

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

**© Р. И. АЙЗМАН, А. П. ГАЙДАРОВА, Г. А. КОРОЩЕНКО,
А. В. САХАРОВ**

*Новосибирский государственный педагогический университет
roman.aizman@yandex.ru*

УДК 591.133+591.149.2

ВЛИЯНИЕ ПОРОШКА КОРНЕВИЩА *CURCUMA LONGA* НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕК КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА*

INFLUENCE OF RHIZOME POWDER OF *CURCUMA LONGA* ON MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF KIDNEYS OF RATS WITH EXPERIMENTAL MODEL OF DIABETES MELLITUS

*В экспериментах на крысах с аллоксан-индуцированной моделью сахарного диабета 1 типа (СД) изучено влияние порошка корневища куркумы (*Curcuma longa*) на состояние водно-минерального баланса, морфологическую структуру и функции почек. Показано, что у животных с СД как на стандартной диете, так и после приема куркумы, происходит достоверное увеличение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, что свидетельствует о развитии умеренной почечной недостаточности. При этом гидро- и ионоуретическая функции почек в условиях спонтанного мочеотделения в обеих экспериментальных группах крыс с СД по сравнению с контролем изменяется незначительно, вероятно, вследствие компенсаторных реакций и включения резервных нефронов. В то же время в почках крыс с СД отмечается характерное повреждение исследуемой ткани, заключающееся в появлении в просвете между листками капсулы Шумлянско-Боумана белка, коллагена, сульфатированных гликозаминогликанов и склероза почечных телец. Использование куркумы оптимизирует течение морфологических процессов в почках и снижает уровень структурных повреждений в почечном тельце.*

*In experiments on rats with alloxan-induced model of type 1 diabetes (DM) the effect of turmeric rhizome powder (*Curcuma longa*) on the state of water and mineral balance, morphological structure and function of the kidneys was studied. It is shown, that in animals with DM both on a standard diet, and after curcuma intake, there is a significant increase of creatinine and urea concentration in blood plasma that testifies to*

** Исследование выполнено в рамках государственного задания на оказание услуг (код проекта 3111).*

development of moderate renal insufficiency. Thus hydro- and ionuretic kidney functions in the conditions of spontaneous diuresis in both experimental groups of rats with DM in comparison with the control, changes slightly, possibly, due to compensatory responses and inclusion of reserve nephrons. At the same time in kidneys of rats with DM the characteristic damage of an investigated tissue consisting in occurrence between leaves of Shumljansky-Boumen' capsule of protein, fiber, collagen, sulfatic glycosaminoglycans and a sclerosis of nephritic little bodies is marked. The use of turmeric optimizes the morphological processes in the kidney of animals with diabetes mellitus and reduces structural damage in the renal bodies.

It is shown that the use of turmeric optimizes the morphological processes in the kidney of animals with diabetes mellitus and reduces structural damage in the renal bodies. At the same time it does not cause the distinct functional changes of kidneys and water-salt metabolism in diabetic rats compared with a standard rat diet.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА. Почка, водно-солевой обмен, сахарный диабет, куркума, крыса.

KEY WORDS. Kidney, water-salt metabolism, diabetes, turmeric, rat.

Введение. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) занимает третье место после сердечно-сосудистой и онкопатологии, значительно опережая их по темпам роста. В настоящее время в мире насчитывается более 347 млн больных СД и ежегодно вновь регистрируется более 609 тыс. случаев заболевания. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. общее число больных СД на планете достигнет 380 млн [1].

СД приводит к возникновению диабетической нефропатии, которая, в свою очередь, является причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности и приводит к высокой смертности больных [2].

В настоящее время при СД и почечной недостаточности в клинике используется в основном медикаментозная фармакологическая коррекция нарушений гомеостатических показателей и функций органов-мишеней, ответственных за них — поджелудочной железы и почек. В то же время имеются сведения о применении биоактивных добавок для уменьшения гомеостатических нарушений [3; 4], что может привести к улучшению качества жизни пациентов. Отечественные и зарубежные исследования о возможности применения порошка корневища куркумы (*Curcuma longa*) для коррекции нарушений углеводного обмена при СД [4-7] ставят на повестку дня вопрос о возможности применения данного фитопрепарата для улучшения функций почек и водно-минерального баланса при этой патологии. Поэтому **целью** работы явилось изучение влияния куркумы на состояние водно-минерального баланса, морфологическую структуру и функции почек крыс с экспериментальной моделью СД 1 типа.

Экспериментальная часть. Эксперимент проводили на самцах линии *Wistar* массой 200-250 г. Все крысы находились на стандартном водно-питьевом и пищевом режимах. Животные (n = 30) были поделены на три группы. Первая группа являлась контрольной, которую составляли интактные животные. У животных 2-й и 3-й групп моделировали аллоксановый диабет путем введения 10% раствора аллоксана из расчета 0,1 мл/100 г массы тела. Животные 1-й и 2-й групп содержались на стандартном корме, тогда как в корм животных 3-й группы добавляли порошок корневища куркумы из расчета 2% от массы корма.

На 6 сутки животных высаживали в обменные клетки для сбора мочи в течение 6 ч путем спонтанного мочеотделения. В конце эксперимента у всех животных под эфирным наркозом из нижней полой вены брали пробы крови для последующего определения ионно-осмотических показателей, а также образцы тканей почек для последующего морфологического анализа.

Все эксперименты выполняли в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных, принятыми Международным советом научных обществ (СИОМС) в 1985 г., со ст. XI Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) и правилами лабораторной практики в РФ (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003, № 267).

Концентрацию ионов Na^+ и K^+ в моче и плазме крови определяли методом пламенной фотометрии с использованием фотометра «BMW Technologies» (США).

Концентрацию креатинина и мочевины в плазме и моче определяли методом спектрофотокориметрии с использованием фотоэлектроколориметра «Spekol» при длине волны 490 ± 5 нм и 434 нм соответственно.

Парциальные функции почек рассчитывали по общепринятым формулам [8].

Для светооптического исследования образцы почек фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заключали в парафин. Срезы толщиной 5-6 микрон окрашивали гематоксилином Майера, эозином, альциановым синим, по Маллори и заключали в канадский бальзам.

Статистический анализ результатов исследования проводили на основе определения средних арифметических (M) и их ошибок ($\pm m$). Различия показателей оценивали методами вариационной статистики по непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни для независимых выборок и считали достоверными при $p \leq 0,05$. Расчеты производили по общепринятым формулам с использованием стандартных программ пакета Statistica 7.0.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования оценивали влияние порошка корневища куркумы на ионно-осмотические показатели плазмы крови крыс (табл. 1).

Таблица 1

Ионно-осмотические показатели плазмы крови крыс ($M \pm m$)

Показатель, ммоль/л	Контроль	СД	СД+куркума
Концентрация натрия (P_{Na})	138,8 \pm 2,70	137,8 \pm 2,04	137,4 \pm 1,33
Концентрация калия (P_{K})	5,0 \pm 0,63	5,7 \pm 0,13	5,8 \pm 0,10
Концентрация креатинина (P_{creat})	0,8 \pm 0,01	1,4 \pm 0,08*	1,5 \pm 0,06*
Концентрация мочевины (P_{urea})	18,2 \pm 1,61	29,5 \pm 3,19*	29,5 \pm 1,68*

Примечание (здесь и далее): * — достоверные отличия от аналогичных показателей контроля ($p \leq 0,05$).

Из таблицы 1 видно, что на фоне СД концентрация натрия и калия не изменялись, а содержание мочевины и уровень креатинина были достоверно выше аналогичных показателей здоровых животных. Полученные изменения могут

свидетельствовать о нарушении функционального состояния почек и развитии почечной недостаточности в условиях СД. При этом отличий среди животных с аллоксан-индуцированным диабетом, находившимися на стандартном корме, и крысами, потреблявшими куркуму, не обнаружено.

Таблица 2

Гидро- и ионоуретическая функции почек крыс ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	СД	СД+куркума
Диурез (V, мл/100г*час)	0,2±0,03	0,6±0,1*	0,4±0,08*
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ, мл/100г*час)	26,6±4,5	24,2±3,3	20,0±2,5*
Относительная реабсорбция жидкости (R H ₂ O, %)	99,2±0,1	97,3±0,7	98,2±0,1
Осмотическое очищение (Cosm, мл/100г*час)	0,9±0,1	1,9±0,6	1,7±0,2
Экскреция натрия (U _{Na} *V, мкмоль/100г*час)	10,8±2,0	20,3±3,8*	23,9±3,2*
Экскреция калия (U _K *V, мкмоль/100г*час)	35,4±2,7	44,8±5,3	35,2±5,8
Экскретируемая фракция натрия (EF _{Na} , %)	0,4±0,11	0,6±0,09	0,7±0,1*
Экскретируемая фракция калия (EF _K , %)	22,2±4,9	27,3±3,0	27,7±3,8

Примечание: см. таблицу 1.

Изучение гидро- и ионоуретической функций почек позволило выявить увеличение уровня диуреза на фоне СД как во 2-й, так и 3-й группе (табл. 2). Скорость клубочковой фильтрации и уровень канальцевой реабсорбции достоверно не отличались между группами СД и контроля. Параллельно возрастала экскретируемая фракция калия и натрия, что, вероятнее всего, отражало снижение реабсорбции ионов (ионоурез имел лишь тенденцию к увеличению или достоверно возрастал). Аналогичная динамика наблюдалась и в группе животных, потреблявших с кормом куркуму.

Таким образом, куркума не вызывала отчетливых функциональных изменений почек и водно-солевого обмена при СД по сравнению со стандартным питанием.

Поскольку функциональные изменения органа обусловлены изменением его морфологической структуры, на следующем этапе нашего исследования был проведен анализ морфологической структуры почек животных.

При исследовании гистологических препаратов почек крыс с аллоксановой моделью СД следует обратить внимание на полиморфизм нефронов в образцах почек всех крыс данной группы по сравнению с контрольными образцами. Вероятно, это связано с индивидуальной реакцией крыс на введение аллоксана.

Характерное повреждение исследуемой ткани животных данной группы является типичным для модели СД и согласуется с результатами других авторов [9; 10].

Наличие в просвете между листками капсулы Шумлянско-Боумана белка (рис. 1А) является доказательством повреждения компонентов базальной гло-

мерулярной мембраны почечного тельца. В терминальной стадии повреждение данной структуры приводит к значительному снижению ширины мочевого пространства. Как видно на препарате, это обусловлено главным образом за счет активного синтеза мезангиальными клетками коллагена и сульфатированных гликоаминогликанов (сГАГ) (рис. 1Б). Данное состояние приводит к склерозу почечного тельца. При постановке реакции на сГАГ (рис. 1В) матрикс характеризуется альцианпозитивной реакцией, что особенно заметно при сравнении с аналогичными образцами почек крыс интактной группы.

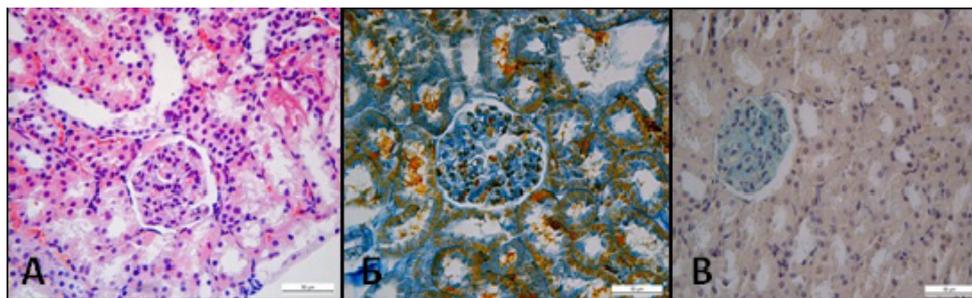


Рис. 1. Структурные элементы нефрона почки крыс с аллоксановой моделью СД

Примечание: А — окрашивание гематоксилином и эозином для изучения общей морфологической картины; Б — окрашивание по Маллори на выявление коллагена; В — окрашивание альциановым синим по Стивдену на выявление сГАГ.

Исследование препаратов животных, которые на фоне аллоксановой модели СД получали с кормом куркуму, показало, что, по сравнению с аналогичными образцами 2-й группы, степень выраженности признаков повреждения нефронов снизилась (рис. 2А) за счет уменьшения экспрессии мезангиальными клетками коллагена, что приводит к уменьшению формирования складчатости сосудов клубочка. Это отчетливо видно на препаратах, окрашенных альциановым синим на сГАГ и коллаген по Маллори (рис. 2Б, В). В результате общее количество нефронов, имеющих признаки поражения, значительно меньше, чем во 2-й группе и образцы почек по гинкториальным свойствам приближаются к аналогичным образцам контрольной группы.

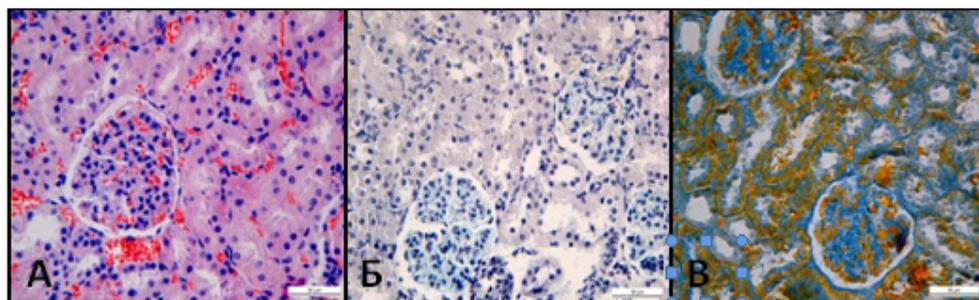


Рис. 2. Структурные элементы нефрона почки крыс с аллоксановой моделью СД на фоне приема *Curcuma longa*

Примечание: см. рис. 1.

Заключение. Таким образом, полученные результаты морфогистохимического и функционального анализа почек позволяют считать, что использование куркумы оптимизирует течение морфологических процессов в почках животных при СД и снижает уровень структурных нарушений в почечном тельце, но не вызывает существенных изменений функций почек в условиях спонтанного мочеотделения. Возможно, описанные позитивные морфологические изменения могут проявиться в условиях водно-солевых нагрузочных проб, когда требуется включение резервных нефронов для стабилизации водно-солевого обмена [11; 12].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. who.int/mediacentre/factsheets/fs312.ru [интернет]. Всемирная организация здравоохранения [доступ от 13.02.2014]. Доступ по ссылке <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312.ru>.
2. Балаболкин М. И. Сосудистые осложнения сахарного диабета // Клиническая Эндокринология. 2000. № 1. С. 62-71.
3. Герасев А. Д., Луканина С. Н., Святаш Г. А., Айзман Р. И. Влияние природных цеолитов на функции почек крыс в условиях острой почечной недостаточности // Нephрология и диализ. 2000. Т. 2. № 4. С. 277.
4. Корощенко Г. А., Суботялов М. А., Герасев А. Д., Айзман Р. И. Влияние корневища растения *Curcuma Longa* на углеводный обмен крыс в эксперименте // Бюллетень СО РАМН. 2011. Т. 31. № 3. С. 92-96.
5. Гайдарова А. П., Корощенко Г. А., Айзман Р. И. Влияние куркумы и куркумина на углеводный обмен при аллоксан-индуцированном сахарном диабете у крыс // Современные проблемы науки и образования. № 5. 2014.
6. Mehta K., Pantazis P., McQueeb T., Aggarwal B. Antiproliferative effects of curcumin (diferuloylmethane) against human breast tumor cell lines // *Anti-cancer Drugs*. 1997. № 8. Pp. 470-481.
7. Ghatak N., Basu N. Sodium curcumin as an effective anti-inflammatory agent // *Indian J Exp Biol*. 1972. Vol. 1. № 3. Pp. 235-236.
8. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты. Л.: Наука, 1974. 60 с.
9. Бондарь И. А., Климонтов В. В., Рогова И. П., Надеева А. П. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение: монография. Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2008. 272 с.
10. White K. E., Marshall S. M., Bilous R. W. Are glomerular differences between type 1 and type 2 diabetic patients pathologically significant? // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. № 5. Pp. 906-912.
11. Айзман Р. И., Великанова Л. К. Оценка водно-солевого обмена и функции почек с помощью нагрузочных проб // Новые методы научных исследований в клинической и экспериментальной медицине. Новосибирск. 1980. С. 5-13.
12. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул, 1972. 199 с.

REFERENCES

1. Diabetes // World Health Organization Media Center. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312> [last access date: 13 February 2014]
2. Balabolkin, M. I. Vascular complications of diabetes // *Clinical Endocrinology*. 2000. № 1. Pp. 62-71.
3. Gerasev, A. D., Lukanina, S. N., Svyatash, G. A., Aizman, R. I. The influence of natural zeolites on renal function of rats with acute renal failure // *Nephrology and Dialysis*. 2000. Vol. 2. № 4. Pp. 277.

4. Koroschenko, G. A., Subotyalov, M. A., Gerasev, A. D., Aizman, R. I. Effect of the rootstock of *Surcuma Longa* on carbohydrate metabolism in an experiment on rats // Bulletin of the Siberian Branch of RAMS. 2011. Vol. 31. № 3. Pp. 92-96.
5. Gaydarova, A. P., Koroschenko, G. A., Aizman, R. I. Effect of turmeric and curcumin on carbohydrate metabolism in alloxan-induced diabetes in rats // Modern Issues of Science and Education. Vol. 5. 2014.
6. Mehta, K., Pantazis, P., McQueeb, T., Aggarwal, B. Antiproliferative effects of curcumin (diferuloilmethane) against human breast tu-mor cell lines // Anti-cancer Drugs. 1997. № 8. Pp. 470-481.
7. Ghatak, N., Basu, N. Sodium curcuminatе as an effective anti-inflammatory agent // Indian Journal of Experimental Biology. 1972. Vol. 1. № 3. Pp. 235-236.
8. Natochin, Y. Physiology of the Kidney: Formulas and Calculations. Leningrad: Nauka, 1974. 60 p.
9. Bondar, I. A., Klimontov, V. V., Rogov, I. P., Nadeeva, A. P. Kidneys in Diabetes: Patomorfologija, Pathogenesis, Early Diagnosis, Treatment: A monograph. Novosibirsk, Publishing House of NSTU, 2008. 272 p.
10. White, K. E., Marshall, S. M., Bilous, R. W. Are glomerular differences between type 1 and type 2 diabetic patients pathologically significant? // Diabetologia. 2007. Vol. 50. № 5. Pp. 906-912.
11. Aizman, R. I., Velikanova, L. K. Evaluation of water-salt metabolism and kidney function using stress tests // New Methods of Research in Clinical and Experimental Medicine. Novosibirsk, 1980. Pp. 5-13.
12. Berkhin, E. B., Ivanov, Y. I. Methods of Experimental Studies of Kidneys and Water-Salt Metabolism. Barnaul, 1972. 199 p.

Авторы публикации

Роман Иделевич Айзман — зав. кафедрой анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности Новосибирского государственного педагогического университета, г. Новосибирск, профессор, доктор биологических наук

Анна Павловна Гайдарова — аспирант кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности Новосибирского государственного педагогического университета, г. Новосибирск

Галина Анатольевна Корощенко — доцент кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности Новосибирского государственного педагогического университета, г. Новосибирск, кандидат биологических наук

Андрей Валентинович Сахаров — зав. кафедрой зоологии и методики обучения биологии Новосибирского государственного педагогического университета, г. Новосибирск, профессор, доктор биологических наук

Authors of the publication

Roman I. Aizman — Professor, Head of the Department of Anatomy, Physiology and Life Safety, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk

Anna P. Gaydarova — Graduate student, Department of Anatomy, Physiology and Life Safety, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk

Galina A. Koroschenko — Cand. Sci. (biol.), Associate Professor, Department of Anatomy, Physiology and Life Safety, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk

Andrei V. Sakharov — Professor, Head of the Department of Zoology and Methods of Teaching Biology, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk