

БИОЛОГИЯ ИЛИМДЕРИ
БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ
BIOLOGICAL SCIENCES

Абдразак кызы Айзат

**КУДЗУ ӨСҮМДҮГҮНДӨ КАРМАЛГАН ИЗОФЛАВОНОИДДЕРДИН
КАНТ ДИАБЕТ ООРУСУНА ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ**

Абдразак кызы Айзат

**ВЛИЯНИЕ ИЗОФЛАВОНОИДОВ СОДЕРЖАЩИХСЯ В РАСТЕНИИ
КУДЗУ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Abdrazak kyzy Aizat

**THE EFFECT OF ISOFLAVONOIDS CONTAINED IN THE KUDZU PLANT
IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS**

УДК: 661.63

Бул илимий макалада табигый эвтектикалык эриткичти колдонуу менен алынган изофлавоноидке бай кудзунун тамырынын экстрактынын диабетке каршы таасири 28 күндүн ичинде 100 мг/кг же 200 мг/кг дозаларында дарыланган диабеттик вистар келемиштеринде жүргүзгөн эксперимент жазылды. Дарылоонун натыйжасы да вистар келемиштеринин салмактарына, кандагы глюкозанын сан өлчөмүнө жана гемоглобиндин деңгээлине, боордун биохимиясына негизделген параметрлерине, анти инсулин жана Ki67 антителолорунун экспрессиясын жана уйку безинин гистопатологиялык өзгөрүүсүнө жана бөйрөктүн ткандарына анализ жүргүзүлдү. Диабеттик чычкандардын салмагы жалпысынан 200 мг / дозада экстракты менен дарыланганын көрдүк. Аланин трансаминазасынын (ALT) жана аспартат аминотрансферазанын плазмалык деңгээли (AST) боюнча дарыланылбаган диабет келемиштер менен алардын ортосунда кыйла айырмаланган экстракты менен иштетилген ($p = 0,05$) анализдин жыйынтыгында аныкталды. Изофлавоноидге бай экстракт уйку безиндеги α-клетканын калыбына келүүсүнө түрткү бергенин аныкталды, изофлавоноиддин дозасынын саны бөйрөк жана уйку бездерине болгон уулуу таасир жок экендиги байкалды. Изилдөө ишибиздин жыйынтыгында изофлавоноидге бай экстракт диабетикалык абалды дарылоонун келечектүү варианты болушу мүмкүндүгүн тастыкталды.

Негизги сөздөр: изофлавоноид, пуэрария лобата, ак кант оорусу, уйку беzi, гемоглобин, дайдзеин, генистеин, пуэрарин, витексин, β-клеткасы.

Естественный процесс старения, сосудистые и онкологические заболевания, а также воспалительные явления могут следствием протекания различных процессов в организме. В медицине часто употребляются полифенольные природные антиоксиданты, источниками которых являются растения. Они защищают организм от окислительного стресса, нейтрализуя активные формы кислорода, регулируют окислительно-восстановительные свойства клеток и предотвращают их старение. Разыскивание новых биологически активных полифенольных соединений и разработка методов их получения в промышленном масштабе являются важными шагами в процессе создания

качественно новых лекарств. Природные препараты и фитохимические вещества для пищевых и диетических целей или для пищевых добавок привлекают повышенное внимание в последние годы. Продукты, богатые полифенилами кудзу, веками использовались в традиционной медицине, а также в дополнительном питании и рационах благодаря своим питательным и физиологическим свойствам, прежде всего в отношении воздействия на здоровье человека

Ключевые слова: изофлавоноид, пуэрария лобата, лейкемия, поджелудочная железа, гемоглобин, дайдзеин, генистеин, пуэрарин, витексин, β-клетки.

The anti-diabetic effect of isoflavone-rich kudzu extract obtained using natural deep eutectic solvent was assessed in diabetic wistar rats treated at doses of 100 mg/kg or 200 mg/kg for 28 days. Effect of treatment was based on weight, glucose tolerance, fasting glucose and glycated hemoglobin level, hepatic biochemical parameters, expression of anti-insulin and Ki67 antibodies, and histopathological evaluation of pancreas and kidney tissues. We found overall improvement in weight in diabetic rats treated with the extract at dose 200 mg/kg, but not at dose of 100 mg/kg. Plasma level of alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), but not alkaline phosphatase (ALP), were significantly different between untreated diabetic rats and those treated with the extract ($p = 0.05$). We found that the isoflavones-rich extract stimulated β-cell regeneration in a dose-dependent effect and showed no observable toxic impact in either the kidney or pancreas. Thus, this extract may be a promising treatment option for diabetic condition.

Key words: isoflavonoid, pueraria lobata, leukemia, pancreas, hemoglobin, daidzein, genistein, puerarin, vitexin, β-cells.

Бүгүнкү күндө адамзатынын жашоо образында аз кыймылдуулуктун, туура эмес жана ашыкча тамактануунун, генетикалык көйгөйлөрдүн негизинде ар кандай актуалдуу же глобалдуу ооруларды жаратып жатат. Ал оорулардын бирин кант диабет оорусу толуктайт. Бул оорунун жаралуусунун негизги себеби болуп туура эмес жана ашыкча тамактануу менен аз кыймылдуулуктун болуусу, тамак аштын калориясынын жогору

болуусу, психологиялык стресстердин, уйкунун нормалдуулугун бузулуусу өз таасирин даарылоонун жолдоруна көңүл буруп чөп даарыларды жана вино ичимдиктеринин түрлөрүн сунуш кылган. Азыркы күндө да бул оору менен күрөшүүдө даарынын заманбап түрлөрүн колдонуу менен да толук арыла албай келет.

Бул изилдөөбүздө табигый шартта Чыгыш Азия өлкөлөрүндө өскөн кудзу өсүмдүгүнүн тамырында кармалган изафлавоноиддердин кандагы глюкозанын санын тийгизүүдө. Кан диебед оорусуна менен ооруган биринчи жолу Индия мамлекетинде катталганы маалым.

Ал мезгилдеги ооруну негизги себеби күнүмдүк турмушундагы тамак-аштарынын калориялуугу, же углеводко бай дан жана күрүч, шириндиктерди көп колдонгондугу деп эсептелет деп жыйынтык чыгарышкан. Гален деген окумуштуу 500-жылдары ак кант оорусу боюнча бир нече эмгектерди жазып калтырып кеткен. Ал негизинен кандагы глюкозанын түшүрүлүүсүнө жана уйку безинин β -клеткасынын регенерациялануусуна таасир берүүсүн *in vivo* экспериментинин негизинде баяндалат. Дарылоонун химиялык түрүн эмес натуралдык түрүн кудзу өсүмдүгүнүн сырьё катары изилденүүсү маанилүү болуп эсептелинет.

Кант диабети (КД) – бул зат алмашуусунан жаралган метаболизм оорусу болуп эсептелинет, 2017-жылы болжол менен ак кант оорусуна чалдыккан адамдардын саны 424,9 миллионго жеткен. Бул оору глобалдык оорулардын катарын толуктайт, 2045-жылга карата ооруга чалдыккан адамдардын саны 628,6 миллионго жетери күтүлүүдө, бул таң калыштуу сандар алдыңкы госпиталдык оорчулукту жаратат.

Кант диабет оорусу негизинен эки типке бөлүнөт, I типтеги кант диабети (Т1КД) жана 2 тип кант диабети (Т2КД). Биринчи тибинде болсо мүнөздүү болгон оору уйку безинин β -клеткаларынын толук жок кылынышы, экинчи тибинде β -клеткалары нормалдуу инсулинди бөлүп чыгаруусу бирок клеткаларга жеткиликтүү жетпегендиги же кабыл алынбагандыгы. Уйку безинин β -клеткасынын иштөөсүнүн ролу ушул оорунун пайда болуусуна алып келет, ошондуктан β -клеткасынын массасын калыбына келтирүү бул оорунун жеңилдетүү үчүн терапиялык стратегияны сунуш кылынат [1]. Кант диабети патогенезинин татаалдыгын гипергликемия менен мүнөздөлөт, мүмкүн болгон шарт.

Демек, глюкозанын төмөн деңгээли кант диабетин башкарууда маанилүү факторлордун бири болуп

саналат (Фаулер, 2008). Диабеттик нефропатиянын белгилери бөйрөк оорусуна да алып келет.

Кандагы глюкозанын жогорлоосунун негизинде бөйрөктүн функционалдык жана структуралык түзүлүшүнүн начарлоосуна, альбумин белоктун көп өлчөмдө бөлүнүп чыгарыла башташы чоң көйгөйдү жаратат.

Клиникага чейинки изилдөөлөрдө, ар кандай химиялык заттар кант диабетине ийгиликтүү колдонулуп келишкен, алардын бири аллоксан моногидрат, бул кошулма реактивдүү иштеп чыгары аныкталды кычкылтектин түрлөрү бул өз кезегинде панкреатиялык β -клеткалар некротикалык өлүмгө алып келген (Раденкович, Стоянович, & Простан, 2016).

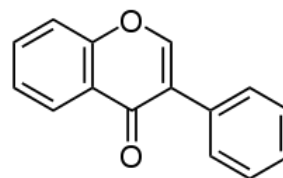
Диетикалык фитоэстрогендер, айрыкча изофлавонондор, алардын жөндөмдүүлүгүнүн натыйжасында диабетке каршы потенциалдуу терапевт катары көңүл буруу эркин радикалды тазалоо, сезгенүүнүн алдын алуу жана кандагы глюкозаны азайтууга өз таасирин тийгизет (Дуру, Ковалева, Данилова, Ван дер Биль, & Белоусова, 2018; Ли, 2006).

Изофлавонондор – буурчак өсүмдүктөрүндө көп кездешүүчү фитохимиялык заттарды кармаган өсүмдүктөр (мисалы, *Glycine max* жана *Pueraria lobata*), бул фитохимиялык заттар адамдын эстроген менен структуралык окшоштугун бөлүшүп, ошону менен көрсөтөт эстроген рецепторлоруна таасир этүү менен ден-соолукка пайдалуу жактары жөнүндө маалыматтар камтылган (Bathena & Velasquez, 2002).

Пуэрария лобатасын химиялык анализдөө кудзунун аталган экстрактында 3 негизги изофлавонондун кармалат алар: пуэраинди, дайдзенин жана генистеин (Бевревска, Теунис, Влиетинк, Питерс жана Аперс, 2008).

Бул экстракты кытайдын салттуу медицинасында ич өткөк, диабет жана жүрөк-кан тамыр сыяктуу ооруларды дарылоодо кеңири колдонулган (Wong, Li, Li, Razmovski-Naumovski, & Chan, 2011).

Изофлавоноиддин түзүлүшү



Бул экстракты кытайдын салттуу медицинасында ич өткөк, диабет жана жүрөк-кан тамыр сыяктуу

ооруларды дарылоодо кеңири колдонулган (Wong, Li, Li, Razmovski-Naumovski, & Chan, 2011).

Изофлавонодорду бөлүп алуу үчүн айлана-чөйрөгө зыян келтирбөөчү жана уулу деп эсептелбеген экстракциялык эриткичтеринин жардамында фармацевтикалык изофлавонодорду бөлүп алуу каралган (Bajkacz & Adamek, 2017).

Табигый метаболиттерден синтезделген жашыл эриткичтердин классындагы терең эвтектикалык эриткичтер (NADES) келечектүү артыкчылыктарын көрсөтүү кадимки эриткичтерден айырмаланат, мисалы, ууландырбоочу жана био деградациялуу эмес (Choi et al., 2011).

Бул изилдөө жалпысынан антидиабеттик касиетти жогору изофлавоноидик экстракциясын кудзунун тамырынан табигый эвтектикалык эритменин негизинде алып кант диабет оорусу менен ооруган чыккандарга *in vivo* экспериментин жүргүзүү.

Материалдар жана методдор. Дайдзеин, генистеин, пуэарин, витексин жана 4-гидроксифлавонон стандарттары Сигма Олдричтен (Миссури, АКШ) жана кургатылган кудзу тамыры Сиан Сгонек Биологиялык Технологиясынан (Шэнси Шенг, Кытай), Аллохан моногидраты сатылып алынган Сигма Олдрич (Миссури, АКШ).

Табигый терең эвтектикалык эриткичти (NADES) даярдоо ыкмалары. Холин хлоридинен жана лимон кислотасынан турган (NADES) (1: 2, моль / моль) Dai, Spronsen, Witkamp, Verpoorte жана Choi (2013). Кыскача эсептелген холин хлоридинин өлчөмү жана лимон кислотасын менен 20% дистилденген сууну айнек идишке салып аралашмага айланган экстракциясы даярдалат. Аралашманы 60-80°C температурада тунук абалга же гомоэкстракциясына өтүүгө чейин тынымсыз аралаштыруу зарыл. Гомоэкстракцияга өткөн соң караңгы жерде бир күн сакталат.

Кудзу тамырларынан изофлавонодорду бөлүп алуу жана алардын санын аныктоо. Кургатылган кудзу тамырынан изофлавонодорду бөлүп алууда табигый эвтектикалык эриткичтин (NADES) 20:1 катышында алып, экстракцияны 50°C температурада 3 саат бою ультра үн ваннасында даярдалат.

Экстракцияны алууда центрифугалоо жолу менен (6000 об / мин.) 30 мүнөт бою иштетүү менен алынат, андан кийин кургатылганга чейин ротордук буулантыктын жардамы менен концентрацияланат метанолдо эритүү менен зофлавонодун курамы газ хроматографиялык аппараттын жардамында курамындагы санын аныкталды.

Идентификациялоо үчүн экстракттын курамындагы эквиваленттүү изофлавонодогу ар биринин кармалышын жана ультрафиолет спектрлерин таза стандарттары менен салыштыруу колдонулган. Ар бир изофлавонодун саны экстракттын курамы орточо чокунун калибрлөө ийри сызыктарын колдонуу менен жүргүзүлдү Као жана Чен (2002) сүрөттөгөндөй, тиешелүү концентрацияларга каршы стандарттуу чечимдердин аймактары көрсөтүлгөн.

***In vivo* эксперименттик бөлүгү.** Вистар келемиштери (12 жумалык), салмагы 205 ± 7 г, жокту көрсөтөт оорунун белгилери Уралдагы жаныбарлардан алынган. Россиянын илимдер академиясынын филиалы изилдөө үчүн колдонулган. Жаныбарлар полипропилен клеткасына стандарт боюнча 5тен жайгаштырылган, лабораториялык шарттар, $20 \pm 2^\circ\text{C}$, жарык: караңгы айлампа (12 саат: 12 саат) калмалган. Келемиштер стандарттуу азыктар менен азыктандырылган (Teklad 2016, Teklad диеталары, Мэдисон, WI, АКШ; 16,4% белок, 4,0% май, 3,3% чийки була) жана тазаланган сууга берилди. Бардык жаныбарлардын эксперименттин протоколдору Россия илимдер академиясынын Урал филиалынын комитети тарабынан жактырылган.

Диабет индукциясы жана аны топтоштуруу. Изилдөө ишинде моделди даярдоодо келемишти 16 саатка чейин тамак бербөө менен инъекциядан мурун аллоксан моногидраты 10 мм эриген натрий нитратын колдонуу менен кандагы глюкозанын деңгээлин – 7,1 ммоль/л жогорлатуу менен моделдер даярдалган. Келемиштерди алты группага бөлүү менен, ар бир бөлүктө 10 келемиштерди жайгаштыруу менен жүргүзүлдү.

Изофлавоного бай экстракт дистилденген эритилген суу менен аралаштырып келемиштерге ооз көңдөйү аркылуу тамак катары берилди, бул процесс 28 күн жума сайын кайталанып аткарылып атты.

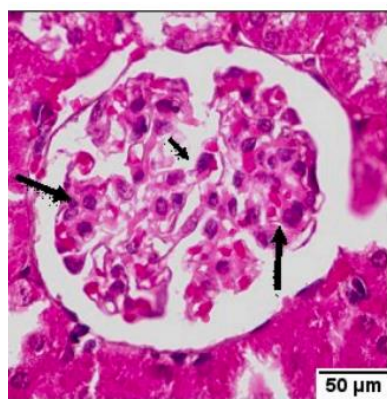
Ашказандагы глюкоза, гликозилденген гемоглобини жана глюкозанын сандык көрсөткүчүн текшерүү. Изилдөөнүн жыйынтыгында, келемиштердин бардыгы тамаксыз кармалып, пункциясы аркылуу кан алынды. Боор жана бөйрөк параметрлерин аныктоодо мочевины жана жалпы белоктун сандык деңгээли ж.б. жазган реагенттердин комплекттерин (Vital диагностикасы, Санкт-Петербург) колдонуу менен аныкталды. (2013). Тесттер DU-800 спектрофотометринин жардамы менен жүргүзүлгөн (Beckman Coulter Int. S.A., Швейцария).

Морфометриялык анализ. Панкреатиялык паренхиманын 1 ммдинде инсулиндин оң реакциясын көрсөткөн аралчалардын жана аралчалардын жалпы саны (N / mm эсептелген. Ар бир аралда аралчанын β

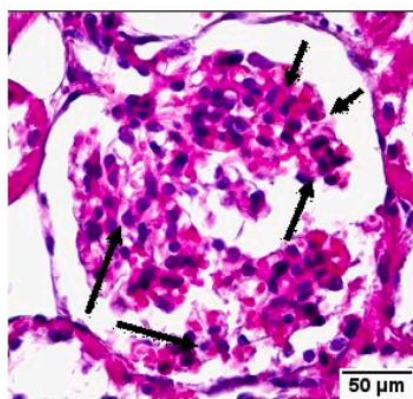
клеткалардын пайызын эсептедик. Ал клеткаларынын жалпы санына сулин боёгунун жардамында жүргүзүлдү (күрөң так). В-клеткаларындагы инсулиндин курамына анализ жүргүзүлдү.

Кудзу тамырындагы изофлавонодордун курамын жана сандык аныктоо. Алынган кудзу тамырынын экстрактында дайдзеин, генистейн жана пуэрарин бар экендигин көрсөттү. Изофлавонодун индивидуалдык көлөмү экстракттын курамында экстракттын $3,69 \pm 0,02\%$ бар экендигин көрсөткөн пуэрарин (36,9 мг/г экстракт), $0,27 \pm 0,005\%$ дайдзеин (2,7 мг/г экстракты), жана $0,037 \pm 0,001\%$ генистейн (0,4 мг/г экстракт), демек. Бул 2,5 г жана 5 г экстракттын курамында 100 мг бар экендигин билдирген жана тиешелүүлүгүнө жараша жалпы изофлавонодун 200 мг барабар.

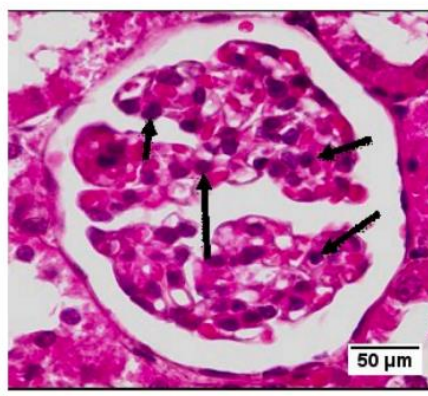
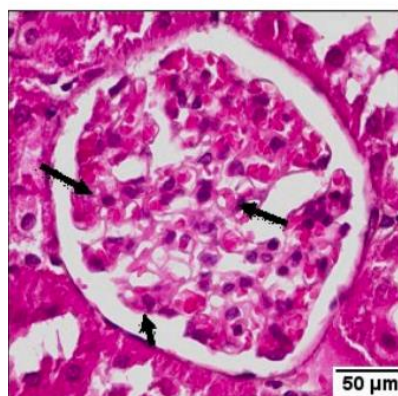
Изофлавоно бай кудзу тамырынын экстрактынын дене салмагына таасири. 1-таблицада көрсөтүлгөндөй, салмагы болжол менен 8,7%га төмөндөгөн изилдөө учурунда СД тобунда байкалган, бул салмак жоготуу болду изофлавоно бай экстракт менен иштетилген диабет келемиштеринде жакшыртылган дозасы 200 мг/кг. Бирок, диабет менен ооруган келемиштер жөнүндө айтуу мүмкүн эмес изофлавоно бай экстракт менен 100 мг/кг дозада жок деп дарыланат 4-эксперименталдык жумага чейин эмес, салмактын олуттуу жакшырышы байкалган. 1-таблицада көрсөтүлгөндөй, эч кандай мааниге ээ болгон жок дени сак көзөмөлдөө келемиштеринин салмагы (NC) ортосундагы айырма ($p = 0.05$) Изофлавоно бай экстракт менен иштетилген дени сак келемиштер (NC + Iso жана NC + Iso 200 тобу).



NC Group

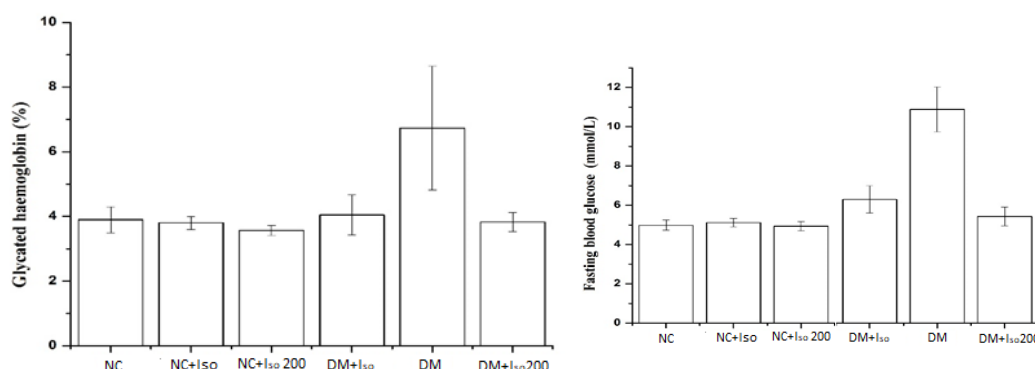


DM Group



Изофлавоно бай кудзу экстрактынын гломерулустун гистологиялык өзгөрүүлөрүнө таасирин көрсөтүү (а): Нормалдуу гломерулардык капилляр тармагын көрсөткөн NC тобу подоциттер жана мезангиалдык клеткалар менен (жебе); (б): ДМ тобу, гломерулардын гиперцеллюлярдуулугун жана

мезангиалдык клеткалардын көбөйүшүн көрсөтөт (жебе); (с): DM + Iso тобу гломерулалардын кадимки уюлдуулугу менен гломерулардык капиллярдык тармактын нормалдуу түзүлүшүн көрсөтүү (жебе); (d): DM + Iso 200 тобу, анын кадимки клеткаларын көрсөтөт шумдук (жебе).



Кудзунун экстракциясынын кандагы глюкозанын жана гемоглобиндин санына тийгизген таасири.

Корутунду. Азыркы изилдөө менен табигый терең эвтектиканын жардамы менен кургатылган кудзу тамырынан алынган изофлавоно бай экстрактын диабетке каршы таасирин баалайт. Бул экстракт гипергликемияны жана HbA1c деңгээли, глюкозанын көтөрүмдүүлүгү жогорулап, уйку безинин β -клеткаларынын кайра жаралуусуна түрткү болду. Мындан тышкары, бөйрөктүн структуралык түзүлүшүнө изофлавоноидин таасири айтылды. Андан тышкары, изофлавоно бай экстрактын жаныбарга нефротоксикалык таасирин табылган жок.

Адабияттар:

1. Aguayo-Mazzucato C., & Bonner-Weir S. (2018). Pancreatic beta cell regeneration as a possible therapy for diabetes. *Cell Metabolism*, 27, 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.007>
2. Azizi R., Goodarzi M.T., & Salemi Z. (2014). Effect of Biochanin A on serum visfatin level of streptozocin-induced

diabetic rats. *Iran Red Crescent Medical Journal*, 16, e15424. <https://doi.org/10.5812/ircmj.15424>.

3. Bajkacz, S., & Adamek, J. (2017). Evaluation of new natural deep eutectic solvents for the extraction of isoflavones from soy products. *Talanta*, 168, 329-335. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.02.065>.
4. Kim Y G., Suh J.W., Yoon C.H., Oh I.Y., Cho Y.S., Youn T.J., ... Choi D. (2014). Platelet volume indices are associated with high residual platelet reactivity after antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 21, 445-453. <https://doi.org/10.5551/jat.20156>
5. Li Z., Shangguan Z., Liu Y., Wang J., Li X., Yang S., & Liu S. (2014). Puerarin protects pancreatic β -cell survival via PI3K / Akt signaling pathway. *Journal of Molecular Endocrinology*, 53, 71-79. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0302>.
6. Oza, M. J., & Kulkarnia, Y.A. (2018a). Formononetin treatment in type 2 diabetic rats reduces insulin resistance and hyperglycemia. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 739. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00739>.