



Efecto del fitoestrógeno genisteína sobre la conducta tipo ansiedad asociada al ciclo estral de la rata Wistar

Effect of The Phytoestrogen Genistein on Anxiety-Like Behavior Associated with The Estrous Cycle In Wistar Rats

Ana Karen LIMÓN-VÁZQUEZ^{1*}, Oscar Jerónimo OLMOS-VÁZQUEZ², Carlos Fabrizio QUIÑONEZ-BAILÓN³, Gabriel GUILLÉN-RUIZ^{3,4}, Jonathan CUETO-ESCOBEDO^{3,5}, Eduardo RIVADENEYRA-DOMÍNGUEZ³, Blandina BERNAL-MORALES^{1,3}, Juan Francisco RODRÍGUEZ-LANDA^{1,3}

¹ Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México. * analimon@uv.mx

² Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Centro Universitario Interamericano. Córdoba, Veracruz, México.

³ Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México.

⁴ Programa de Investigadoras e Investigadores por México SECIHTI-Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz México.

⁵ Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México

Presentación Poster 30

ABSTRACT

Introduction. Anxiety is a natural emotion of the organism that occurs as a response to stressful stimuli. However, when the stressful stimuli are severe or prolonged, it becomes a pathology. It is a disorder with a marked sexual dimorphism, manifesting in greater proportion in women than in men. In women, there are variations in anxiety levels depending on the reproductive cycle ^[1]. When hormonal concentrations are reduced, there is a greater vulnerability to the development of anxiety. In female rats, during the metestrus-diestrus phases, when the hormonal concentration decreases ^[2;3], a higher state of anxiety is detected. This has been prevented with drugs and hormonal replacement with 17 β -estradiol, but the administration of this estrogen is associated with the activation of oncogenes. Therefore, alternatives have been proposed, such as the use of phytoestrogens derived from soy, like genistein, which produces an anxiolytic-like effect in rats with chronic ovarian hormone deficiency ^[4;5]. However, it is unknown whether this phytoestrogen reduces anxiety associated with the estrous cycle in rats.

Objective. To evaluate the effect of the phytoestrogen genistein on anxiety related to the phases of the estrous cycle in rats. **Method.** A cross-sectional design was conducted, including 56 adults female Wistar rats. Three independent groups were formed: a vehicle group (corn oil, 1 mL/kg, s.c.), a genistein group (0.09 mg/kg, s.c.),



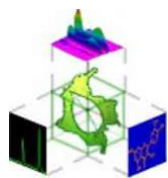
and a 17β -estradiol group (0.09 mg/kg, s.c.), which served as the pharmacological anxiolytic control. Thirty minutes after administration, the animals were evaluated in the elevated plus-maze and locomotor activity tests. At the end of the tests, a vaginal smear was performed to divide the rats into subgroups according to the phase of the estrous cycle: proestrus-estrus (P-E) and metestrus-diestrus (M-D). The data were analyzed using a two-way ANOVA (Factor A: treatment, Factor B: cycle phase). **Results.** Rats in the vehicle group during the M-D phase spent less time in the open arms and showed a higher anxiety index in the elevated plus-maze, an effect that was prevented by genistein treatment. It is worth noting that the effect of genistein on the anxiety-related variables was like that produced by 17β -estradiol. No significant changes were observed during the P-E phase (**Table 1**). None of the treatments caused significant changes in locomotion. 17β -estradiol reduced vertical exploration, while both genistein and 17β -estradiol increased grooming during the M-D phase. **Conclusion.** The phytoestrogen genistein, like 17β -estradiol, reduces anxiety associated with the low concentration of steroid hormones that naturally occurs during the M-D phase of the rat estrous cycle. These data suggest that genistein could be useful in the treatment of anxiety associated with low ovarian hormone levels, as occurs during the premenstrual period in women.

Key words:

Genistein, anxiety, proestrus-estrus, metestrus-diestrus, 17β -estradiol, phytoestrogens

RESUMEN

Introducción. La ansiedad es una emoción natural del organismo que se presenta como respuesta a estímulos estresantes. Sin embargo, cuando los estímulos estresantes son severos o prolongados se convierte en una patología. Es un trastorno con un marcado dimorfismo sexual, se manifiesta en mayor proporción en mujeres que en hombres, en el caso de las mujeres existen variaciones en los niveles de ansiedad dependiendo del ciclo reproductivo ^[1]. Cuando las concentraciones hormonales se reducen hay una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de ansiedad. En las ratas hembra, durante las fases de metaestro-diestro, cuando la concentración hormonal disminuye ^[2;3], se detecta un mayor estado de ansiedad, esto ha sido prevenido con fármacos y restitución hormonal con 17β -estradiol, pero, la administración de este estrógeno se asocia con la activación de oncogenes. Por lo tanto, se han propuesto alternativas como el uso de fitoestrógenos derivados de la soya, como la genisteína, la cual produce efecto tipo ansiolítico en ratas con ausencia crónica de hormonas ováricas ^[4;5]. Sin embargo, se desconoce si este fitoestrógeno reduce la ansiedad asociada al ciclo estral de la rata. **Objetivo.** Evaluar el efecto del fitoestrógeno genisteína sobre la ansiedad asociada a las fases del ciclo estral de la rata. **Método.** Se realizó un diseño transversal que incluyó 56 ratas hembra adultas de la cepa Wistar. Se formaron 3 grupos independientes, un grupo vehículo (aceite de maíz 1 mL/kg, s.c.), un grupo con genisteína (0.09 mg/kg, s.c.) y uno con 17β -estradiol (0.09 mg/kg, s.c.) considerado como control farmacológico ansiolítico. Treinta minutos después de la administración, los animales fueron evaluados en las pruebas de laberinto de brazos



elevados y actividad locomotora. Al finalizar las pruebas se realizó un frotis vaginal para dividir a las ratas en subgrupos de acuerdo con la fase del ciclo estral: proestro-estro (P-E) y metaestro-diestro (M-D). Los datos fueron analizados mediante ANOVA de 2 vías (Factor A: tratamiento, Factor B: fase de ciclo). **Resultados.** Las ratas del grupo vehículo en la fase de M-D tuvieron un menor tiempo de permanencia en los brazos abiertos y mayor índice de ansiedad en el laberinto de brazos elevados, un efecto que fue prevenido por el tratamiento con genisteína. Cabe señalar que el efecto de genisteína sobre las variables indicativas de ansiedad fue similar al producido por el 17β -estradiol. En la fase P-E no se observaron cambios significativos (**Tabla 1**). Ninguno de los tratamientos produjo cambios significativos en la locomoción. El 17β -estradiol redujo la exploración vertical y la genisteína y el 17β -estradiol incrementaron el acicalamiento en la fase de M-D. **Conclusión.** El fitoestrógeno genisteína, al igual que el 17β -estradiol, reduce la ansiedad asociada a la baja concentración de hormonas esteroides que naturalmente ocurre en la fase de M-D del ciclo estral de la rata. Estos datos sugieren que la genisteína podría ser de utilidad en el tratamiento de la ansiedad asociada a una baja concentración de hormonas ováricas como ocurre durante el periodo premenstrual en la mujer.

Tabla 1. Variables evaluadas en el laberinto de brazos elevados. Los datos se presentan como la media $\pm$ error estándar.

	Vehículo			Genisteína			17β-estradiol		
Tiempo en brazos abiertos									
P-E	98.6	±	11.6	88.7	±	2.8	82.3	±	3.7
M-D	42.9*	±	3.3	91.4**	±	3.3	102.2**	±	12.8
Índice de ansiedad									
P-E	0.44	±	0.03	0.5	±	0.04	0.52	±	0.04
M-D	0.79*	±	0.04	0.47**	±	0.03	0.47**	±	0.05

Tabla 1. Tiempo en brazos abiertos (interacción de factores). El grupo Vehículo-M-D presentó una reducción del tiempo comparado con el grupo Vehículo-P-E. Los grupos de 17β -estradiol y genisteína produjeron mayor tiempo en los brazos abiertos comparado con el vehículo en la fase metaestro-diestro. * $p < 0.001$ vs Vehículo-P-E; ** $p < 0.001$ vs Vehículo-M-D. **Índice de ansiedad (interacción de factores).** El tratamiento con 17β -estradiol y genisteína bloquea el efecto ansiogénico de la fase M-D. * $p < 0.001$ vs Vehículo-M-D; ** $p < 0.001$ vs Vehículo-M-D.

P-E, proestro-estro; M-D, metaestro-diestro. ANOVA de 2 vías, *post hoc* Student Newman-Keuls.

Palabras clave:

Genisteína, ansiedad, proestro-estro, metaestro-diestro, 17β -estradiol, fitoestrógenos



REVISTA PRODUCTOS NATURALES

ISSN 1916-2413



Vol. 6 Núm. 1 (2025): I Congreso Colombiano de Productos Naturales

Disponible en línea en

<https://www.nozomiscience.org/index.php/rpn/issue/view/587>

doi: <https://doi.org/10.3407/rpn.v6i1pp30>



Agradecimientos

Proyecto SIREI No. de registro 266502025170 asignado al Dr. Juan Francisco Rodríguez Landa. A la Secretaría de Ciencias, Humanidades, Tecnologías e Innovación (SECIHTI) por la beca de ayudante de Investigador otorgada a Ana Karen Limón Vázquez (CVU. 863438).

Referencias

- [1] WALF, A. A. y FRYE, C. A. (2010). Estradiol Reduces Anxiety- and Depression-Like Behavior of Aged Female Mice. *Physiology & Behavior* **99**(2): 169-174. [DOI]
- [2] FRYE, C. A. y WALF, A. A. (2002). Changes in Progesterone Metabolites in the Hippocampus Can Modulate Open Field and Forced Swim Test Behavior of Proestrous Rats. *Hormones and Behavior* **41**(3): 306-315. [DOI]
- [3] WALF, A. A., *et al.* (2009). Chronic Estradiol Replacement to Aged Female Rats Reduces Anxiety-Like and Depression-Like Behavior and Enhances Cognitive Performance. *Psychoneuroendocrinology* **34**(6): 909-916. [DOI]
- [4] RODRÍGUEZ-LANDA, J. F., *et al.* (2009). Anxiolytic-Like Effect of Phytoestrogen Genistein in Rats with Long-Term Absence of Ovarian Hormones in the Black and White Model. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **33**(2): 367-372. [DOI]
- [5] RODRÍGUEZ-LANDA, J. F., *et al.* (2017). The Phytoestrogen Genistein Produces Similar Effects as 17 β -Estradiol on Anxiety-Like Behavior in Rats at 12 Weeks after Ovariectomy. *BioMed Research International* **2017**(1): 9073816. [DOI]