

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС

Р.Т. МАКИШЕВА, Т.И. СУББОТИНА

*ФГБОУ ВПО «Тулский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028*

Аннотация. Проведено исследование морфологических изменений в почках белых крыс после внутримышечного введения инсулина в дозе 1 МЕ/кг веса. Действие инсулина усиливали, используя стрессовые модели иммобилизации и плавания. Для подтверждения действия инсулина брали пробы крови из хвостовой вены крыс. При вскрытии проводили забор венозной крови, оттекающей от почек. Сравнение с контрольной группой показало, что обнаруженные морфологические изменения в паренхиме почек, сформировались после введения инсулина и характеризуются венозным полнокровием в микроциркуляторном русле, ишемическими изменениями в паренхиме почек с очагами кровоизлияний, утолщением базальной мембраны, расширением канальцев, гидropической дистрофией эпителия, гипертрофией и расширением петель клубочков. Измерение уровня глюкозы в венозной крови, оттекающей от почек, выявило гипергликемию. Обнаруженные морфологические изменения в тканях почек указывают на развитие венозного застоя, клубочковой гиперfiltrации и гиповолемии, артериальной гипертензии, глюкозурии, гликозилирование мембран, отложение гликогена в эпителии канальцев почек, микроальбуминурию. Полученные результаты позволяют обратить внимание на то, что среди факторов повреждения при развитии диабетической нефропатии негативное влияние может оказывать гиперинсулинемия.

Ключевые слова: морфологические изменения тканей почек крыс, инсулин, ишемия, гиперfiltrация.

THE INSULIN EFFECTS ON THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE KIDNEYS IN WISTAR RATS

R.T. MAKISHEVA, T.I. SUBBOTINA

Tula State University, Medical Institute, 128, Boldin street, Tula, Russia 300028

Abstract. The study of morphological changes in the kidneys of white rats after intramuscular injection of insulin at a dose of 1 IU/kg of body weight was carried out. The insulin effect was amplified using stress models of immobilization and swimming. Blood samples from tail vein of rats were taken to confirm the action of insulin. At autopsy, the authors conducted the fence venous blood flowing from the kidneys. Comparison with a control group showed that morphological changes in the renal parenchyma were formed after the insulin introduction and characterized by venous congestion in the microvasculature, ischemic changes in the renal parenchyma with areas of hemorrhage, thickening of the basement membrane, expansion of tubules, hydropic degeneration of the epithelium, hypertrophy and enlargement of the loops of the glomeruli. Measurement of glucose in venous blood flowing from the kidneys revealed hyperglycemia. The morphological changes in the tissues of the kidney indicate the development of venous congestion, glomerular hyperfiltration and hypovolemia, hypertension, glycosuria, glycosylation membranes, the deposition of glycogen in the epithelium of kidney tubules, microalbuminuria. The obtained results allow to draw attention to the fact that among the factors of damage during the development of diabetic nephropathy, a hyperinsulinemia may have a negative impact

Key words: morphological changes in the kidney of Wistar rats, insulin, ischemia, hyperfiltration.

В ряде исследований показано, что даже начальное снижение функции почек у больных *сахарным диабетом* (СД) сопровождается резким увеличением *сердечно-сосудистой заболеваемости* (ССЗ) и смертности [18, 26, 27]. Вместе с тем, патогномичный для СД нодулярный гломерулосклероз описан у пациентов, не страдающих СД [1, 9] *Инсулинорезистентность* (ИР) выявляется при поражении почек, не связанном с СД и ожирением, и рассматривается как одна из причин ССЗ на начальных стадиях хронической болезни почек и самостоятельный предиктор «сосудистой» смертности у пациентов с терминальной стадией [11]. Повышение дозы инсулина пропорционально ИР, интенсивная инсулинотерапия увеличивает риск ССЗ [7]. У больных *СД 2 типа* (СД2) все чаще выявляется почечная патология с преимущественным поражением интерстиция и канальцев почек: ишемическая нефропатия, инфекция мочевых путей, интерстициальный нефрит и другие нарушения [17]. Изучение характера влияния экзогенного инсулина на почечную паренхиму интересно в связи с известным свойством экзогенного инсулина, всасываясь из места инъекции, прежде попадать в большой круг кровоснабжения и почки, а не в портальный кровоток как при эндогенной секре-

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf> (Дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11945

ции. Считается, что эндосомально-лизосомальный путь инактивации инсулина в почечных канальцах практически отсутствует [23]. Инсулин фильтруется в клубочках почек, почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах и разрушается протеолитическими ферментами [3]. Почки относят к инсулинонезависимым тканям.

Цель исследования – изучить морфологические изменения в тканях почек белых крыс после острого воздействия инсулина.

Материалы и методы исследования. Исследовали почки 20 половозрелых белых крыс в светлое время суток в осенне-зимний период. При работе с крысами руководствовались Приказом «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» № 742 от 13.11.84. Животные содержались в стандартных условиях вивария: крысы содержались на карантине в клетках (по 9-10 особей в каждой) в условиях свободного доступа к воде и пище в течение 10 дней. За сутки до эксперимента кормушки и поилки из клеток убрали. Животных взвешивали на электронных весах с точностью до грамма. Инсулин вводили в дозе 1 МЕ/кг веса внутримышечно в составе с 0,9% раствором хлорида натрия в соотношении 1:100 приготовленным *ex tempore*. Количество инсулина рассчитывали по весу для каждого животного индивидуально. Усиление действия инсулина проводили с использованием стрессовых моделей по ранее описанной методике [13]. Животных делили на четыре серии по 5 крыс. Серия №1 – крысы, подвергнутые внутримышечному введению по 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Серия №2 – крысы, подвергнутые введению инсулина в дозе 1 МЕ/кг. Серия №3 – крысы, которым после премедикации моделировали иммобилизационный стресс путем атравматичной фиксации животных на спине на 2 часа, через 30 минут от его начала вводили инсулин в дозе 1 МЕ/кг. Серия №4 – крысы, которым моделировали плавательный стресс до утомления, затем вводили инсулин в дозе 1 МЕ/кг. Для подтверждения действия инсулина проводили исследование уровня глюкозы в крови глюкометром One Touch Select. Нижний предел определения уровня глюкозы ограничен уровнем менее 1,1 ммоль/л. Пробы крови брали из хвостовой вены крыс до начала экспериментальных воздействий, через 1 час после введения инсулина и через 2 часа (перед забоем). Хвост перед забором крови насухо протирали бумажной салфеткой, поскольку моча животного могла искажать результаты. После наркотизации фторотаном производили забой путём вскрытия брюшной полости. Проводили забор венозной крови, оттекающей от почек, отдельным стерильным шприцом для каждого определения уровня глюкозы. Для исследования на секции забирали кусочки почек. Фиксация материалов проводилась в 10% нейтральном формалине. Для гистологического исследования из кусочков готовили парафиновые блоки по стандартной методике. С каждого блока получали срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Для определения наличия гликогена в клетке проводили гистохимическое исследование – PAS-реакцию срезов. Описание и микрофотографирование производилось при световой микроскопии на увеличении $\times 320$. *При описании почек* оценивали состояние клубочков, проксимальных канальцев, кровенаполнения коркового и мозгового слоёв по отдельности, морфологические изменения в капсулах клубочков, толщину базальной мембраны и состояние клеток клубочков. Статистическую обработку результатов исследований проводили методом вариационной статистики с использованием программы *Microsoft Excel*. Числовые данные приведены как среднее значение \pm стандартное отклонение от среднего значения. Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Показатели глюкозы в крови хвостовой вены в группах исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика глюкозы крови хвостовой вены крыс в эксперименте, ммоль/л

	Начало	через 1 ч	p	через 2ч	p
Серия №1 (n=5)	4,12 \pm 0,64	4,15 \pm 0,87	0,662	4,24 \pm 0,76	0,702
Серия №2 (n=5)	4,47 \pm 1,29	1,76 \pm 0,73	0,00003	1,39 \pm 0,87	0,00006
Серия №3 (n=5)	4,82 \pm 1,22	2,51 \pm 0,72	0,008	2,32 \pm 0,82	0,003
Серия №4 (n=5)	3,95 \pm 0,86	1,60 \pm 0,73	0,011	2,12 \pm 1,16	0,057

У крыс контрольной серии №1, подвергнутых внутримышечному введению по 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия, достоверных различий в динамике глюкозы не отмечено. Микроскопическая картина почек крыс этой серии соответствует норме: четко различимы капсула, корковый и мозговой слой. В корковом слое отчетливо просматриваются многочисленные клубочки нефронов, имеющие сферическую форму со слегка неровной поверхностью. Клубочки заключены в капсулы, просвет которых имеет форму в виде кольца. Полости капсул свободны от содержимого. Пространство между клубочками представлено гомогенно окрашенной тканью с многочисленными округлыми срезами извитых канальцев и сосудов коркового вещества. Эпителий канальцев плотно прилежит к поверхности базальной мембраны, представлен непрерывным одноклеточным сло-

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf> (Дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11945

ем эндотелиальных клеток. Ядра этих клеток округлые, правильной формы с неизменной плазмолеммой, располагаются в центре гомогенной цитоплазмы. Просвет канальцев расширен, оптически пустой. Мозговое вещество представлено гомогенно окрашенной паренхимой с параллельно расположенными канальцами. Эпителий собирательных трубочек представлен одним слоем клеток, плотно прилегающих к базальной мембране, ядра клеток равномерно базофильно окрашены, правильной округлой формы.

Измерение уровня глюкозы в крови хвостовой вены крыс экспериментальной серии №2, подвергнутых введению инсулина в дозе 1 МЕ/кг показало, что в течение 2 часов после введения инсулина сохранялись гипогликемические показатели в среднем $1,39 \pm 0,87$ ммоль/л. Морфологическое исследование структурных изменений в почках крыс обнаружило, что во всех исследуемых микропрепаратах наблюдается общее полнокровие, застой в микроциркуляторном русле венозного сектора, с очагами мелких кровоизлияний (рис.1 а, б). В интерстиции выявлены гипертрофия и расширение петель клубочков, утолщение базальной мембраны, неравномерное расширение канальцев, гидropическая дистрофия эпителия проксимальных канальцев почек (рис. 1 в). В межклеточном пространстве наблюдается плазматическое пропитывание, расширение канальцев почек с формированием в них эритроцитов, гиалиновых тромбов, PAS-реакция которых положительная.

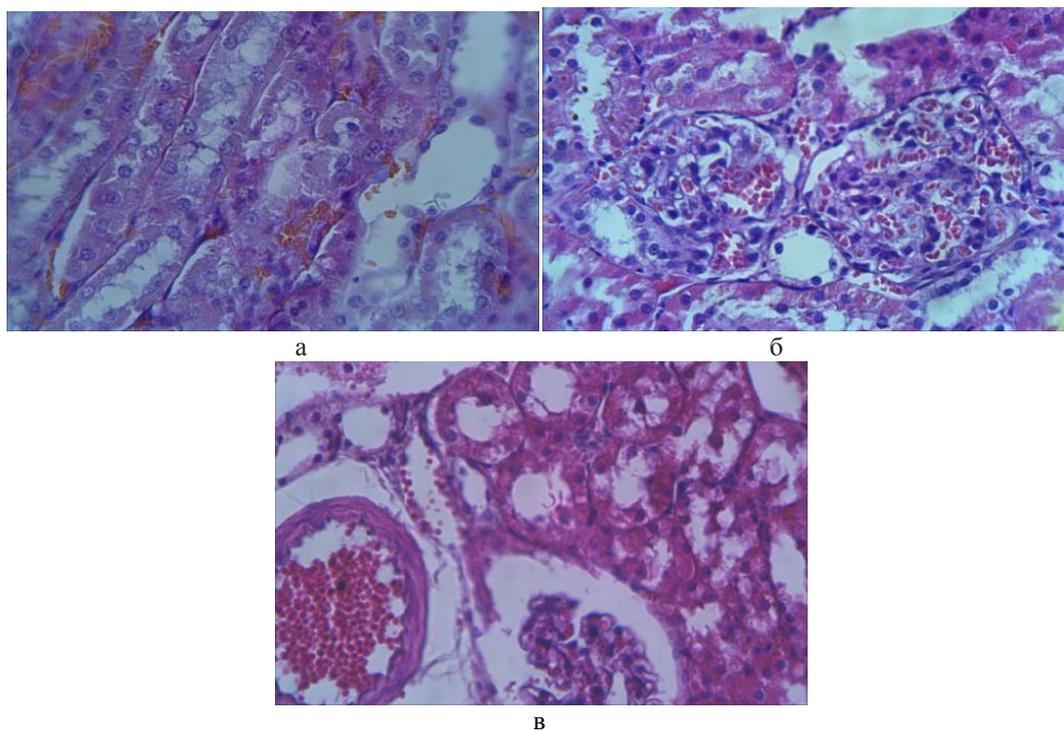


Рис. 1. Морфологические изменения в почках экспериментальной серии №2 при введении инсулина. а – Венозное полнокровие и гидropическая дистрофия эпителия проксимальных и дистальных почечных канальцев. б – Клубочки увеличены в размерах, полнокровие, диapedезные кровоизлияния, отек стромы, гидropическая дистрофия эпителия канальцев. в – Полнокровие ветви почечной артерии. Просветы проксимальных канальцев расширены. В цитоплазме клеток эпителия извитых канальцев видны крупные гиалиноподобные капли, окрашенные эозином в розовый цвет. Эпителиальные клетки увеличены в объеме, границы нечеткие, просветление цитоплазмы, отеснение ядер к базальной мембране.
Окраска гематоксилин-эозином $\times 320$

У крыс серии №3, которым моделировали 2-часовой иммобилизационный стресс и через 30 минут от его начала вводили инсулин в дозе 1 МЕ/кг, прижизненные показатели гликемии в хвостовой вене были достоверно ниже начальных и соответствовали гипогликемическим показателям в среднем $2,32 \pm 0,82$ ммоль/л. Измерение уровня глюкозы в венозной крови, оттекающей от левой почки, составляли в среднем $8,08 \pm 2,35$ ммоль/л, от правой почки – $9,32 \pm 3,30$ ммоль/л. Таким образом, морфологические изменения в почечной ткани происходят в условиях повышенного уровня глюкозы, несмотря на гипогликемию в венозной крови, взятой из хвостовой вены. Анализ гистологического материала этой группы животных выявил более выраженные изменения в почках, по сравнению с таковыми у животных, которым введение инсулина проводилось без иммобилизации. При микроскопии срезов наблюдаются признаки венозной гиперемии, расширения почечных канальцев, дистрофии, выраженного полнокровия капилляров, множественных

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf> (Дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11945

диапедезных кровоизлияний, инфильтрации макрофагами и фибробластами. В ряде зрительных полей наблюдаются стаз, слайдж, некробиотические изменения эпителия канальцев (рис. 2). Просвет канальцев обтурирован клетками эпителия и эритроцитами. Цитоплазма клеток эпителия «пенистая». При оценке PAS-реакции петли клубочков инфильтрированы углеводами, в эпителии извитых канальцев почек, петли Генле и собирательных трубочек видны отложения гликогена.

Полученные результаты соотносятся с сообщением о том, что собирающие протоки менее чувствительны к инсулину, но раньше реагируют, чем проксимальные канальцы [24]. Гипертрофия клубочков, увеличение просвета капсулы, расширение канальцев (особенно в дистальном сегменте), признаки капильной дистрофии и вакуолизации цитоплазмы в эпителии канальцев нефронов описаны при иммобилизационном стрессе [16]. Выраженное полнокровие в перитубулярной капиллярной сети и в капиллярах петель клубочков, стаз в микрососудах, мелкоочаговые диапедезные кровоизлияния, увеличение количества функционирующих капилляров, рассеянные мелкоочаговые геморрагии, признаки плазмпропитывания артериол клубочков были обнаружены при повышении уровня АД под воздействием стрессорных факторов у гипертензивных крыс [19]. Таким образом, признаки венозного полнокровия в микроциркуляторном русле почек в ответ на введение инсулина указывают на усугубление неспецифической реакции почечного кровотока в условиях стресса.

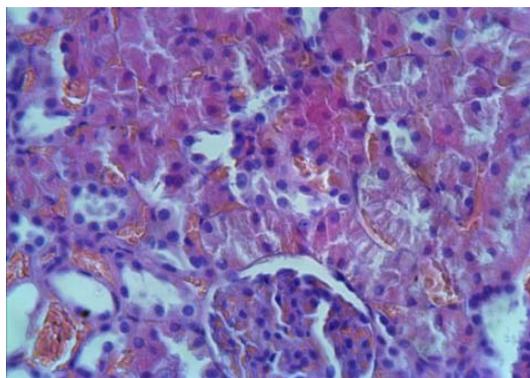


Рис. 2. Морфологические изменения в почках экспериментальной серии №3 при введении инсулина на фоне иммобилизационного стресса. Диффузное полнокровие коркового вещества с явлениями стаза в микроциркуляторном русле. В просвете канальцев видны частицы слущенного эпителия. Отек интерстициального пространства. Окраска гематоксилин-эозином $\times 320$

У крыс серии №4, которым моделировали плавательный стресс до утомления в течение $23,4 \pm 1,8$ минуты, затем вводили инсулин в дозе 1 МЕ/кг, показатели глюкозы в крови хвостовой вены под влиянием инсулина достоверно снижались до гипогликемического уровня и составляли $2,12 \pm 1,16$ ммоль/л. Измерение уровня глюкозы при вивисекции в венозной крови, оттекающей от левой почки, составляли $5,98 \pm 0,51$ ммоль/л, от правой почки – $9,8 \pm 0,92$ ммоль/л. Различия в показателях глюкозы в венозной крови, оттекающей от левой и правой почек, возможно, связаны с морфофункциональными различиями почек, сформировавшимися в условиях плавательного стресса. Введение инсулина после плавательного стресса усиливает действие гормона, что морфологически проявляется признаками венозного полнокровия, гиперемией и расширением почечных канальцев (рис. 3). При морфологическом исследовании наблюдаются некробиотические и некротические изменения нефронов. Уменьшение клубочков почек в размерах сочетается с их фокальной гипертрофией. Капиллярные петли полнокровны с явлениями стаза и слайджа. Наблюдается диффузная гидропическая дистрофия и множественные некрозы канальцевого эпителия. В просвете канальцев просматриваются клетки эпителия и эритроциты. В капсуле клубочков выявлены PAS-позитивные включения и фибрин. Отложения гликогена наблюдаются в единичных эпителиальных клетках почек. Уменьшение клубочков объясняется снижением в них кровотока и фильтрации, такие изменения наблюдались при стрессе [8].

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf> (Дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11945

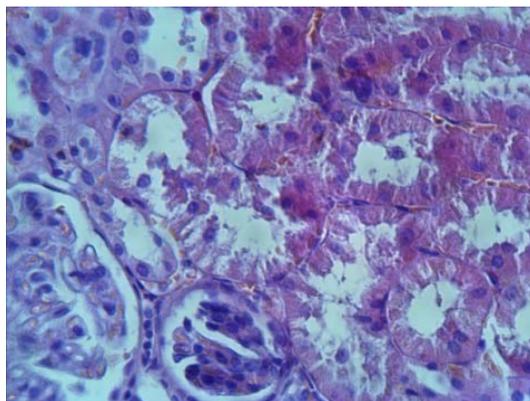


Рис. 3. Морфологические изменения в почках при введении инсулина на фоне плавательного стресса, серия №4. Вакуольная, гидропическая дистрофия эпителия почечных канальцев. Некробиотические изменения отдельных эпителиоцитов и групп клеток. В просвете канальцев почек слущенные эпителиальные клетки, лейкоциты. Окраска гематоксилин-эозином $\times 320$

Таким образом, влияние инсулина на почечную ткань проявляется признаками венозно-капиллярного полнокровия, указывающими на увеличение скорости фильтрации крови. Гиперфильтрация считается самым ранним лабораторным маркером почечной дисфункции, разрушающим клубочковую структуру в дебюте СД. Структурная перестройка почек при СД начинается с утолщения базальной мембраны клубочков, увеличения объема мезангия в зоне рукоятки клубочка, где формируется максимальный градиент внутриклубочкового гидростатического давления [4, 18]. При СД 1 выявлено увеличение скорости и площади гломерулярной фильтрации, повышение давления в капиллярах клубочков и развитие гипертрофии, последующие морфологические изменения в мезангии развиваются в ответ на уменьшение массы почек в результате перегрузки. Гломерулярное разрушение при СД связывают с ишемией, вызванной сужением афферентных артериол вследствие микро- и макроангиопатии. Интактные нефроны при этом подвергаются усиленному системному давлению, поэтому в них развивается гломерулярная застой, гипертензия и гиперфильтрация, ведущие к повреждению [14]. Показательным является сообщение, что клубочковая гиперфильтрация и канальцевая гипертрофия могут сохраняться у пациентов с СД 1 даже после достижения эугликемии при интенсивной инсулинотерапии. Соотношение ишемического и гипертонического механизмов гломерулярного повреждения дискутируется, поскольку частота случаев явного повреждения почек при гипертонической болезни невысока. Гипоксический патогенез гипертонии более вероятен в связи с обнаруженными нами ишемическими изменениями в головном мозге после введения инсулина интактным животным [12]. Развитие умеренной гипертонии при гипоксическом повреждении центральной нервной системы хорошо известно; считается, что этот механизм призван увеличить перфузию тканей. В настоящее время установлен ряд механизмов воздействия хронической гиперинсулинемии на АД [2, 5, 15]. Причины клубочковой гиперемии и гиперфильтрации, которые могут привести к повреждению клубочков при СД считаются невыясненными [20, 22]. Влияние инсулина на проницаемость, задержку жидкости в интерстициальной ткани и генерализованный отек хорошо известны [21]. Потенцирующее влияние инсулина на электролитовыделительную функцию почек связывается с повышением активности иммунореактивного альдостерона, Na^+, K^+ АТФ-азы в микросомальной фракции коркового и мозгового вещества почек. Выявлено влияние дозы и времени действия инсулина на реабсорбцию натрия в различных сегментах нефрона крыс [6].

Для диабетической тубулопатии характерны гипертрофия тубулоэпителиальных клеток, утолщение базальной мембраны канальцев, эпителиально-мезанхимальное перемещение и накопление гликогена [25]. Характерно расширение интерстициального пространства с инфильтрацией различными типами клеток, включая миофибробласты и макрофаги [10]. Считается, что утолщение гломерулярной базальной мембраны и увеличение мезангиального матрикса обусловлено усиленным гликозилированием конечных продуктов. Гликогеновой инфильтрации эпителия петель Генле, извитых канальцев и самих клубочков для патологоанатомической диагностики СД придавал важнейшее значение И.В. Давыдовский (1969): «Зерна гликогена нередко обнаруживаются в просвете канальцев, а также в просвете капсулы клубочков. Отложения гликогена в почечном эпителии — процесс синтетический, связанный с реабсорбцией глюкозы, выделяемой клубочками. Гликозурия отражает недостаточность реабсорбции глюкозы, синтез гликогена в эпителии канальцев обусловлен, по-видимому, понижением окислительных процессов и нарушением фосфорилирования сахара. Это доказывается тем, что для гликогеновых отложений в почках ни гипергликемия, ни гликозурия не обязательны» [5]. Как следует из наших экспериментов, отложение глыбок гликогена в канальцах почек указывает на его потенцированный инсулином синтез.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf> (Дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11945

Заклучение. Таким образом, обнаруженные морфологические изменения в тканях почек, сформировавшиеся после введения инсулина, указывают на развитие венозного застоя, гиперфилтрации и гиперволемии, артериальной гипертензии, глюкозурии, гликозилирование мембран, отложение гликогена в эпителии канальцев почек, микроальбуминурию и ишемические изменения в почечной паренхиме. Полученные результаты позволяют обратить внимание на то, что среди факторов повреждения при развитии диабетической нефропатии негативное влияние может оказывать гиперинсулинемия.

Литература

1. Абди Р., Чавин К., Надасди Т. Нодулярный гломерулосклероз в трансплантате почки у реципиента, не имеющего диабета // Нефрология и диализ. 2002. Т4, N 3. С. 202–205.
2. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии // Лечащий Врач. 2003. №10. С. 24–28.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология. Москва: Универсум паблишинг, 1998. 416 с.
4. Вельков В. В. Диабетическая нефропатия в трех измерениях: липерфилтрация, альбумин, креатинин // Лабораторна диагностика. 2012. №4. С. 50–72.
5. Давыдовский И.В. Общая патология человека. Второе издание, переработанное и дополненное. Moscow: «Медицина», 1969.
6. Джиджихия К.М., Каде А.Х., Занин С.А., Джиджихия З.М., Соловьева М.Р., Джикия Т.Г., Согомонян К.А. Роль гиперинсулинемии в развитии артериальной гипертензии при метаболическом синдроме 2 // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. №5. С. 102.
7. Дзугкоев С.Г., Датиева Л.Р., Дзугкоева Ф.С. Участие инсулина в регуляции электролитовыведительной функции почек // Успехи современного естествознания. 2004. № 8. С. 40
8. Дражнин Б. Эффекты хронической гиперинсулинемии у инсулинорезистентных больных. URL: http://www.health-medix.com/articles/anti_aging/2008-06-14/4-8.pdf
9. Евсеев И.С., Полина Ю.В., Чупрова А.В. Сочетанные морфологические изменения почек и надпочечников при стрессе у крыс. URL: <http://www.usrp.ru/component/content/article?id=1383:sochetannye-morfologicheskie-izmeneniya-pochek-i-nadpochechnikov-pri-stresse-u-krys>
10. Козловская Н.Л., Варшавский В.А., Бобкова И.Н., Голицына Е.П., Савельева С.А. Нодулярный гломерулосклероз у большой сахарным диабетом 2 типа и комбинированной формой тромбофилии. // Нефрология и диализ. 2009. N 2. С. 129–132.
11. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2010. 640 с.
12. Леванковская Е.И., Швецов М.Ю., Зилов А.В., Шилов Е.М. Инсулинорезистентность как ранний предиктор неблагоприятного течения хронической болезни почек недиабетической этиологии // Нефрология и диализ. 2010. №2. С. 74–81.
13. Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (Дата публикации: 25.03.2015). DOI: 10.12737/10409
14. Мальков П.С., Олейников В.Э., Томашевская Ю.А. Структурные и функциональные изменения в почках при артериальной гипертензии // Международный медицинский журнал. 2004. №1. С. 135–138.
15. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Русский медицинский журнал. 2002. N 11. С. 486–491.
16. Тупикин В.Д. Изменения в тканях почки при стрессе и электромагнитном излучении различных ГГц частот. Автореферат диссертации ... канд. мед. наук. Саранск, 2011. 24 с.
17. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Шестакова М.В. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2009. №4. С. 61–65.
18. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение // Вестник РАМН. 2012. № 1. С. 45–49.
19. Шляхова В.А. Морфофункциональные нарушения микроциркуляторного русла в почках у гипертензивных крыс в условиях стресса. URL: <http://www.usrp.ru/usrp-2008/mediko-biologicheskie-distipliny/1133-morfofunktsionalnye-narusheniya-mikrotsirkulyatornogo-rusla-v-pochkakh-u-gipertenzivnykh-krys-v-usloviyakh-stressa>
20. Blaslov K., Bulum T., Duvnjak L. Pathophysiological factors in the development of diabetic nephropathy - new insights // Acta Med Croatica. 2014. 68(2). P. 135–140.
21. Chelliah A.I., Burge M.R. Insulin edema in the twenty-first century: review of the existing literature // J Investig Med. 2004. 52(2). P. 104–108.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf> (Дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11945

22. de Leeuw P.W., Birkenhager W.H. Поражение почек при гипертонической болезни и воздействие лечения // *Neth J Med.* 1995. V. 47. P. 199–204.
23. Fawcett J., Rabkin R. Sequential processing of insulin by cultured kidney cells // *Endocrinology.* 1995. 136(1). P. 39–45.
24. Féraïlle E., Rousselot M., Rajerison R., Favre H. Effect of insulin on Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase in rat collecting duct. // *J Physiol.* 1995. 488 (Pt 1). P. 171–180.
25. Sarafidis P.A., Bakris G.L. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? // *Am J Nephrol.* 2007. 27(1). P. 44–54.
26. Harada S., Ushigome H., Nishimura A., Nakao T., Nakamura T., Koshino K., Suzuki T., Itoh T., Nobori S., Yoshimura N. Histological reversibility of diabetic nephropathy after kidney transplantation from diabetic donor to non-diabetic recipient // *Nephrology (Carlton).* 2015. 2. P. 40–44. DOI: 10.1111/nep.12451.
27. Ritz E. Diabetic nephropathy // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2006. 17(4). P. 481–490.
28. Ronco C., Cruz D.N. Biomarkers in cardio-renal syndromes (Rassegna) // *Altri Contributi LigandAssay.* 2009. 14(4). P. 340–349.

References

1. Abdi R, Chavin K, Nadasdi T. Nodulyarnyy glomeruloskleroz v transplantate pochki u retsipienta, ne imyushchego diabetu. *Nefrologiya i dializ.* 2002;4(3):202-5. Russian.
2. Adasheva TV, Demicheva OYu. Metabolicheskiy sindrom – osnovy patogeneticheskoy terapii. *Lechashchiy Vrach.* 2003;10:24-8. Russian.
3. Balabolkin MI. *Endokrinologiya.* Moscow: Universum publishing; 1998. Russian.
4. Vel'kov VV. Diabeticheskaya nefropatiya v trekh izmereniyakh: liperfil'tratsiya, al'bumin, kreati-nin. *Laboratorna diagnostika.* 2012;4:50-72. Russian.
5. Davydovskiy IV. *Obshchaya patologiya cheloveka. Vtoroe izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe.* Moscow: «Meditsina»; 1969. Russian.
6. Dzhidzhikiya KM, Kade AKh, Zanin SA, Dzhidzhikiya ZM, Solov'eva MR, Dzhikiya TG, Sogomonyan KA. Rol' giperinsulinemii v razvitii arterial'noy gipertenzii pri metabolicheskom sindrome 2. *Mezhduna-rodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2013;5:102. Russian.
7. Dzugkoev SG, Datieva LR, Dzugkoeva FS. Uchastie insulina v regulyatsii elektrolitovydelitel'noy funktsii pochek. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2004;8:40. Russian.
8. Drazhnin B. Effekty khronicheskoy giperinsulinemii u insulinorezistentnykh bol'nykh. URL: http://www.health-medix.com/articles/anti_aging/2008-06-14/4-8.pdf Russian.
9. Evseev IS, Polina YuV, Chuprova AV. Sochetannyye morfologicheskie izmeneniya pochek i nadpochechnikov pri stresse u krya. URL: <http://www.usrp.ru/component/content/article?id=1383:sochetannyye-morfologicheskie-izmeneniya-pochek-i-nadpochechnikov-pri-stresse-u-krya> Russian.
10. Kozlovskaya NL, Varshavskiy VA, Bobkova IN, Golitsyna EP, Savel'eva SA. Nodulyarnyy glomeruloskleroz u bol'noy sakharnym diabetom 2 tipa i kombinirovannoy formoy trombofilii. *Nefrologiya i dializ.* 2009;2:129-32. Russian.
11. Kronenberg GM, Melmed Sh, Polonski KS, Larsen PR. *Endokrinologiya po Vil'yamsu. Sakharnyy diabet i narusheniya uglevodnogo obmena.* per. s angl. pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. Moscow; 2010. Russian.
12. Levankovskaya EI, Shvetsov MYu, Zilov AV, Shilov EM. Insulinorezistentnost' kak ranniy pre-diktor neblagopriyatnogo techeniya khronicheskoy bolezni pochek nediyabeticheskoy etiologii. *Nefrologiya i dializ.* 2010;2:74-81. Russian.
13. Makisheva RT, Subbotina TI, Bantysh BB, Konstantinova DA. Ishemicheskie izmeneniya v golov-nom mozge belykh krya raznogo vozrasta posle vvedeniya insulina. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet].* 2015[cited 2015 mar 25];1:[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf>. DOI: 10.12737/10409
14. Mal'kov PS, Oleynikov VE, Tomashevskaya YuA. Strukturnyye i funktsional'nye izmeneniya v pochках pri arterial'noy gipertenzii. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal.* 2004;1:135-8. Russian.
15. Oganov RG, Aleksandrov AA. Giperinsulinemiya i arterial'naya gipertoniya: vozvrashchayas' k vyvodam United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2002;11:486-91. Russian.
16. Tupikin VD. Izmeneniya v tkanyakh pochki pri stresse i elektromagnitnom izlucheniі razlichnykh GGts chastot [dissertation]. Saransk (Saransk region); 2011. Russian.
17. Shamkhalova MSh, Kurumova KO, Shestakova MV. Faktory tubulointerstitsial'nogo porazheniya pochek pri sakharnom diabete. *Sakharnyy diabet.* 2009;4:61-5. Russian.
18. Shestakova MV. Sakharnyy diabet i khronicheskaya bolezni' pochek: sovremennaya diagnostika i lechenie. *Vestnik RAMN.* 2012;1:45-9. Russian.
19. Shlyakhova VA. Morfofunktsional'nye narusheniya mikrotsirkulyatornogo rusla v pochках u giper-tenzivnykh krya v usloviyakh stressa. URL: <http://www.usrp.ru/usrp-2008/mediko-biologicheskie-distipliny/1133->

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2015. №2. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/ E2015-2/5207.pdf> (Дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11945

morfofunktsionalnye-narusheniya-mikrotsirkulyatornogo-rusla-v-pochkakh-u-gipertenzivnykh-krysv-usloviyakh-stressa Russian.

20. Blaslov K, Bulum T, Duvnjak L. Pathophysiological factors in the development of diabetic nephropathy - new insights. *Acta Med Croatica*. 2014;68(2):135-40.

21. Chelliah A1, Burge MR. Insulin edema in the twenty-first century: review of the existing literature. *J Investig Med*. 2004;52(2):104-8.

22. de Leeuw PW, Birkenhager WH. Porazhenie pochek pri gipertonicheskoj bolezni i vozdeystvie lecheniya. *Neth J Med*. 1995;47:199-204.

23. Fawcett J, Rabkin R. Sequential processing of insulin by cultured kidney cells. *Endocrinology*. 1995;136(1):39-45.

24. Féraille E, Rousselot M, Rajerison R, Favre H. Effect of insulin on Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase in rat collecting duct. *J Physiol*. 1995;488 (Pt 1):171-80.

25. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol*. 2007;27(1):44-54.

26. Harada S, Ushigome H, Nishimura A, Nakao T, Nakamura T, Koshino K, Suzuki T, Itoh T, Nobori S, Yoshimura N. Histological reversibility of diabetic nephropathy after kidney transplantation from diabetic donor to non-diabetic recipient. *Nephrology (Carlton)*. 2015;2:40-4. DOI: 10.1111/nep.12451.

27. Ritz E. Diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2006;17(4):481-90.

28. Ronco C, Cruz DN. Biomarkers in cardio-renal syndromes (Rassegna). *Altri Contributi LigandAssay*. 2009;14(4):340-9.

Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf> (Дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11945