

УДК 581'612-06/612.352

З.Ж. Сейдахметова\*, М.К. Мурзахметова, Б.К. Оксикбаев, Н.И. Жапаркулова,  
У.Н. Кожаниязова, М.С. Муталханов, М.Ш. Ермеков

Институт физиологии человека и животных КН МОН РК, Казахстан, г. Алматы  
\*e-mail: s.zaure@bk.ru

### **Влияние фитопрепарата на резистентность мембран жизненно важных органов беременных крыс с экспериментальным диабетом**

Диабет, вызванный действием стрептозотоцина в период беременности, привел к значительному снижению резистентности мембран жизненно важных органов беременных животных. На фоне экспериментального диабета выявлена активация перекисного окисления липидов мембран жизненно важных органов. Содержание продуктов ПОЛ значительно возрастает в группе беременных самок с экспериментальным диабетом. Выявлено, что исследуемый фитопрепарат эффективно снижает выраженность ПОЛ, что объясняется флавоноидной природой биологически активных веществ фитокомпозиции.

**Ключевые слова:** экспериментальный гестационный диабет, перекисное окисление липидов, фитопрепараты, стрептозотцин.

З.Ж. Сейдахметова, М.К. Мурзахметова, Б.К. Оксикбаев, Н.И. Жапаркулова, У.Н. Кожаниязова,  
М.С. Муталханов, М.Ш. Ермеков

### **Тәжірибелік диабетке шалдыққан буаз егеуқұйрықтардың өмірлік маңызды мүшелерінің мембраналар төзімділігіне фитопрепараттардың әсері**

Жүктілік кезеңіндегі стрептозотциннің әсерімен тудырылған диабет буаз жануарлардың өмірлік маңызы бар мүшелер мембраналар төзімділігінің айтарлықтай төмендегінін байқалды. Тәжірибелік диабет нәтижесінде өмірлік маңызы бар мүшелер мембарана липидтерінің асқын тотығу белсенділігі анықталды. Диабетке шалдыққан буаз егеуқұйрықтар тобында ЛАТ өнімінің мөлшері жоғарылады. Біздің зерттеу жұмысымыздағы препарат оң әсерін көрсетті. Зерттелген фитопрепарат ЛАТ өнімдерін айтарлықтай төмендетіп, табиғи биологиялық белсенді заттары бар фитокомпозиция флавоноидқа бай екеніндігін көрсетті.

**Түйін сөздер:** тәжірибелік гестациялық диабет, липидтердің асқын тотығы, фитопрепараттар, стрептозотцин.

Z.ZH. Seydahmetova, M.K. Murzakhmetova, B.K. Oxikbayev, N.I. Zhaparkulova, U.N. Kozhaniyazova,  
M.S. Mutalhanov, M.H. Ermekov

### **Influence phytopreparation on membrane resistance of the vital organs of pregnant rats with the Experimental diabetes**

Diabetes is caused by the action of streptozotocin during pregnancy led to a significant decrease in membrane resistance vital organs of pregnant animals. On the background of experimental diabetes revealed activation of membrane lipid peroxidation of vital organs. LPO products significantly increased in the group of pregnant females with experimental diabetes. Our results show a positive effect of a studied preparation. Revealed that the investigated phytopreparation effectively reduces the severity of lipid peroxidation, which is explained by the flavonoid nature of the biologically active substances of phytocomposition.

**Key words:** Experimental gestational diabetes, lipid peroxidation, herbal, streptozotocin.

*Работа поддержана грантом КН МОН РК  
№ 0935/ГФ*

В последнее время прослеживается тенденция к увеличению числа беременных, больных сахарным диабетом. Одной из актуальных про-

блем современной диабетологии является гестационный диабет – нарушение углеводного обмена, впервые выявленное или возникшее во время беременности и приводящее к гипергликемии разной степени выраженности. Гестаци-

онный диабет является основной причиной макросомии плода (частота родов крупным плодом варьирует в пределах 8—18,5%) и одним из факторов риска развития в дальнейшем у потомства сахарного диабета [1].

По официальным данным в Казахстане диабетом страдают 64 112 мужчин, 126 570 женщин, в том числе 1160 детей, подростков – 587. Более того, по мнению ученых, общее количество людей с диабетом в Казахстане уже превысило 700 тысяч человек. Как правило, инсулинозависимый сахарный диабет (диабет 1 типа) поражает детей, подростков и молодых людей (до 40 лет), тогда как диабет 2 типа чаще всего развивается у людей старшего возраста, страдающих ожирением и ведущих малоподвижный образ жизни.

Экспериментальный сахарный диабет I типа можно вызвать с помощью стрептозотцина или аллоксана – веществ, избирательно повреждающих бета-клетки. Экспериментальные модели инсулинозависимого сахарного диабета используются для изучения патогенеза и для разработки новых способов [2,3]. У потомства крыс с экспериментальным сахарным диабетом обнаруживаются множественные иммунорегуляторные нарушения в тимусе. Обнаруженные изменения морфогенеза тимуса нарушают нормальное течение апоптоза, селекции тимоцитов и формирования центральной толерантности к антигенам поджелудочной железы, что является одним из важнейших факторов риска, способствующих развитию аутоиммунной патологии, в том числе сахарного диабета у потомства [4]. Гестационный сахарный диабет или диабет беременных часто сопровождается множеством патологических состояний, среди которых наибольшее значение имеет окислительный стресс, поэтому было проведено исследование влияния сахарного диабета у беременных крыс на окислительный метаболизм.

#### **Материал и методы исследования**

В качестве исследуемого объекта использовались беременные самки белых лабораторных крыс весом 180-250 гр. Для выяснения роли фитопрепарата в защите мембран жизненно важных органов крыс их потомства от негативного действия гестационного диабета была проведена серия экспериментов с пероральным введением фитопрепарата предварительно и во время гестационного диабета.

Животные были разделены на следующие группы: 1) контроль (интактные беременные), 2) беременные крысы с экспериментальным гестационным диабетом 1-го типа и 3) беременные животные, которым вводили перорально фитопрепарат до диабета и на его фоне. Диабет у самок крыс вызвали на 10-е сутки беременности однократной внутривнутрибрюшинной инъекцией стрептозотцина в дозе 65 мг/кг, разведенного 0,1 М цитратного буфера (рН 4,5). Микросомы секреторных клеток молочной железы выделяли по модифицированной нами методике [5]. Об уровне ПОЛ судили по содержанию ТБК-активных продуктов, концентрацию МДА определяли по интенсивности развивающейся окраски в результате взаимодействия с тиобарбитуровой кислотой по методу [6]. При статистической обработке результатов исследования рассчитывали среднюю арифметическую, ее ошибку ( $M \pm m$ ). Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

#### **Результаты исследования и обсуждение**

Исследование влияния экспериментального диабета на активность перекисного окисления липидов в микросомах жизненно важных органов беременных самок крыс и их потомства приведены на рисунке 1. При экспериментальном диабете содержание малонового диальдегида в микросомальной фракции повышается во всех исследованных органах.

Так, в клетках мозга беременных крыс наблюдалось повышение содержания МДА на 31,4 % по сравнению с контролем. В кардиомиоцитах беременных самок отмечено повышение содержания МДА на 6,4 % по сравнению с контрольной группой. Динамика накопления продукта липопероксидации в микросомах печени показала повышение на 32,5 % по сравнению с контрольной группой. В клетках почек беременных животных содержание ТБК-активных продуктов повысилось на 28,9 % по сравнению с контрольным значением. Исследование влияния диабета на активность процессов липопероксидации в секреторных клетках молочной железы беременных самок выявило, что уровень ТБК-активных продуктов в микросомах молочной железы беременных крыс с экспериментальным диабетом увеличивается на 32,0 % по сравнению с контрольным значением.

Таким образом, экспериментальный диабет вызвал значительное повышение уровня актив-

ности ПОЛ в микросомах всех жизненно важных органов беременных животных по сравнению с контролем. Наиболее высокий уровень перекисного окисления липидов наблюдается в мозге, в печени и молочной железе. Таким образом видно, что диабет 1 типа изменяет окислительный метаболизм беременных крыс, что, несомненно, связано с увеличением концентрации свободных радикалов в клеточных мембранах.

Следующая серия опытов была посвящена исследованию эффектов воздействия фитопрепарата разной концентрации, на состояние организма крыс с экспериментальным гестационным диабетом. Результаты экспериментов выявили, что применение фитопрепарата на фоне экспериментального диабета снижает уровень ПОЛ в микросомах жизненно важных органов по сравнению с животными с экспериментальным гестационным диабетом (рисунок 2).

Экспериментальный гестационный диабет приводит к значительному изменению уровня ПОЛ в микросомах мозга по сравнению с другими органами. Содержание ТБК-активных продуктов в микросомах мозга беременных крыс, получавших фитопрепарат при экспериментальном диабете в дозе 100 мг/кг снизилось на 30,9 %, в концентрации 200 мг/кг – на 22,1 %, в дозе равной 400 мг/кг – на 15,9 % по отношению к крысам с гестационным диабетом. В печени у животных получивших фитопрепарат также сохраняется тенденция к снижению, однако максимальное снижение содержания ТБК-активных продуктов наблюдается в дозе 200 мг/кг. В мембранах кардиомиоцитов беременных самок крыс, получавших фитопрепарат наблюдается снижение содержания продуктов ПОЛ на 16,8 % (100 мг/кг), 6,7 % (200 мг/кг) по сравнению животными с диабетом. При кормлении фитипрепаратом в дозе 400 мг/кг изменения не наблюдались.

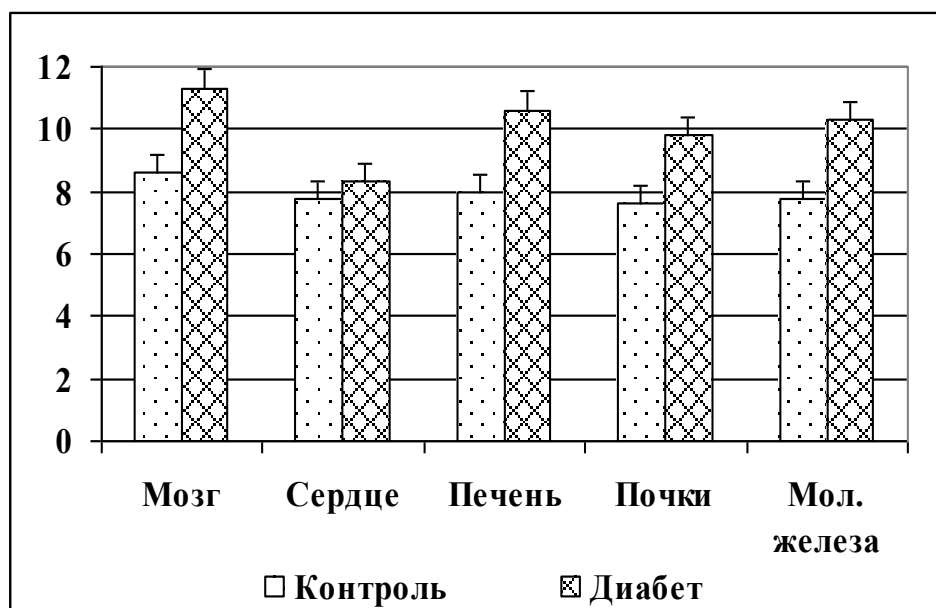
Содержание продуктов ПОЛ в микросомах молочной железы самок, получавших фитопрепарат в дозах 100, 200 и 400 мг/кг, снизилось соответственно на 27,1 %, 21,3 % и 13,6 %. В мембранах клеток почек различия между содержанием продуктов ПОЛ у животных с гестационным диабетом получавших фитопрепарат в дозе 200, 400 мг/кг минимальные по сравнению с другими исследованными органами. Результаты экспериментов выявили, что применение фитопрепарата на фоне экспериментального

диабета снижает уровень ПОЛ в микросомах жизненно важных органов по сравнению с животными с экспериментальным гестационным диабетом. Таким образом, в результате проведенных исследований выявлено протекторное действие фитопрепарата на состояние мембран жизненно важных органов крыс с гестационным диабетом.

Важнейшим направлением профилактической деятельности в процессе сохранения здоровья общества является предупреждение возникновения и распространения заболеваний, а также их раннее выявление с целью своевременного оказания необходимой медицинской и фармацевтической помощи. Решение поставленных задач требует комплексного подхода. В этой связи необходимо отметить, что ключевым аспектом деятельности по снижению распространения сахарного диабета должна выступать активная профилактика и раннее выявление данного заболевания, важную роль в реализации которых могут сыграть специалисты фармацевтического профиля [7].

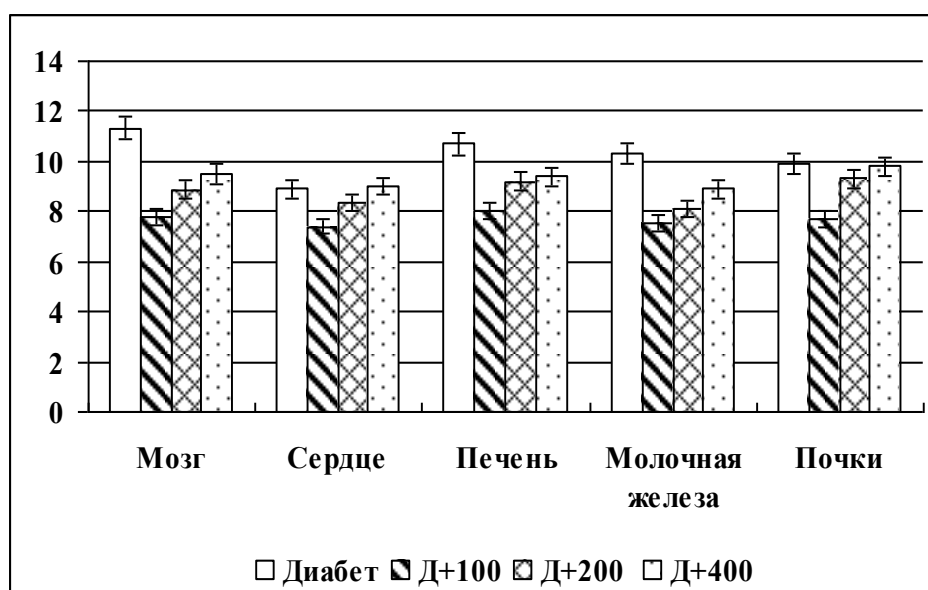
Диабет 1 типа оказывает значительное влияние на состояние жизненно важных органов беременных животных. В наших экспериментах диабет, вызванный действием стрептозотоцина, привел к значительному снижению резистентности мембран жизненно важных органов беременных животных. Была показана активация перекисного окисления липидов мембран жизненно важных органов на фоне экспериментального диабета 1 типа. Содержание продуктов ПОЛ значительно возрастает в группе беременных самок с экспериментальным диабетом по сравнению с контрольными самками.

Известно, что у диабетических крыс эмбриональная гипотрофия связана с нарушением маточно-плацентарного кровотока [8]. Инсулинозависимый диабет в течение беременности связан с дисрегуляцией глюкозы и кислорода в метаболизме, которые затрагивают развитие плаценты и эмбриональная гипоксия приводит к увеличению риска заболеваемости диабетом у новорожденных [9]. Пренатальное воздействие гипергликемии на плод, вследствие формирования гестационного диабета у материнского организма, приводит к нарушению метаболизма у потомства, который прогрессирует с возрастом [4,10].



По оси абсцисс: наименование органов; по оси ординат: содержание МДА, нмоль/мг белка.

**Рисунок 1** - Содержание малонового диальдегида в микросомах жизненно важных органов беременных крыс



По оси абсцисс: наименование органов; по оси ординат: содержание МДА, нмоль/мг белка.

**Рисунок 4** - Содержание МДА в микросомах жизненно важных органов беременных крыс с диабетом при кормлении фитопрепаратом

Результаты наших исследований свидетельствуют о позитивном влиянии изучаемого препарата. Как видно из полученных результатов, исследуемый фитопрепарат эффективно снижает выраженность ПОЛ, что объясняется флавоноидной природой биологически активных веществ фитоконцентрации, причем снижение продуктов ПОЛ коррелирует со снижением сахара в крови животных.

Таким образом, результаты исследований действия фитопрепарата на патологические изменения у беременных животных с диабетом 1 типа показывают, что фитопрепарат снижает

выраженность оксидативного стресса, устраняет функциональную недостаточность органов, что повышает его антиоксидантное свойство, оказывая антидиабетическое действие. Фитопрепарат активизирует жизненные процессы, усиливая обмен веществ, и тем самым повышает физиологические функции, увеличивает сопротивляемость организма к патогенным действиям диабета. Выявленные эффекты исследуемого фитопрепарата в наших экспериментах позволяют рекомендовать их применение наряду с принятой традиционной терапией диабетических состояний.

### Литература

- 1 Assche F., Holemans K., Aerts L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy // *Br Med Bull.* – 2001. – N 60. – P.173-182.
- 2 Throsby M., Homo-Delarche F., Chevenne D. et al. Pancreatic hormone expression in the murine thymus: localization in dendritic cells and macrophages // *Endocrinology.* – 1998. – N 139. – P. 2399-2406.
- 3 Kolesnik YM, AV Abramov, Belenichev I.F. etc. Sposib modelyuvannya gestatsiyynogo diabetu have schuriv liniy Vistar for vivchennya Yogo naslidkiv for naschadkiv. – Deklaratsiyyn patent for korisnu model. – 15.09.2006. – Bull. Number 9 – № 17281.
- 4 Kolesnik YM Kamyshny AM, AV Abramov, OV Ganchev, VA Lubomirska Multiple immunoregulatory disorders in the offspring of rats with experimental gestational diabetes // *Problems of Endocrinology.* – 2010. – № 2. – S. 34-41.
- 5 Seydahmetova Z.Zh., Murzahmetova MK Method for isolating the microsomal fraction mammary secretory cells lactating rats // *News MES series biol. and honey.* – 2005. – № 1. – P.98-103.
- 6 Ohkawa H.O., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Annal. biochem.* – 1979. – Vol. 95, № 2. – P. 351-358.
- 7 Lindley S., Dayan C. Defective suppressor function in CD4+CD25+T-cells from patients with type 1 diabetes // *Diabetes.* – 2005. – N 54. – P.92-99.
- 8 Chartrel N.C., Clabaut M.T., Boismare F.A. and Schrub J.C. Uteroplacental hemodynamic disturbances in establishment of fetal growth retardation in streptozocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* – 1990. – Vol. 39, № 6. – P. 743-746.
- 9 Jauniaux E., Burton G.J. Villous histomorphometry and placental bed biopsy investigation in Type I diabetic pregnancies // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27, N 4-5. – P. 468-74.
- 10 Gancheva O.V. Biochemical correlates of metabolic disturbances in offsprings of female rats with experimental gestational diabetes // *Clin. and experim. pathol.* – 2009. – Vol.8, № 4 (30). – P.15-19.

### Reference

- 1 Assche F., Holemans K., Aerts L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy // *Vr Med Bull.* – 2001. – N 60. – P.173-182.
- 2 Throsby M., Homo-Delarche F., Chevenne D. et al. Pancreatic hormone expression in the murine thymus: localization in dendritic cells and macrophages // *Endocrinology.* – 1998. – N 139. – P. 2399-2406.
- 3 Kolesnik YM, AV Abramov, BELenIchev I.F. etc. SposIb modelyuvannya gestatsIynogo dIabetu have schurIv IInIYi VIstar for vivchennya Yogo nasIIdkIv for naschadkIv. – DeklaratsIylny patent for korisnu model. – 15.09.2006. – Bull. Number 9 – # 17281.
- 4 Kolesnik YM Kamyshny AM, AV Abramov, OV Ganchev, VA Lubomirska Multiple immunoregulatory disorders in the offspring of rats with experimental gestational diabetes // *Problems of Endocrinology.* – 2010. – # 2. – S. 34-41.
- 5 Seydahmetova Z.Zh., Murzahmetova MK Method for isolating the microsomal fraction mammary secretory cells lactating rats // *News MES series biol. and honey.* – 2005. – # 1. – P.98-103.
- 6 Ohkawa H.O., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Annal. viochem.* – 1979. – Vol. 95, # 2. – P. 351-358.
- 7 Lindley S., Dayan C. Defective suppressor function in CD4 CD25 T-cells from patients with type 1 diabetes // *Diabetes.* – 2005. – N 54. – P.92-99.
- 8 Chartrel N.C., Clabaut M.T., Boismare F.A. and Schrub J.C. Uteroplacental hemodynamic disturbances in establishment of fetal growth retardation in streptozocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* – 1990. – Vol. 39, # 6. – R. 743-746.
- 9 Jauniaux E., Burton G.J. Villous histomorphometry and placental bed biopsy investigation in Type I diabetic pregnancies // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27, N 4-5. – R. 468-74.
- 10 Gancheva O.V. Biochemical correlates of metabolic disturbances in offsprings of female rats with experimental gestational diabetes // *Clin. and experim. pathol.* – 2009. – Vol.8, # 4 (30). – P.15-19.