженный по сравнению с силимарином эффект. Механизмы этого действия, вероятно, не ограничиваются прямой антиоксидантной активностью, но включают модуляцию внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих выживаемость клеток, а также митохондриопротекторные эффекты, что подтверждается данными об активности АСТ [3, 4, 19, 21].

Заключение

Генистеин обладает гепатопротекторным действием, по ряду исследованных показателей проявляет более выраженный по сравнению с силимарином эффект. Полученные результаты позволяют рассматривать генистеин как перспективное соединение для дальнейшего изучения в качестве средства терапии токсических поражений печени.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1, 3, 9, 13, 15–21 см References)

- Халеева Н.Б., Арбузов А.Л., Романов А.А. Опыт применения инновационного лекарственного гепатопротектора Гепафор с пробиотическим компонентом при лечении алкогольного поражения печени. *Вестник медицинского института непрерывного образования*. 2025; 2(5): 122–6.
- 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://elibrary.ru/rknhsm>
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К; 2012.
- Суханов Д.С., Оковитый С.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012; 57(5-6): 41–52. <https://elibrary.ru/scfud>
- Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; (7): 5–20. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20> <https://elibrary.ru/ykqbbi>
- Вовк Е.И. Лекарственные поражения печени: в фокусе силимарин. *РМЖ*. 2017; 25(10): 750–3. <https://elibrary.ru/zmrmtj>
- Чернова А.П., Шорманов В.К., Давыдкина А.Е. Пропифол: применение, токсикологическая характеристика и особенности определения. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2022; 65(5): 46–51. <https://doi.org/10.17116/sudmed20226505146> <https://elibrary.ru/gijmvl>
- Кравченко Л.В., Трусов Н.В., Ускова М.А., Аксенов И.В., Авреньева Л.И., Гусева Г.В., и др. Характеристика острого токсического действия четыреххлористого углерода как модели окислительного стресса. *Токсикологический вестник*. 2009; (1): 12–7. <https://elibrary.ru/tpeyox>
- Головко А.Б., Яковлева Е.Г. Динамика живой массы крыс на фоне токсического экспериментального гепатита. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. 2023; (9): 88–92. <https://elibrary.ru/ydzkez>
- Никитин Н.С., Кузнецов С.Л., Тышко Н.В. Микроструктура печени у крыс при введении СС14 на фоне витаминно-минеральной недостаточности. *Морфология*. 2019; 155(3): 42–7.

REFERENCES

- Niu C., Zhang J., Okolo P.I. The possible pathogenesis of liver fibrosis: therapeutic potential of natural polyphenols. *Pharmacol. Rep.* 2024; 76(5): 944–61. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00638-w> <https://elibrary.ru/jockrs>
- Haleeva N.B., Arbutov A.L., Romanov A.A. The experience of using the innovative medicinal hepatoprotector Gepafor with a probiotic component in the treatment of alcoholic liver damage. *Vestnik medicinskogo instituta nepreryvnogo obrazovaniya.* 2025; 2(5): 122–126 (in Russian)
- Ayala-Calvillo E., Rodríguez-Fragoso L., Álvarez-Ayala E., Leija-Salas A. EGF-receptor phosphorylation and downstream signaling are activated by genistein during subacute liver damage. *J. Mol. Histol.* 2023; 54(3): 231–44. <https://doi.org/10.1007/s10735-023-10127-8> <https://elibrary.ru/agqekv>
- 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). *Toxikologicheskii vestnik.* 2024; 32(2): 63–71. <https://elibrary.ru/rknhsm> (in Russian)
- Guidelines for Conducting Preclinical Drug Trials. Part One [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv: Chast' pervaya].* Moscow: Grif i K; 2012. (in Russian)
- Sukhanov D.S., Okovityi S.V., Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Pavlova M.V. Hepatotropic therapy in treatment of liver injury. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2012; 57(5-6): 41–52. <https://elibrary.ru/scfud> (in Russian)
- Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Prikhodko V.A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022; (7): 5–20. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20> <https://elibrary.ru/ykqbqi> (in Russian)
- Vovk E.I. Drug-induced liver damage: silymarin. *RMZh.* 2017; 25(10): 750–3. <https://elibrary.ru/zmrmtj> (in Russian)
- Al-Rasheed N., Faddah L., Al-Rasheed N., Bassiouni Y.A., Hasan I.H., Mahmoud A.M., et al. Protective effects of silymarin, alone or in combination with chlorogenic acid and/or melatonin, against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Pharmacogn. Mag.* 2016; 12(Suppl. 3): S337–45. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.185765> <https://elibrary.ru/yegsup>
- Chernova A.P., Shormanov V.K., Davydina A.E. Propofol: use, toxicology and assay features. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2022; 65(5): 46–51. <https://doi.org/10.17116/sudmed20226505146> <https://elibrary.ru/gijmvl> (in Russian)
- Kravchenko L.V., Trusov N.V., Uskova M.A., Aksyonov I.V., Avrenyeva L.I., Guseva G.V., et al. Characterization of carbon tetrachloride acute toxicity as a model of oxidative stress. *Toxikologicheskii vestnik.* 2009; (1): 12–7. <https://elibrary.ru/tpeyox> (in Russian)
- Golovko A.B., Yakovleva E.G. Dynamics of live weight of rats on the background of toxic experimental hepatitis. *Vestnik Kurskoi gosudarstvennoi sel'skokhozyaystvennoi akademii.* 2023; (9): 88–92. <https://elibrary.ru/yzdkez> (in Russian)
- Chungoo V.J., Singh K., Singh J. Silymarin mediated differential modulation of toxicity induced by carbon tetrachloride, paracetamol and D-galactosamine in freshly isolated rat hepatocytes. *Indian J. Exp. Biol.* 1997; 35(6): 611–7.
- Nikitin N.S., Kuznecov S.L., Tyshko N.V. Microstructure of the liver in rats after administration of CCl4 against the background of vitamin and mineral deficiency. *Morfologiya.* 2019; 155(3): 42–7. (in Russian)
- Satyam S.M., Bairy L.K., Rehman A., Attia M., Ahmed L., Emad K., et al. Unlocking synergistic hepatoprotection: dapagliflozin and silymarin combination therapy modulates nuclear erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Biology (Basel).* 2024; 13(7): 473. <https://doi.org/10.3390/biology13070473> <https://elibrary.ru/ahlsjp>
- Farruggio S., Cocomazzi G., Marotta P., Romito R., Surico D., Calamita G., et al. Genistein and 17β-Estradiol Protect Hepatocytes from Fatty Degeneration by Mechanisms Involving Mitochondria, Inflammasome and Kinases Activation. *Cell. Physiol. Biochem.* 2020; 54(3): 401–16. <https://doi.org/10.33594/000000227> <https://elibrary.ru/cvkvxw>
- Kamm D.R., McCommis K.S. Hepatic stellate cells in physiology and pathology. *J. Physiol.* 2022; 600(8): 1825–37. <https://doi.org/10.1113/JP281061> <https://elibrary.ru/vfwdtn>
- Campana L., Esser H., Huch M., Forbes S. Liver regeneration and inflammation: from fundamental science to clinical applications. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021; 22(9): 608–24. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00373-7> <https://elibrary.ru/ajpuvl>
- Borah L., Sen S., Mishra M., Barbhuiya P.A., Pathak M.P. Therapeutic potential of genistein: insights into multifaceted mechanisms and perspectives for human wellness. *Curr. Top. Med. Chem.* 2025; 25(27): 3190–202. <https://doi.org/10.2174/0115680266377646250527075042> <https://elibrary.ru/jidzqh>
- 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>
- McGill M.R., Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury: progress and utility in research, medicine, and regulation. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2018; 18(9): 797–807. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1508998> <https://elibrary.ru/yjqxvz>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ерлин Глеб Владимирович, аспирант 3-го года направления токсикология кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gleb.erlin@spcpu.ru

Караваяева Анна Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологических исследований, доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург. E-mail: anna.karavaeva@pharminnotech.com

Стрелова Ольга Юрьевна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com

Гребенюк Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: grebennyuk_an@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gleb V. Erlin, 3rd-year postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Chemistry at the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, 197022, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0006-2202-7919> E-mail: gleb.erlin@spcpu.ru

Anna V. Karavaeva, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacological Research, Associate Professor at the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, 197022, <https://orcid.org/0000-0001-8231-6364> E-mail: anna.karavaeva@pharminnotech.com

Olga Yu. Strelova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, 197022, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6737-1023> E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com

Aleksandr N. Grebenyuk, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, 197022, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9381-194X> E-mail: grebennyuk_an@mail.ru

