

ІНФОРМАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОРФОГЕНЕЗУ МЕЗАНГІОКАПІЛЯРНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ НА ПІДСТАВІ ГІСТОЛОГІЧНОГО ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ НИРКОВИХ БІОПТАТІВ

О.О. Дядик, М.Д. Иванова¹, О.В. Хмара²

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця¹
ЦПЛВ ЦМКЛ № 1²*

Досліджено інформаційні характеристики морфогенезу первинного мезангіокапілярного гломерулонефриту (I типу) на підставі гістологічних та імуногістохімічних даних ниркових біоптатів. Встановлено особливості депонування різних класів імуноглобулінів та фракцій комплементу у гломерулярних, тубуло-інтерстиціальних та інтраренальних судинних структурах. Було проведено вивчення особливостей гістологічної картини гломерулярних та тубуло-інтерстиціальних змін із залученням імуногістохімічного маркування клітинних інфільтратів, сполучної тканини та гладком'язових структур. Виявлено широку гістологічну та імуногістохімічну варіабельність гломерулярних змін, наявність тубуло-інтерстиціального компонента різного ступеня виразності у всіх спостереженнях, особливості складу клітинних інфільтратів та інтерстиціального фіброзу.

Ключові слова: мезангіокапілярний гломерулонефрит (I тип), тубуло-інтерстиціальний компонент, імуногістохімічне дослідження.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОРФОГЕНЕЗА МЕЗАНГИОКАПИЛЛЯРНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА НА ОСНОВАНИИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПТАТОВ ПОЧКИ

Е.А. Дядык, М.Д. Иванова¹, Е.В. Хмара²

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Национальный медицинский университет им. Л.Л. Богомольца¹
ЦПЛО ЦГКБ № 1²*

Исследованы особенности морфогенеза первичного мезангиокапиллярного гломерулонефрита (I типа) на основании гистологических и иммуногистохимических данных биоптатов почки. Установлено особенности депонирования различных классов иммуноглобулинов и фракций комплемента в гломерулярных, тубуло-интерстициальных и интраренальных сосудистых структурах. Было проведено изучение особенностей гистологической картины гломерулярных и тубуло-интерстициальных изменений с использованием иммуногистохимической маркировки клеточных инфильтратов, соединительной ткани и гладкомышечных структур. Обнаружено широкую гистологическую и иммуногистохимическую вариабельность гломерулярных изменений, наличие тубуло-интерстициального компонента различной степени выраженности во всех наблюдениях, особенности состава клеточных инфильтратов и интерстициального фиброза.

Ключевые слова: мезангиокапиллярный гломерулонефрит (I тип), тубуло-интерстициальный компонент, иммуногистохимическое исследование.

INFORMATIVE FEATURES OF MESANGIOCAPILLARY GLOMERULONEPHRITIS MORPHOGENESIS BASED ON HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL KIDNEY BIOPSIES ANALYSIS

O.O. Diadyk, M.D. Ivanova¹, O.V. Hmara²

*Donetsk National Medical University by M. Horkyi
National Medical University by O. Bohomolets¹
CPAD CCCH № 1¹*

We examined the features of morphogenesis of primary mesangiocapillary glomerulonephritis (type 1) based on histological and immunohistochemical findings in kidney biopsies. Some features of depositions of different immunoglobulins' classes and complement fractions in glomerular, tubulointerstitial and intrarenal vessel structures were ascertained. We studied the properties of histological situation of glomerular and tubulointerstitial changes with using of immunohistochemical markers for cell infiltrates, connective tissue and smooth muscle structures. Wide histological and immunohistochemical variability of glomerular changes, and existence of tubulointerstitial component of different level significance in all surveys, features of cell infiltrates composition and interstitial fibrosis were discovered.

Key words: mesangiocapillary glomerulonephritis (type 1), tubulointerstitial compound, immunohistochemical investigation.

Вступ. Мезангіокапілярний гломерулонефрит (МКГН) (мембранопроліферативний гломерулонефрит МБІПН) є однією із форм хронічних гломерулонефритів (ГН), яка може бути як первинною (ідіопатичною), так і вторинною. МКГН I типу є найчастішою формою МБПГН може складати до 25-30% серед інших форм первинного ГН [1, 5, 10, 12], морфогенез якого має свої гістологічні та імуногістохімічні (ІГХ) особливості та різноманітну клінічну картину. Морфологічна діагностика даної форми ГН дуже складна та базується на характерних морфологічних, ІГХ та електронномікроскопічних змінах [1, 2, 5, 7, 12]. На сьогодні залежно від особливостей морфологічної картини в нирках встановлено три типи МКГН - I, II (хвороба щільних депозитів), III. Встановлено, що I та III типи МКГН мають імунокомплексну природу, що сприяє посиленню депонування імуних комплексів (ІК) та циркулюючих ІК у різних ниркових структурах, що зумовлено гіпокомплементією, яка гальмує вилучення циркулюючих ІК та посилює депозицію їх в органах, призводячи до початку запалення [1, 3, 7, 10]. По-друге, вагому роль у розвитку хвороби мають реакції клітинного імунітету. Доказом останнього є наявність мононуклеарних клітин у клубочкових структурах, які є морфологічним субстратом реакцій клітинного імунітету, вони здатні призводити до ураження різних ниркових структур як самостійно, так й ІК [7, 10, 12]. Водночас у ниркових структурах можуть з'являтися й різні класи лімфоцитів, що теж свідчить про залучення реакцій клітинного імунітету до морфогенезу та прогресування МКГН. Пошкодження та залучення до запальної відповіді тубуло-інтерстиціального та інтра-ренального судинного апарату при різних ГН, в тому

числі й при МКГН мають найчастіше вторинний генез, віддзеркалюють ступінь ушкодження («активність» або «хронічність» гломерулярних змін), тоді як судинні зміни спостерігаються на пізніх стадіях хвороби. Поряд з цим, доведена участь імуних механізмів (депонування ІК та ЦІК) у розвитку первинного ушкодження тубуло-інтерстиціального апарату при різних формах ГН [4, 11, 12].

Незважаючи на досягнення в діагностиці первинного МКГН I типу, замало уваги приділяється вивченню світломікроскопічних та ІГХ особливостей тубулярних, інтерстиціальних та судинних змін, відокремлення «активних» та «хронічних» уражень.

Метою дослідження було вивчення гістологічних та імуногістохімічних особливостей гломерулярних та тубуло-інтерстиціальних змін при МКГН (I типу) із залученням сучасних методів морфологічного дослідження нирок.

Матеріали та методи. Досліджено 374 ниркових біоптати хворих із первинним ГН, серед яких у 59 (16 %) випадках діагностовано МКГН (I типу) (2 спостереження із повторним проведенням біопсії). Пацієнти були у віці від 16 до 54 років, 27 чоловіків та 32 жінки. Усі хворі проходили лікування у обласному та міському нефрологічних відділеннях м. Донецьк з 2003 по 2010 рр. Морфологічний діагноз базувався на класифікації, запропонованій експертами ВООЗ (1995 р.) [5, 12]. Черезшкірна біопсія нирок проводилася під контролем ультрасонографічного сканера AJ-5200 фірми «Dornier» (Німеччина), голок «Unicut» (16- або 17-gauge) фірми «Angiomed» (Німеччина) [12, 14]. Біоптат поміщався в нейтральний забуферений розчин формальдегіду (рН 7,4), фіксувався 24 години, дегідратовані шматочки заливали в парафін за стан-

дартною методикою. Серійні гістологічні зрізи завтовшки 3-4 мікрони приготували на ротаційному мікромомі Microm HM325 із системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина) та забарвлювали гематоксилином та еозином, за ван Гізеном, конго-ротом, ставили PAS-реакцію, проводили імпрегнацію зрізів сріблом за Джонсом-Моурі та за методом РТАН (Маллорі із модифікацією) [2, 12, 14]. Задля ІГХ дослідження (ІГХД) зрізи поміщалися на стекла Super Frost Plus (Menzel, Німеччина), «демаскували» антигени при термічній обробці у розчині Target Retrieval Solution (ДАКО, Данія) із використанням мікрохвильової печі, окрім зрізів, на яких виявляли імуноглобуліни (IgA, IgG, IgM), які оброблювали ферментативно протеїназою К, блокування ендогенної пероксидазної активності проводили пероксидазним блоком та неспецифічного зв'язування протеїновим блоком (усі фірми ДАКО, Данія) та наносили первинні антитіла. Нами було використано кролячі моноклональні антитіла до CD3, мишачі моноклональні антитіла до CD45, CD20, CD68, десміну, а-гладком'язовому актину, віментину, загальному цитокератину (AE1/AE3) та цитокератину 18, кролячі поліклональні антитіла до IgA, IgG, Λ M, фракцій комплементу d q, C3 (усі фірми ДАКО, Данія). Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO Advance. В якості субстрату для пероксидази хрому використовували DAB+ (ДАКО) або система візуалізації Mouse/Rabbit PolyVue (HRP/DAB detection System). Препарати дофарбовували гематоксилином Майєра, фарбовані зрізи заключали в напівсинтетичне середовище Eukit (Kalttek, Італія) [2, 12, 14].

У всіх 59 випадках МКГН було проведено морфологічне дослідження із залученням ІГХД на парафінових зрізах із кролячими поліклональними антитілами до IgA, IgG, IgM, фракцій комплементу d q та C3. Інтенсивність забарвлення імуноглобулінів позначали як відсутню, слабку, помірну та виразну (від 0 до 3 балів відповідно). У 38 випадках проведено дослідження депонування CD68, CD3, CD20, CD45 у клубочках, клітинних інфільтратах та стромі. Окрім цього, нами було вивчено компоненти екстрацелюлярного матриксу та склерозу (фіброзу, у тому часі й інтерстиціального фіброзу (ІФ)) за допомогою маркерів гладком'язових структур десміну, а-гладком'язового актину та маркера сполучної тканини - віментину. При аналізі позитивних CD68, CD3, CD20, CD45 клітин вивчали 30 полів зору, підраховували середню кількість позитивних клітин у площі кожного поля зору, проводили кількісний підрахунок позитив-

но фарбованих клітин, потім розраховували середню кількість клітин на одиницю площі (на 1 мм²). Десмін, а-гладком'язовий актин та віментин оцінювали як питомий об'єм стромальних клітин в інтерстиційному апараті та у клубочках. Використовували світлооптичний мікроскоп «Olympus BX40» (Японія) з цифровою камерою «Olympus C3030-ADU» і програмним забезпеченням «Olympus DP-Soft». Підрахунок проводився у морфологічній програмі аналізу AnalySIS Pro 3.2 (фірма «SoftImaging», Германия) на мікроскопі Olympus AX70 (Японія) із цифровою відеокамерою Olympus DP50.

Для кількісного аналізу отриманих під час дослідження даних використовували методи статистичного аналізу. В якості інформаційних характеристик процесу використовували методологію «кореляційних портретів». Розрахунки здійснювали із залученням ліцензійних пакетів статистичного аналізу - «Statistica 6.0» (StatSoft), «MedStat» (Альфа) на IBM PC/AT.

Результати та їх обговорення. Морфологічні зміни у клубочковому апараті при МКГН (I типу) були дуже різноманітними, що було відображено й іншими дослідниками [7, 10, 11]. У всіх 59 випадках при світломікроскопічному дослідженні зміни у гломерулярному апараті характеризувались проліферацією мезангіальних клітин (МК), яка мала різний характер, від слабкої у 15 випадків (25%), помірної - в 24 (40%), до виразної - в 20 (35%), збільшенням мезангіального матриксу (ММ), переважно слабким і помірним в 17 та 27 (відповідно 30% та 45%), та виразним у 15 випадків (25%), вогнищевою та/або дифузною проліферацією та набуханням ендотеліальних клітин (ЕК), яке було слабким у 9 випадках (15%), помірним - 33 (55%) та виразним - у 17 (30%) спостереженнях. У 39 (66 %) випадках було встановлено вогнищеву інфільтрацію клубочків поліморфноядерними лейкоцитами. У всіх випадках спостерігалось переважно дифузне розщеплення та подвоєння гломерулярної базальної мембрани (БМ) із утворенням подвійного контуру (подвійний тракт), який зумовлений інтерпозицією мезангія (між ендотелієм капілярів та базальною мембраною з'являється мембраноподібна речовина, яка виробляється відростками мезангіальних клітин). У 42 випадках (70%) зміни були сегментарними (менш ніж 1/2 капілярів клубочка), а у 17 (30%) - мали глобальний (більш 1/2 капілярів клубочка) характер. Ці морфологічні прояви було віднесено до «активних» змін. У випадках із виразною проліферацією МК та помірним і значним збільшенням ММ у частини клубочків формувалась частковість із гіалінозом центру частки та перехо-

дом до так званої «глобулярної» форми. Екстракапілярний компонент у вигляді напівмісяців (клітинних, фіброклітинних, фіброзних) різного ступеня поширеності був присутній у 38 спостереженнях (65%), характер змін переважно був сегментарним. Окрім напівмісяців, у 43 (73 %) випадках спостерігалась мінімальна проліферація епітелію капсули Боумена, у 24 (41 %) - фібрин у просвіті капсули Боумена, що, поряд із наявністю клітинних напівмісяців, теж було проявами «активних» змін. Практично у всіх випадках було знайдено зрощення (синехії) периферійних капілярних петель із епітелієм капсули Боумена від 1/3 до всього периметру (у 7 хворих - 11%), що теж нами було віднесено до проявів екстракапілярного компонента. У ділянках зрощення та поряд з ними спостерігались потовщення та вогнищеве розщеплення БМ капсули Боумена. У всіх спостереженнях нами встановлено різний ступінь фібропластичної трансформації клубочків («хронічні» зміни) - сегментарний та/або глобальний склероз-гіаліноз клубочків, фіброзні напівмісяці, синехії, потовщення та розщеплення БМ капсули Боумена переважно у ділянках зрощення.

При ІГХД у всіх випадках у клубочках спостерігались мезангіальні гранулярні та/або лінійні депозити, у більшості спостережень субендотеліальні вздовж капілярних петель гранулярні депозити С3 помірної та високої експресії, помірної та слабкої - депозити СЦ у 36 (61 %) випадках, у всіх хворих встановлені субендотеліальні та мезангіальні депозити І;О від слабого до виразного ступеня експресії, у 34 (58 %) - також й депозити І§;М слабкої та вогнищеве помірної інтенсивності забарвлення, мезангіальні депозити І;А слабкої інтенсивності забарвлення встановлено у 6 (10 %) спостереженнях. Окрім цього, вогнищеві депозити С3, І§О було виявлено у базальній мембрані капсули Боумена. Встановлено експресію СБ68 (інфільтрацію клубочків макрофагами) в 14 випадках, СБ45 - в 17, СБ3 - в 5 та СБ20 - в 3 (37 %, 45 %, 13 %, та 8 % відповідно із 38 в яких було проведено імунофенотипування клітин інфільтратів клубочків). В частині клубочків із наявністю «глобулярних» структур та початковим гломерулосклерозом в мезангіальній зоні, в ділянках синехій, в потовщеній БМ капсули Боумена було встановлено виразну експресію маркерів колаген-продукуючих клітин (віментину) та міофібробластів (а-гладком'язового актину). Знайдені особливості експресії даних маркерів в клубочкових структурах свідчать про фібропластичну трансформацію як частки, так й цілих гломерул, навіть при гістологічно не виразних «хронічних» змінах в них.

Тубуло-інтерстиціальний компонент (ТІК) спостерігався у всіх випадках МКГН (І типу): в 29 (49 %) - мав виразний характер, в 17 (29 %) - помірний та слабкий - в 13 (22 %) спостереженнях. Морфологічна картина ушкодження тубулярного епітелію була дуже різноманітною та характеризувалась дистрофічними змінами - зернистою, вакуольною, балонною та гіаліново-краплинною дистрофією, некрозом окремих та груп клітин («активними» ураженнями); поряд з цим спостерігались й хронічні зміни - субатрофія та атрофія епітелію, потовщення та вогнищеве розщеплення тубулярної ТБМ, гіалінові циліндри, білкові маси, злушені клітини, у випадках із виразними ТІК Т- та В-лімфоцити, макрофаги (СБ3, СБ20, СБ68 позитивні клітини) в просвіті каналців. В стромі спостерігались різного розміру та складу перигломерулярні, інтратубулярні та периваскулярні лімфо-гістіоцитарні (коли переважали «активні» зміни) та лімфоцитарні інфільтрати (превалювання «хронічних» змін). Фенотип інфільтратів складав переважно СБ3 позитивні клітини (Т-лімфоцити - в середньому $(371,9 \pm 278,9)$ на 1 мм^2) та СБ20 (В-лімфоцити - в середньому $(388,4 \pm 78,6)$ на 1 мм^2), при «активних» змінах СБ45 (мононуклеарні та поліморфноядерні клітини, в середньому $(122,7 \pm 123,2)$ на 1 мм^2) та СБ68 макрофаги (в середньому $(625,0 \pm 432,4)$ на 1 мм^2). При ІГХД у клітинах епітелію зустрічались у вигляді зернистості виразного ступеня експресії депозити І;О, С3, помірної та слабкої І;М, в деяких випадках й поодинокі, слабого ступеня експресії СЦ та І;А. Слід зазначити, що при значних змінах в епітелії встановлено виразну експресію та значну кількість депозитів І;О, С3, та наявність депонування й І;М, СЦ та І;А. Гранулярні та лінійні депозити були й в стромі проміж каналців, у ділянках інфільтратів, вогнищах склерозу, периваскулярно. У ділянках із ушкодженим епітелієм вогнищеве (частка каналців або клітин в одному каналці) спостерігалось зникнення забарвлення та/або зниження ступеня експресії цитокератином АЕ1/АЕ3, та цитокератином 18, що свідчить про появу у цих ділянках так званого феномену епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ), який сприяє подальшому розвитку ІФ [6, 8].

В більшості спостережень (55 (93 %)) нами виявлено ІФ, який був перигломерулярним, периваскулярним та проміж каналців поряд із ділянками із ушкодженим епітелієм. Характер ІФ був переважно дифузним та виразним (34 випадки (62 %)), незначним й помірним переважно вогнищевим, подеколи дифузним у 21 (38 %) випадку. Особливості характеру ІФ (переважно дифузне розповсюдження його) обумовлені тяж-

кими штракашлярними змінами, що призводить до звуження та облітерації капілярів внаслідок набухання та проліферації ЕК, відростків МК, накопичення мембраноподібного матеріалу, що призводить до ішемії [1, 7]. Однак, інші дослідники не згодні зв'язувати ІФ тільки із особливостями інтракапілярного ушкодження, мають на увазі й імунні механізми розвитку останнього [10, 12]. Зміни у судинах зустрічались при пізніх стадіях захворювання у вигляді гіалінозу дрібних судин, артеріосклерозу та склерозу судин середнього та великого калібру. При ІГХД встановлено гранулярні та лінійні депозити С3, вогнищеві депозити І;М, в частині випадків - слабкого ступеня експресії СЦ, І§Д в стромі проміж каналців, у ділянках інфільтратів, вогнищах склерозу та периваскулярно. У ділянках ушкодження тубулярного епітелію спостерігалась різного ступеня експресія α -гладком'язового актину (α -8МЛ), в частині випадків десміну та віментину (від

18,9 до 31,2%, від 0,7 до 9,2% та від 12,6 до 28,9% на одиницю об'єму відповідно). Помірна та висока експресія α -гладком'язового актину, висока експресія віментину (від 23,7 до 32,9, до 34,8% на одиницю об'єму відповідно) спостерігалась у вогнищах ІФ, в поодиноких клітинах в ділянках ІФ з'являлась експресія десміну (як маркера м'язового диференціювання раннього ембріогенезу), експресія віментину спостерігалась й в судинах середнього калібру із потовщенням стінки за рахунок еластофіброзу та склерозу.

Нами був визначений кореляційний портрет, який поєднує ступінь виразності експресії І;О, фракції комплементу С3 в інтенсивно ушкодженому тубулярно-епітелії проксимальних каналців, кількість α -гладком'язового актину, наявність десміну та віментину (рис. 1). Можна очікувати зміни цієї кореляційної плеяди на тлі ефективної терапії за рахунок зменшення кількості α -гладком'язового актину.

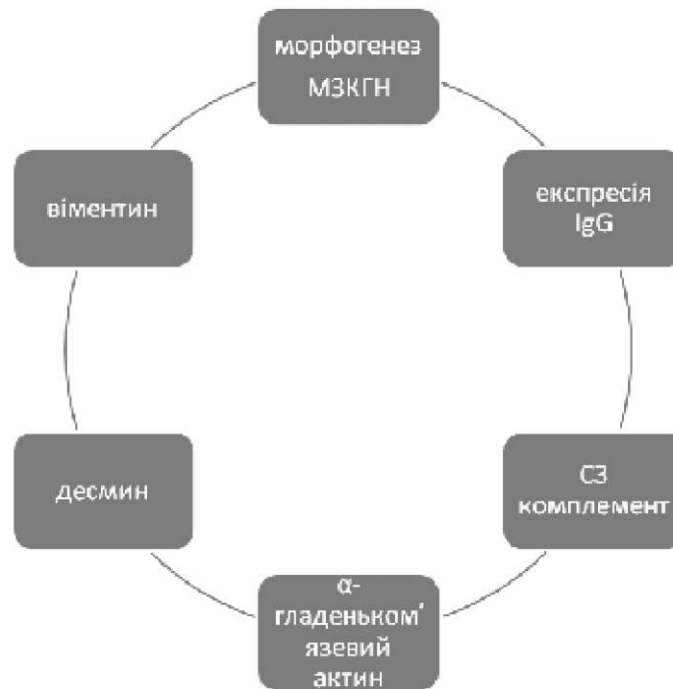


Рис. 1. Кореляційний портрет.

Позитивна експресія α -гладком'язового актину, віментину, десміну свідчить про накопичення маркерів міофібробластів та колаген-продукуючих клітин не тільки у ділянках ІФ, а й у ділянках ушкодженого тубулярного епітелію, зникнення цитокератину 18 в цілих каналцях або їх частках щільно пов'язано із феноменом ЕМТ. Клітини тубулярного епітелію при ЕМТ мігрують до інтерстиція, вони перетворюються на колаген-продукуючі та синтезують екстрацелюлярний матрикс, що сприяє розвитку ІФ [6, 8, 9, 13].

Отже, розвиток та ступінь ІФ, його поширеність при МКГН (І типу) тісно пов'язані не тільки із ви-

разністю гломерулярних ушкоджень, а й із появою та активністю міофібробластів, зникненням епітеліальних маркерів свідчить про розвиток феномену ЕМТ в ниркових структурах. Сучасне ІГХД дозволяє встановлювати особливості морфогенезу як гломерулярних, так й тубуло-інтерстиціальних змін, досліджувати склад клітинних інфільтратів, особливості морфогенезу ІФ. Відокремлення низки морфологічних параметрів, наприклад таких як ІФ, фенотипування клітин інфільтрату, особливості експресії фракцій комплементу, імуноглобулінів є дуже важливим щодо встановлення прогноз-позитивних та

прогноз-негативних параметрів перебігу та результату МКГН.

Висновки та перспективи розвитку.

1. У хворих на первинний МКГН (I типу) при проведенні морфологічного дослідження ниркового біоптата доцільно використовувати комплексну (гістологічну та імуногістохімічні) оцінку гломерулярних, тубуло-інтерстиціальних та інтраренальних змін із відповідним відображенням у морфологічному висновку імуноморфологічних особливостей.

2. У багатьох спостереженнях був присутній екстракапілярний компонент у вигляді напівмісяців (65%), мінімальної проліферації епітелію капсули Бсумена (73%), та у всіх випадках синехії.

3. У всіх спостереженнях зустрічався ТІК, який у 49 % випадках носив виразний, в 29 % - помірний, та слабкий характер в 22 %, а також й ІФ, який переважно мав дифузний характер.

4. Знайдено інфільтрацію клубочкових структур СБ45, СБ3, СБ20, СБ68 позитивними клітинами, що є доказом участі клітинних реакцій у розвитку та прогресуванні МКГН (I типу).

5. Встановлено прямий кореляційний зв'язок депонування IgG, фракції комплементу С3 в епітелії проксимальних каналців, в інтерстиції із кількістю а-гладком'язового актину, десміну та віментину при МКГН (I типу), що свідчить про значущість феномену ЕМТ в морфогенезі ІФ, а особливості складу клітинних інфільтратів свідчать про участь імунних механізмів в його розвитку.

6. Застосування ІГХД дозволяє оцінювати ступінь депонування імуноглобулінів, фракцій комплементу у різних структурах нирки, оцінювати склад клітинних інфільтратів, що, поряд із гістологічними даними, відображає «активні» та «хронічні» зміни при МКГН (I типу). Отримані морфологічні дані доцільно використовувати при призначенні адекватної патогенетичної терапії конкретному хворому.

Отже, перспективним є подальше дослідження як гістологічних, так й ІГХ маркерів ушкодження гломерулярних, тубуло-інтерстиціальних структур, проведення клініко-морфологічних (в тому числі й ІГХ) кореляцій, що дозволить встановити нові прогностичні параметри перебігу та результату МКГН.

Література

1. Гломерулонефрит / [Дядьк А. И., Василенко И. В., Багрий А. Э. и др.]; под. ред. проф. Дядька А. И. - К.: Здоров'я, 1991. - С. 78-95.
2. Можливості застосування сучасних методів морфологічної діагностики прижиттєвого дослідження нирок хворих на різні форми гломерулонефриту / [Дядик О.О., Василенко І. В., Шатохіна Т.В. та ін] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. - 2009. - 1 (10) - С.45-48.
3. Beck L. Glomerular and tubulointerstitial diseases / L. Beck, D. Salant // Prim. Care Office Pract. -2008. - Vol. 35. - P. 264-296.
4. Becker G.J. The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure / G.J.Becker., T.D. Hewitson //urr.Opin.Nephrol. Hypertens. - 2000. - Vol.9, №> 2. - P.133-138.
5. Churg J. Classification and atlas of glomerular disease. Renal disease / J.Churg, J.Bernstein, R.J. Glassock - [3-d ed.]. Tokyo; New York, 1995. - 360 p.
6. Epithelial-mesenchymal transition oftubular epithelial cells in human renal biopsies / M.P.Rastaldi, Ferrario L. Giardino et al. // Kidney Int. - 2002. - Vol.62, №> 1. - P.137-146.
7. Kowalewska J. Resent advance in glomerulonephritis / J. Kowalewska, D. Smith, E. Alpers // Cur. Diagn.Pathol. - 2007. - Vol.13. - P.32-42.
8. Lopes-Novoa J.M., Nieto M.A. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer prognosis / J.M. Lopes-Novoa, M.A.Nieto // EMBO Mol. Med. - 2009. - № 1. - P. 303-314.
9. Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease: old views and new perspectives / M.A.Nieto // Int. J. Dev. Biol. - 2008. - Vol. 52/- P.1-7.
10. Prognosis, treatment and outcome of childhood mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis / J. C. Cansick, R. Lennon, C. L. Cummins George [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2004. - Vol. 19. - P. 2769-2777.
11. Roberts I.S.D. Beyond diagnosis stage and grade in inflammatory renal disease / I.S.D. Roberts, P.N. Furness, H.T. Cook // Curr. Diagn. Pathol. - 2004. - Vol. 10. - P.22-35.
12. Striker G. The renal biopsy: Major problem in pathology / G Striker., L.J Striker., D'Agati V- 3-d ed. - Philadelphia; London: W.B. Saunders co., 1997. - 306 p.
13. Strutz F. M. EMT and proteinuria as progression factors / F. M. Strutz // Kidney Int. - 2009. - Vol. 75. - P. 475-481.
14. Walker P.D. Renal biopsy / P.D. Walker // Arch. Pathol. Lab. Med. - 2009. - Vol.133. - P. 181-188.