

УДК:616.611-002.151-078.73-091.8

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ПОРТРЕТ ПЕРВИННОГО ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ

М. Д. Іванова*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*

Об'єктивізація результатів нефробиопсії, зокрема тубулоінтерстиціального компонента первинного проліферативного гломерулонефриту, лишається актуальною проблемою.

На підставі аналізу результатів 122 нефробиопсій ГН із наявним ТИК, характеристики результатів імуногістохімічних досліджень та кореляційного зіставлення з клініко-лабораторними даними було розроблено кореляційний портрет гломерулонефриту із інтерстиціальним ураженням. Розробка кореляційного портрету стала пріоритетною розробкою, що демонструє можливості інформаційних технологій для ланки практично охорони здоров'я.

Ключові слова: кореляційний портрет, первинний проліферативний гломерулонефрит, тубуло-інтерстиціальний компонент, патоморфологічна характеристика гломерулонефриту.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ ПОРТРЕТ ПЕРВИЧНОГО ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

М. Д. Іванова*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*

Объективизация результатов нефробиопсии, в частности тубулоинтерстициального компонента первичного пролиферативного гломерулонефрита, остается актуальной проблемой.

На основе анализа результатов 122 нефробиопсий ГН с ТИК, характеристики результатов иммуногистохимических исследований и корреляционного сопоставления с клинико-лабораторными данными был разработан корреляционный портрет гломерулонефрита с тубулоинтерстициальным поражением. Разработка корреляционного портрета стала приоритетной разработкой, демонстрирующей возможности информационных технологий для системы практического здравоохранения.

Ключевые слова: корреляционный портрет, первичный пролиферативный гломерулонефрит, тубуло-интерстициальный компонент, патоморфологическая характеристика гломерулонефрита.

CROSS-CORRELATION PORTRAIT OF PRIMARY PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

М. D. Ivanova*National Medical University named by O. Bogomolets*

Evidence based results of kidney biopsy, in particular tubular interstitial component of primary proliferative glomerulonephritis, remains actual in modern nephrology.

On the basis of the results 122 kidney biopsy patients with glomerulonephritis and tubular interstitial component, results of immunohistochemical data and correlation comparison to the clinical and laboratory tests the correlation portrait of glomerulonephritis with tubular interstitial damage has been developed. Working out of a correlation portrait became the priority in showing the possibility of information technology for practical medicine.

Key words: cross-correlation portrait, primary proliferative glomerulonephritis, tubular interstitial component, pathomorphology of glomerulonephritis.

Вступ. Проблема об'єктивізації морфологічних даних лишається актуальною протягом багатьох десятиліть [1]. Кількісна оцінка описання патоморфологічних досліджень та морфометрія в нефрології лише частково вирішувала питання стандартизації

діагностичних процедур [2]. Застосування імуногістохімічних методик в дослідженні нефробиоптатів значно розширило як специфічність морфологічних даних, так і можливості для застосування медичної інформатики в патоморфологічних дослідженнях [3,

© М. Д. Іванова

4]. Встановлення кореляцій між морфологічними ознаками, імуногістохімічними характеристиками та клініко-лабораторними даними значно підвищило інформативність результатів нефробиопсій [5]. Разом з тим, більш складні морфологічні характеристики, наприклад, наявність супутнього тубуло-інтерстиціального компонента (ТІК) при первинному гломерулонефриті (ГН), залишаються практично не описаними за допомогою інформаційних технологій.

При вивченні розглянутої проблеми нами було запропоновано використати методіку побудови «кореляційного портрета» при тубуло-інтерстиціальному ураженні первинного ГН [6]. Накопичення даних, очевидно, дозволяє створювати базу для об'єктивного визначення інформативності результатів нефробиопсій. Таким чином, вивчення значення тубуло-інтерстиціальних змін для морфологічної діагностики та прогнозу різних форм первинного ГН на підставі інформаційних технологій слід вважати актуальним.

Мета дослідження. Провести клініко-морфологічні кореляції та визначити патоморфологічні особливості тубуло-інтерстиціального апарату при сприятливому та прогресуючому перебігу первинних ППГН.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження стали біоптати нирок 122 хворих на ППГН із супутнім тубулоінтерстиціальним ураженням: 55 із мезангіо-проліферативним (МППГН) та 67 пацієнтів із мезангіокапілярним ГН (МКГН). Для характеристики нефробиоптатів були використані загальноморфологічні

методи дослідження: забарвлення гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізон, Конго-ротом; гістохімічні методи – PAS-реакція, імпрегнація зрізів сріблом за Джонсом-Моурі, забарвлення за методом РТАН – Phosphotungstic Acid-Hematoxilin (Маллорі з модифікацією); імуногістохімічні – моноклональні та поліклональні антитіла до IgA, IgG и IgM, фракцій компонента С3, С1q, цитокератину С18, загальних цитокератинів АЕ1/АЕ3, CD-3, CD-20, CD-45, CD68, α -гладеньком'язового актину (α -SMA), віментину, десміну; загальноклінічні та лабораторні дослідження – артеріальний тиск, добові втрати білка з сечею, рівні еритроцитів крові та гемоглобіну, плазмові значення креатиніну та сечовини, рівні клубочкової фільтрації; статистичні методи згідно з положеннями доказової медицини та клінічної епідеміології (кореляційний аналіз) та математичного моделювання. В якості інформаційних характеристик процесу використовували методологію «кореляційних портретів». Розрахунки здійснювали із залученням ліцензійних пакетів статистичного аналізу – «Statistica 6.0» (StatSoft) і «MedStat» (Альфа) Windows 7.

Слід зазначити, що за морфологічними даними всі відібрані пацієнти мали ТІК, проте клінічно наявність ТІК була документована лише у 56 % хворих на ГН, з них 42 % (28 пацієнтів) з МППГН і 78 % (43 хворих) з МКГН. Таким чином, морфологічні ознаки ТІК передували розвитку відповідної клінічної картини.

За результатами нефробиопсії стало можливим виділити виразність ТІК (табл. 1).

Таблиця 1. Виразність тубулоінтерстиціального компонента за результатами нефробиопсії

Морфологічний тип ГН з ТІК	Виразність ТІК (кількість пацієнтів, абс. значення)			Всього пацієнтів (абс. значення)
	слабкий	помірний	виразний	
МППГН	31	27	9	67
МКГН	6	36	13	55
χ^2	16,23	7,30	1,49	
P	$\leq 0,01$	$\leq 0,05$	$> 0,05$	

Для клінічної характеристики гломерулярного ураження при первинному ППГН було обрано 2 групи параметрів: а) ті, що характеризують активність (гостроту) ГН, б) ті, що характеризують «хронічність» ГН. Доцільність такого розподілення обумовлена необхідністю оцінки ефективності лікування ГН та визначення його прогнозу.

Результати та їх обговорення. Клінічна характеристика гломерулярного ураження нирок наведена в таблицях 2, 3.

Як впливає з таблиці 2, показники активності гломерулярного ураження при ГН мали достовірні відмінності ($P \leq 0,05$) в залежності від морфологічно-

го субстрату ГН за трьома характеристиками, а саме: наявністю еритроцитурії, рівнем протеїнурії, меншим за 1 г/л та вище 2,5 г/л і наявністю набряків. Еритроцитурія, як і масивна протеїнурія та набряки, частіше зустрічалась при МКГН. Артеріальний тиск значуще не відрізнявся в залежності від морфологічного субстрату проліферативного ГН, але тенденція до збільшення АТ, як систолічного, так і діастолічного, при МКГН прослідковується досить чітко.

Оцінка параметрів за ознакою «чутливість» в групах, що демонстрували достовірні відмінності, показала їй дуже високу прогностичну значимість в диференціації клініко-лабораторних проявів МППГН та

Таблиця 2. Характеристика клінічних показників активності гломерулярного ураження у пацієнтів з МПГН та МКГН

Показники		МПГН (n=67)		МКГН (n=55)		χ^2	P (між групами МПГН та МКГН)
		абс.	%	абс.	%		
Протеїнурія	Мінімальна (≤ 1 г/л)	28	42	7	12	11,1	$P \leq 0,01$
Чутливість ознаки «мінімальна протеїнурія»		0,42		0,12		4,0	$P \leq 0,01$
Протеїнурія	помірна (1-2,5 г/л)	28	42	17	30	1,1	н/д
	Значна ($\geq 2,5$ г/л)	11	16	31	58	5,0	$P \leq 0,01$
Чутливість ознаки «значна протеїнурія»		0,16		0,56		33,0	$P \leq 0,01$
Еритроцитурія	відсутня	15	22	1	2	9,5	$P \leq 0,05$
Чутливість ознаки «еритроцитурія»		0,8		1,0		3,7	$P \leq 0,01$
Систолічний АТ (мм рт.ст.)	≥ 140	45	67	46	84	3,5	н/д
Діастолічний АТ (мм рт.ст.)	≥ 90	34	51	38	69	3,5	н/д
Набряки	Присутні	35	52	53	96	27,1	$P \leq 0,01$
Чутливість ознаки «набряки»		0,5		1,0		6,6	$P \leq 0,01$

Примітка. Н/д – не достовірні відмінності; для чутливості ознаки розраховано критичні значення t (показник Стьюдента).

Таблиця 3. Характеристика клінічних показників хронічності гломерулярного ураження у пацієнтів з МПГН та МКГН

Показники		МПГН (n=67)		МКГН (n=55)		χ^2	P (між групами МПГН та МКГН)
		абс.	%	абс.	%		
Рівень ШКФ (мл/хв) ≥ 90		9	13	3	5	1,4	н/д
Рівень ШКФ (мл/хв) 60-89		42	63	22	40	5,4	$P \leq 0,05$
Чутливість ознаки «ШКФ 60-89»		0,6		0,4		2,6	$P \leq 0,01$
Рівень ШКФ (мл/хв) 30-59		14	21	23	42	5,0	$P \leq 0,05$
Чутливість ознаки «ШКФ 30-59»		0,2		0,4		2,7	$P \leq 0,01$
Рівень ШКФ (мл/хв) 15-29		2	3	6	11	1,94	н/д
Рівень ШКФ (мл/хв) < 15		0	0	1	2	0	н/д

Примітка. Н/д – недостовірні відмінності; для чутливості ознаки розраховано критичні значення t (показник Стьюдента).

МКГН. Слід відзначити, чим більш вираженими були клінічні прояви ППГН, тим вища чутливість притаманна МКГН. Проте у всіх випадках документована статистично достовірна різниця ($P \leq 0,01$) між показниками чутливості при МПГН та МКГН.

В таблиці 3 наведена характеристика клінічних показників при хронічних проявах первинного проліферативного ГН (ППГН).

Як впливає з таблиці 3, для показника хронічності ППГН мала достовірні відмінності ($P \leq 0,05$), ШКФ спостерігали в діапазоні 89–30 мл/хв, тобто в тих її значеннях, що мають потенційну спроможність для відновлення функції. Цей факт є надзвичайно важливим для обґрунтування індивідуалізації терапії ГН.

Показник «чутливість» мав достовірні відмінності ($P \leq 0,01$) в групах ШКФ 60–89 та ШКФ 30–59. Проте

чутливість була вищою для МПГН в першій групі і для МКГН, відповідно, другій. Така залежність цілком зрозуміла, адже при МКГН спостерігаються більш виражені ураження гломерул та зниження функції клубочкової фільтрації.

Аналіз пар загальних параметрів «активні» зміни гломерул – активність ППГН та «хронічні» зміни гломерул – хронічний ППГН продемонстрував позитивні кореляції 0,76 та 0,79 ($P \leq 0,01$) відповідно. Достовірні відмінності документовано для МПГН та МКГН ($P \leq 0,01$) для «активних» змін в парах значна протеїнурія – дифузна проліферація ($r=0,55$, $p \leq 0,01$), значна протеїнурія – інфільтрація ПЯЛ ($r=0,58$, $p \leq 0,01$); присутність набряків – наявність екстракапілярного компонента (клітинні півмісяці, ексудат, фібрин) – ($r=0,48$, $p \leq 0,01$). Для «хронічних» змін зниження ШКФ мен-

ше 30 мл/хв – наявність гломерулосклерозу ($r=0,79$, $p \leq 0,01$). Інші показники не мали достовірних відмінностей при кореляційному аналізі.

МПГН достовірно ($P \leq 0,01$) частіше виявляли слабку виразність ТІК, тоді як помірний ступінь ураження тубуло-інтерстиціального апарату і судин ($P \leq 0,05$) був більш характерний для МКГН.

Наявність ТІК клінічно характеризувалась появою циліндрурії, абактеріальної лейкоцитурії, що відобра-

жали активність процесу, та зниженням питомої ваги, що відображала розвиток ХХН-ХНН (табл. 4, 5).

З таблиці 4 випливає, що при активності ТІК за наявності лейкоцитурії і бактеріурії спостерігали достовірну відміну ($P \leq 0,05-0,01$) у пацієнтів із МПГН та МКГН. При цьому чутливість цього тесту набагато вища для МКГН.

В таблиці 5 наведені дані «хронічності» тубулоінтерстиціальних змін при ППГН.

Таблиця 4. Характеристика клінічних показників «активності» тубулярного ураження у пацієнтів з МПГН та МКГН

Показники	МПГН (n=67)		МКГН (n=55)		χ^2	P (між групами МПГН та МКГН)
	абс.	%	абс.	%		
Циліндрурія	55	82	55	100	9,0	$P < 0,05$
Чутливість ознаки «циліндрурія»	0,82		1,0		3,8	$P \leq 0,01$
Мононуклеарна лейкоцитурія	43	64	50	91	12,6	$P < 0,01$
Чутливість ознаки «мононуклеарна лейкоцитурія»	0,6		0,9		3,8	$P < 0,01$

Примітка. Для чутливості ознаки розраховано критичні значення t (показник Стьюдента).

Таблиця 5. Характеристика клінічних показників «хронічного» тубулярного ураження у пацієнтів з МПГН та МКГН

Показники		МПГН (n=67)		МКГН (n=55)		χ^2	P (між групами МПГН та МКГН)
		абс.	%	абс.	%		
Питома вага	<1018	25	37	40	73	13,8	$P \leq 0,01$
Чутливість ознаки «питома вага»		0,4		0,7		4,3	$P \leq 0,01$

Примітка. Для чутливості ознаки розраховано критичні значення t (показник Стьюдента).

«Хронічні» прояви ППГН з ТІК супроводжувались зниженням питомої ваги ($P \leq 0,01$), що суттєво впливало на рівень ШКФ. Чутливість ознаки була достовірно вищою ($P \leq 0,01$) при МКГН, що віддзеркалює прогностичну значущість цього показника в прогресуванні ГН.

Кореляційний аналіз «активних» і «хронічних» проявів ТІК продемонстрував цілу низку вагомих зв'язків. На їх підставі був розроблений кореляційний портрет (рис. 1 [6]), що поєднує ступінь виразності експресії IgG, фракції комплемента С3 в інтенсивно ушкодженому тубулярному епітелії проксимальних канальців, кількість α -гладеньком'язового актину, наявність десміну та віментину. Можна очікувати зміни цієї кореляційної плеяди на тлі ефективної терапії за рахунок зменшення кількості α -гладеньком'язового актину.

Нами встановлено, що інтерстиційний набряк негативно корелював з рівнем ШКФ ($r=-0,41$, $p < 0,005$); інтерстиційний інфільтрат виявив аналогічний рівень кореляції з ШКФ ($r=-0,62$, $p < 0,001$), а загальна «ак-



Рис. 1. Кореляційний портрет ППГН.

тивність» корелювала зі зниженням питомої ваги ($r=0,53$, $p<0,001$), наявністю лейкоцитурії ($r=0,57$, $p<0,001$), наявністю протеїнурії понад 1г/добу ($r=0,48$, $p<0,05$), зниженням швидкості клубочкової фільтрації менше 89 мл/хв ($r=-0,69$, $p<0,001$).

Цифри склеротичних та фібротичних змін також показали сильну кореляцію з функцією нирки. Інтерстиційний фіброз негативно корелював з рівнем ШКФ ($r=-0,59$, $p<0,01$); тубулярна атрофія корелювала з рівнем питомої ваги сечі ($r=0,41$, $p<0,05$) і наступним чином з ШКФ ($r=-0,57$, $p<0,01$); судинний гіаліноз/фіброз також мав кореляцію з рівнем питомої ваги ($r=0,42$, $p<0,01$) та ШКФ ($r=-0,59$, $p<0,01$); нарешті «хронічні» зміни тубуло-інтерстиціального апарату показали кореляцію з рівнем протеїнурії понад 2,5 г/л ($r=0,5$, $p<0,01$) та ШКФ ($r=-0,65$, $p<0,01$).

Протеїнурія корелювала лише з судинним гіалінозом/фіброзом і це була негативна статистично значима кореляція ($r=-0,44$, $p<0,005$). Інші клінічні параметри (АД, рівень гемоглобіну крові, еритроцитурія тощо), що вивчалися протягом дослідження, не показали кореляції з гістологічними даними.

Депозиція Ig G в стромі проміж каналців, ТБМ та зонах склерозу позитивно корелювала із зниженням питомої ваги сечі ($r=0,54$, $p<0,001$) та ШКФ ($r=-0,46$, $p<0,005$). Депозиція Ig M в епітелії каналців, ділянках клітинних інфільтратів позитивно корелювала із «активними» змінами та рівнем протеїнурії понад 1 г/л ($r=0,56$, $p<0,005$), проте депозиція IgA не виявила суттєвих кореляційних зв'язків із клінічними ознаками активності і хронічності ППГН.

Депозиція фракції комплемента C3 в стромі поміж каналцями позитивно корелювала з наявністю лейкоцитурії ($r=0,34$, $p<0,005$), а в ділянках склерозу – негативно із рівнем зниження питомої ваги сечі ($r=-0,45$, $p<0,005$). Депозиція фракції комплемента C1q в епітелії каналців і стромі поміж каналців виявила позитивну кореляцію із циліндрурією ($r=0,32$, $p<0,005$).

Нами встановлено позитивний кореляційний зв'язок між наявністю CD3 і виразністю ТК за рівнем протеїнурії, лейкоцитурії та зниженням питомої ваги ($r=0,46$, $p<0,05$), CD20 та хронічністю змін і зниженням питомої ваги сечі ($r=-0,37$, $p<0,05$) та CD68 і активністю інтерстиціальних змін та зниженням ШКФ ($r=-0,34$, $p<0,05$).

Позитивна кореляція була знайдена з інтерстиційним інфільтратом ($r=0,40$, $p<0,05$) і зниженням питомої ваги сечі ($r=0,35$, $p<0,05$), але не було знайдено кореляції з інтерстиційним набряком, що нашло своє відображення в літературі [7].

Стосовно склеротичних/фібротичних змін, α -гладеньком'язовий актин корелював з хронічністю

($r=0,35$, $p<0,05$) і також була знайдена більш слабка кореляція (статистично не значима) з рівнем ІФ ($r=0,3$, $p<0,1$), каналцевою атрофією ($r=0,27$, $p<0,1$), та ураженням судин ($r=0,28$, $p<0,1$).

Також α -гладеньком'язовий актин продемонстрував кореляцію з ознаками «хронічності» ТК ($r=0,56$, $p<0,005$). Проте не було кореляції α -гладеньком'язового актину з будь-яким клініко-біологічним параметром (рівні АД, протеїнурія, сироватковий креатинін, ШКФ), що передбачали інші автори [8].

Рівні інтерстиційного віментину корелювали здебільшого зі склеротичними/фібротичними змінами на рівні інтерстицію, такими як: ІФ ($r=0,45$, $p<0,005$), атрофія каналців ($r=0,31$, $p<0,05$), гіаліноз/фіброз судин ($r=0,3$, $p<0,05$), і загальними ознаками хронічності ($r=0,4$, $p<0,01$).

Відносно запальних змін, була знайдена кореляція інтерстиційного інфільтрату ($r=0,43$, $p<0,005$) але достовірних кореляцій з іншими запальними змінами (наприклад інтерстиційний набряк або загальні ознаки хронічності) знайдено не було.

Була виявлена позитивна кореляція виразності віментину в епітеліальних тубулярних клітинах ($r=0,35$, $p<0,05$). Слід також зазначити, що на рівні клітин каналців сильнішою є кореляція для проксимальних каналців ($r=0,38$, $p<0,01$), ніж для дистальних ($r=0,26$, $p<0,1$).

Негативною була кореляція між рівнем віментину в інтерстиції та рівнем ШКФ ($r=-0,38$, $p<0,01$). Кореляції з протеїнурією були статистично не значущими ($r=-0,29$, $p<0,1$). Також була наявна сильна позитивна кореляція між локалізацією віментину та α -гладеньком'язового актину в інтерстиції ($r=0,65$, $p<0,001$).

Отже, були встановлені деякі статистичні кореляції між інтерстиційними гістологічними елементами хронічності та активності, ІГХ-маркерами та деякими клінічними ознаками, особливо тими, що характеризують функцію нирки [9].

Одним з досліджених був маркер інтерстиційних міофібробластів, α -гладеньком'язовий актин, який мав позитивну кореляцію із інтерстиційним інфільтратом, ІФ, атрофією каналців та судинними змінами. Ця знахідка свідчить на користь тези, що міофібробласти грають важливу роль у розвитку ІФ [1, 5]. У наших пацієнтів інтерстиційне забарвлення віментином мало негативну кореляцію з ШКФ, що також можна асоціювати з показником тяжкості захворювання [3, 6].

Висновки. 1. При МПГН достовірно ($P\leq 0,01$) частіше виявлено слабку виразність ТК, тоді як помірний ступінь ураження тубуло-інтерстиціального апарату і судин ($P\leq 0,05$) був більш характерний для

МКГН, інтерстиційний набряк негативно корелював з рівнем ШКФ ($r=-0,41$, $p<0,005$); інтерстиційний інфільтрат виявив аналогічний рівень кореляції з ШКФ ($r=-0,62$, $p<0,01$), а загальна «активність» корелювала зі зниженням питомої ваги ($r=-0,53$, $p<0,01$), наявністю лейкоцитурії ($r=0,57$, $p<0,01$), наявністю протеїнурії понад 1г/добу ($r=0,48$, $p<0,05$), зниженням швидкості клубочкової фільтрації менше 75 мл/хв ($r=-0,69$, $p<0,01$).

2. Напівкількісні характеристики склеротичних та фібротичних змін демонструють сильну кореляцію з функцією нирки, а саме ШКФ та зниженням питомої ваги сечі, проте «хронічні» зміни тубуло-інтерстиціального апарату показали кореляцію з рівнем протеїнурії понад 2,5 г/л ($r=0,5$, $p<0,01$) та ШКФ ($r=-0,65$, $p<0,01$).

3. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між CD20 та хронічністю змін і зниженням питомої

ваги сечі ($r=-0,37$, $p<0,05$) та CD68 і активністю інтерстиціальних змін та зниженням ШКФ ($r=-0,34$, $p<0,05$), α -гладеньком'язовий актин – з хронічністю ($r=0,35$, $p<0,05$), віментин з α -гладеньком'язовим актином в інтерстиції ($r=0,65$, $p<0,01$).

4. «Активні» тубулоінтерстиціальні зміни при ППГН корелювали із зниженням питомої ваги сечі ($r=-0,53$, $p<0,01$), наявністю лейкоцитурії ($r=0,57$, $p<0,01$), наявністю протеїнурії понад 1г/добу ($r=0,48$, $p<0,05$), зниженням швидкості клубочкової фільтрації менше 89 мл/хв ($r=-0,69$, $p<0,01$); «хронічні» тубулоінтерстиціальні зміни при ППГН показали кореляцію з рівнем протеїнурії понад 2,5 г/л ($r=0,5$, $p<0,01$) та ШКФ менше 60 мл/хв ($r=-0,65$, $p<0,01$).

5. Встановлені кореляційні зв'язки дозволили повно охарактеризувати запропонований кореляційний портрет ТІК при ППГН.

Література

1. Руководство по нефрологии / под ред. А. И. Дядька, Е. А. Дядьк. – К. : Четверта хвиля, 2011. – 600 с.
2. Beck L. Glomerular and tubulointerstitial diseases / L. Beck, D. Salant // Prim. Care Office Pract. – 2008. – Vol. 35. – P. 264-296.
3. Kowalewska J. Recent advance in glomerulonephritis / J. Kowalewska, D. Smith, E. Alpers // Cur. Diagn. Pathol. – 2007. – Vol. 13. – P. 32-42.
4. Можливості застосування сучасних методів морфологічної діагностики прижиттєвого дослідження нирок хворих на різні форми гломерулонефриту / О. О. Дядик, І. В. Василенко, Т. В. Шатохіна [та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2009. – 1 (10) – С. 45-48.
5. Strutz F. M. EMT and proteinuria as progression factors / F. M. Strutz // Kidney Int. – 2009. – Vol. 75. – P. 475-481.
6. Дядик О. О. Інформаційні характеристики морфогенезу мезангіокапілярного гломерулонефриту на підставі гістологічного та імуногістохімічного дослідження ниркових біоптатів / О. О. Дядик, М. Д. Іванова, О. В. Хмара // Медична інформатика та інженерія. – 2010. – № 3. – С. 48-53.
7. 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.1-4.
8. Walker P. D. Renal biopsy / P. D. Walker // Arch. Pathol. Lab. Med. - 2009. - Vol. 133. - P.181-188.
9. Дядик О. О. Зв'язок тубулоінтерстиціальних та судинних змін із перебігом захворювання при первинних мезангіопроліферативних гломерулонефритах / О. О. Дядик, М. Д. Іванова // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2009. – № 25. – С. 97-101.