

**ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ VIMENTIN КАК МАРКЕРА
ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ТУБУЛЯРНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПОЧКИ-, У
БОЛЬНЫХ С IgA-НЕФРОПАТИЕЙ**

Сиповский В. Г., Сиповская Е.Б.

*ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Российская
Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, sipovski@mail.ru*

*ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул.
Аккуратова, д. 2*

Резюме

Целью настоящей работы было исследование дедифференцировки (ДД)/ эпителиально-мезенхимальной транзиции (ЕМТ) эпителия канальцев почки при фибропластических процессах в тубулоинтерстиции почек у пациентов с IgA-нефропатией, а также анализ их возможных взаимосвязей. Для патогистологического исследования препараты окрашивались стандартными окрасками. Изменения анализировались количественно и полуколичественно. Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием моноклональных антител к SMA и Vimentin (Dako). Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 8.0 for Windows) методами параметрической и непараметрической статистики. Результаты исследования патоморфологических параметров фиброза в группе больных с IgA-нефропатией характеризовались их нарастанием

у больных с 3 по 5 гр., по сравнению с другими. Анализ количества миофибробластов в тубулоинтерстиции (SMA"позитивные"), тубулярного эпителия с признаками ДД /ЕМТ(Vimentin "позитивные"), относительный объем тубулярного эпителия и стромы существенных различий между исследованными группами не выявил. Хотя тенденция к увеличению данных параметров к 5 группе наблюдалась. Корреляционный анализ больных при IgA-нефропатией выявил достоверные связи между Vimentin "позитивными" клетками эпителия и уровнем мочевины ($r=-0,52$) в подгруппе №3, а так же с количеством SMA "позитивных" клеток в тубулоинтерстиции общей группы. Полученные данные на наш взгляд, свидетельствует, что процесс ДД/ЕМТ эпителия канальцев почки при IgA-нефропатии имеет место быть и сопровождается повышенной активностью склеротических процессов в ТИН, профибротических маркеров

(миофибробластов), а так же изменениями некоторых клинико-лабораторных показателей дисфункции почек (уровень суточной потери белка и мочевины).

Ключевые слова: IgA-нефропатия, тубулоинтерстиций, Vimentin, SMA, фиброз.

**IMMUNOMORPHOLOGICAL ANALYSIS VIMENTIN AS A MARKER OF
DEDIFFERENTIATION TUBULAR EPITHELIUM OF KIDNEY IN PATIENTS WITH
IGA-NEPHROPATHY.**

Sipovskii V.G., Sipovskaya E.B.

*FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 197022 Russian Federation, Sankt-Petersburg, lev
Tolstoy str. bld 6-8, sipovski@mail.ru*

*FSBI «SMRC V.A. Alamazova» MOH Russia, 197341, Russian Federation, Sankt-Petersburg,
Acuratova str., bld. 2*

Abstract

The aim of this work was to study DD (dedifferentiation) / EMT (epithelial mesenchymal transition) of renal tubular epithelium in patients with IgA- nephropathy with tubulointerstitial fibrosis, as well as an analysis of their interconnections. For histopathological studies, preparations were stained with standard stains. Changes were analyzed semi-quantitatively. Immunohistochemical studies were performed using monoclonal antibodies to SMA and Vimentin (Dako). Statistical processing was carried out by using standard software packages for applied statistical analysis (Statistica 8.0 for Windows) using parametric and nonparametric statistics.

The results of a quantitative and semi-quantitative study of pathomorphological parameters of fibrosis in the group of patients with IgA- nephropathy were characterized by their increase in the patients of №3 to № 5 gr., compared to others. Analysis the number myofibroblasts in tubulointerstitium (SMA “positive”), tubular epithelium with signs of DD/EMT (Vimentin “positive”), the relative volume of tubular epithelium and stromal area did not reveal significant differences between the groups. Although in the group №5 the tendency to increasing was observed. A correlation analysis of patients with IgA-nephropathy revealed a connection between the quantity of Vimentin “positive” epithelial cells and the urea level ($r = -0.52$) in gr. № 3, as well as the number of “SMA positive” cells in the tubulointerstitium of the general group. In our opinion, the obtained data indicates that the DD \ EMT process of the renal tubule epithelium in IgAN- nephropathy occurs and is accompanied by increased activity of sclerotic

processes in tubulointerstitium, profibrotic markers (myofibroblasts), as well as some changes of clinical and laboratory indicators renal dysfunction (24- hours proteinuria and urea)..

Key words: IgA- nephropathy, tubulointerstitium, Vimentin, SMA, fibrosis.

Введение.

В большинстве случаев прогноз течения IgA- нефропатии характеризующейся отложениями IgA в мезангиальных областях почечных клубочков и рецидивирующей гематурией сочетающейся с незначительной степени выраженности протеинурией, считается благоприятным. Тем не менее, несколько исследований показали, что через 10 лет после возникновения IgA- нефропатии, 15-40% пациентов вступают в конечную стадию почечной недостаточности [1]. Тубулоинтерстициальный фиброз является ведущей причиной нарастающей дисфункции почек, в данных случаях [2]. Одним из существенных механизмов его развития является дедифференцировка (ДД) или эпителиально-мезенхимальная транзиция (ЕМТ) эпителия почечных канальцев [3,4]. При ДД/ЕМТ клетки эпителия канальцев изменяют свои структурные иммуноморфологические профили и начинают экспрессировать α -SMA и Vimentin, которые обычно локализуются в мезенхимальных цитопопуляциях. Трансформированные клетки частично становятся функционально близкими миофибробластам и синтезируют внеклеточный матрикс, что способствует прогрессирующему развитию почечного интерстициального фиброза [5]. Однако было проведено незначительное количество исследований, в которых изучалось бы влияние ДД/ЕМТ эпителиальных клеток почечных канальцев на прогноз IgA-нефропатии.

Цель.

Целью настоящей работы было исследование процесса ДД/ЕМТ эпителия канальцев почки при фибропластических процессах в тубулоинтерстиции (ТИН) у пациентов с IgA-нефропатией, а также анализ их возможной взаимосвязи.

Материалы и методы.

В исследуемые группы вошло 30 пациентов: IgA – нефропатией (n=30). Мужчин – 13, женщин-17 (средний возраст 34-35 лет). Больные пурпурой Шенляйн-Геноха, системной красной волчанки, HBV/HBC и др. ассоциированные гломерулонефриты не были включены.

Все пациенты имели подтвержденный морфологически диагноз, классифицированный в соответствии с ICD 10. Вся группа больных была разделена на 5

подгрупп в зависимости от степени тяжести патоморфологических изменений [6], модификация классификации Lee HS, 2005

1 гр.- *стадия минимальных изменений (1ст)*

2 гр.- *стадия мезангиально-пролиферативных изменений(2ст).*

2гр. - *стадия фокально сегментарного склероза(3ст).*

4гр. - *стадия пролиферативно-мембранозных изменений(4ст).*

5 гр.- *стадия склеротических изменений (5 ст).*

У всех пациентов были выполнены стандартные лабораторные и инструментальные исследования: систолическое артериальное давление (АД) и диастолическое АД; креатинин сыворотки крови ммоль/л; суточная потеря белка, скорость клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ (СКФ).

Для патогистологического исследования фрагменты почечной паренхимы фиксировались в 4% параформальдегиде на фосфатном буфере (рН 7,4), в течение 24 ч, при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов 3-4 мкм серийные срезы окрашивались гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, по Массону, по Джонсу, конго-красным. Анализ патогистологических изменений: очагового склероза, периваскулярного склероза, эластофиброза, склерозированных клубочков проводился полуколичественно. В зависимости от степени распространенности патологического процесса ранжировался следующим образом: 0 – <10% объема гистологического компартмента, 1- до 25% объема гистологического компартмента, 2-до 50% объема гистологического компартмента, 3- более 50% объема гистологического компартмента. Склероз клубочков анализировался как глобальный гломерулосклероз и сегментарный гломерулосклероз и определялся как % склерозированных клубочков от общего числа клубочков в исследованных срезах (рисунок 1 а,б,в,г,д).

При необходимости определялось среднее значение критерия (М) и ошибка средней (m) в группе. Количественное определение относительного объема тубулярного эпителия и соединительной ткани тубулоинтерстиция определялась посредством 100 точечной сетки Вейбеля в 10 не перекрещивающихся полях зрения при увеличении объектива 20 у каждого из исследованных пациентов.

Иммуногистохимическое исследование проводились на парафиновых срезах толщиной 4 мкм. Моноклональные антитела α-SMA (Dako, клон 1A4 Дания), Vimentin (Dako, клон V9 Дания) были применены в качестве иммуноморфологических молекулярных маркеров ДД/ЕМТ и склероза ТИН. Полимерную систему детекции EnVision (DAKO, Дания) использовали для визуализации вышеозначенных молекулярных эпитопов. Изучение патоморфологических изменений

проводилось в светоптическом микроскопе Carl Zeiss Imager Z 2 (Германия). Для оценки активности миофибробластов проводился подсчет SMA⁺ «позитивных» клеток в 20 не перекрывающихся полях зрения при увеличении объектива 40 в ТИН. Vimentin «позитивных» анализировался в эпителии канальцев коры почечной паренхимы, в 20 не перекрывающихся полях зрения при увеличении объектива 40.

Подсчитывалось количество канальцев с положительным продуктом реакции в каждом поле зрения. Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 8.0 for Windows). Использовались стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Данные в таблицах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения в случаях правильного распределения, медианы и межквартильного размаха - при неправильном. Для сравнительного анализа между группами использовали тесты Kruskal-Wallis и Mann-Whitney U Test при $p < 0,05$, соответственно корреляционный анализ посредством Spearman Rank order Correlations с вычислением коэффициента «R» при $p < 0,05$.

Результаты.

Основные демографические и лабораторные характеристики показатели представлены в Таблице №1.

Таблица 1. Результаты основных клинических параметров в группах больных IgA-нефропатией ($p < 0,05$).

Показатель (n=%)	Гр.№1 (2= 7%)	Гр.№2. (5 =17%)	Гр.№3. (19=62%)	Гр.№4. (3=10%)	Гр.№5. (1=4%)	Различия в группах при $p < 0,05$
Пол, м/ж	0/2	2/3	13/6	1/2	0/1	
Возраст, лет	35 (24-46)	25(18-29)	30(26- 51)	32(22-59)	44(44-44)	НД
САД мм.рт.ст.	120 (120-120)	130 (120-130)	140(120-160)	140 (120-160)	150 (150-150)	НД
ДАД мм.рт.ст.	80(80-80)	80(80-80)	90 (80-100)	90 (70-90)	100 (100-100)	НД
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,082 (0,075- 0,089)	0,088 (0,073- 0,088)	0,098 (0,075-0,13)	0,152* (0,11-0,15)	0,12 (0,12-0,12)	Достоверные различия гр.№4 с гр. №1и2.
СКФ по СКД- ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	83,92 (83,92-83,92)	99,50 (77,34- 131,50)	79,00 (56,00-93,35)	40,79 (28,59- 53,00)	61,00 (61-61)	НД
Суточная потеря белка, г/сут.	0,22 (0,16- 0,29)	0,75 (0,48-1,27)	1,89 (0,9-3,4)	5,00* (1,8-11,0)	4,68 (4,68-4,68)	Достоверные различия гр.№4 с гр №1и2.

Примечание. САД-систолическое артериальное давление, ДАД-диастолическое артериальное давление, НД-статистически недостоверно. *- статистически достоверные различия

В группах больных с IgA-нефропатией преобладали мужчины - 54% от общего числа всех пациентов. Статистически достоверной разности между группами по возрасту не обнаружено, хотя в последней группе он был существенно выше чем во всех остальных. Средний возраст по всей когорте больных составил 35 ± 14 лет. Уровень сывороточного креатинина, СКФ, диастолического АД и систолического АД так же не имели достоверной различий между группами, однако динамика с 1-5 гр. в виде тенденций к увеличению показателей креатинина сыворотки крови, диастолического и систолического АД, суточной протеинурии и уменьшения СКФ были вполне очевидны (таблица 1). Показатели же суточной протеинурии и креатинина сыворотки крови в 4 гр. были достоверно выше чем в 1 и 2 группах (рисунок 1).

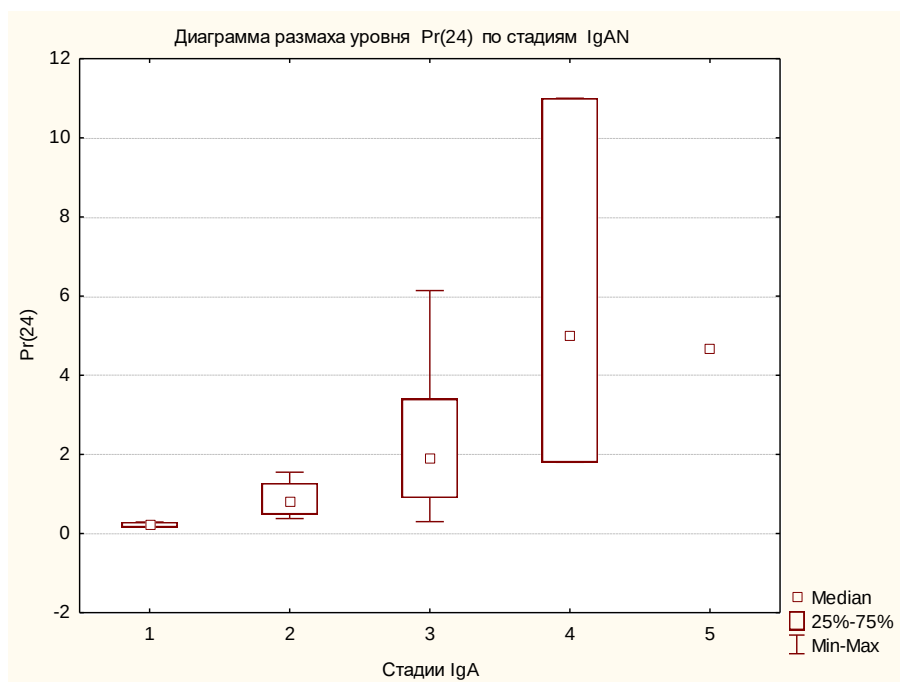


Рисунок 1.

Сравнительный анализ суточной потери белка в исследованных группах больных IgA-нефропатией. По оси абсцисс: патоморфологические стадии IgA-нефропатии. По оси ординат: Pr(24)- суточное количество белка в моче исследованных больных.

Светооптическое исследование: При светооптическом исследовании патоморфологические изменения соответствовали ранее означенным стадиям. Больные со стадией минимальных изменений -1ст. IgA-нефропатия характеризовались глобальным или сегментарным увеличением объема мезангиального матрикса (рисунок 2а). При стадии мезангиально-пролиферативных изменений-2ст. IgA нефропатия, выявлялись глобальные или сегментарные увеличения количества клеток мезангия (более 3) на один мезангиальный сегмент. При гиперклеточности мезангия с расширением мезангиального матрикса в состав инфильтратов могли входить как мезангиоциты так и лейкоциты, а сегментарная пролиферация эндотелиальных клеток могла отмечаться в просвете

капилляров, которые содержали эритроциты пенетрирующие в просвет капсулы Боумена (рисунок 2б). На *стадии фокально сегментарного склероза-3ст.*, как результат прогрессии патологического процесса в клубочках, можно увидеть наряду с уже перечисленными образование сегментарного склероза капилляров клубочка, иногда с ассоциированными с полулуниями капсулы Боумена (рисунок 2в). Формирование *пролиферативно- мембранозных изменений -4ст.* структуры клубочков (типа МБПГН) отражало прогрессию патологии. При этом светооптически документировалось появление “лобулярных” клубочков с выраженной гиперклеточностью, расширением мезангия, утолщением и местами расщеплением базальных мембран (рисунок 2г). В случаях IgA-нефропатия со *стадией склеротических изменений-5 ст.* было выявлено сегментарное и глобальное склерозирование капилляров клубочков, что являлось доминирующим патоморфологическим признаком т.е.> 50% от общего числа (рисунок 2д).

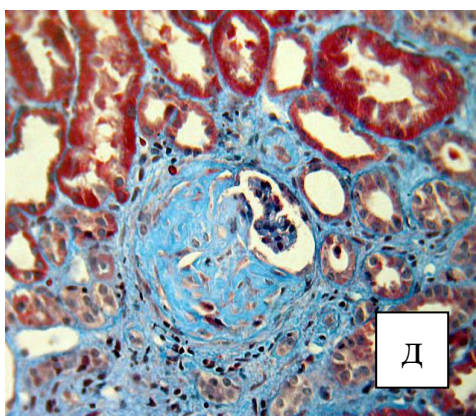
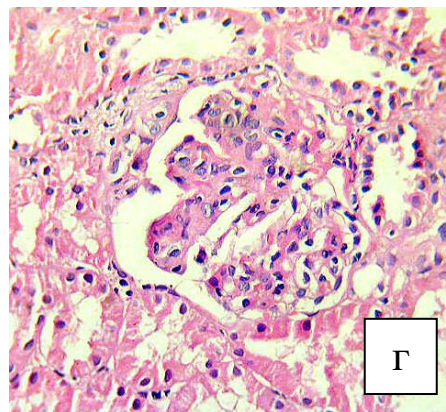
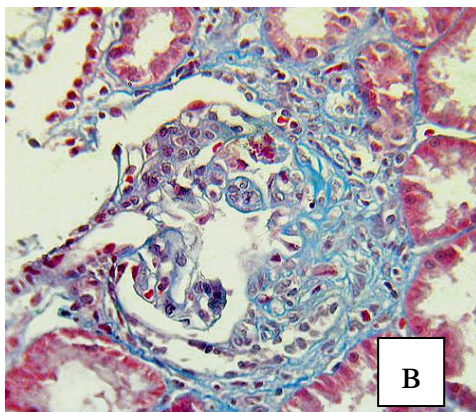
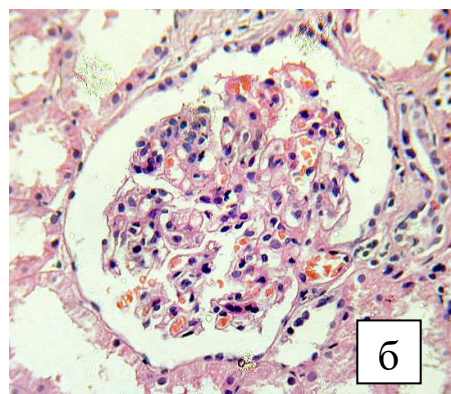
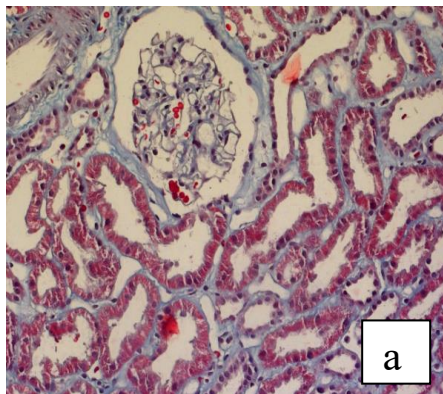


Рисунок 2.

Микрофотограммы патоморфологических изменений клубочков в 1-5 стадиях у больных с IgA-нефропатией:

а – Микрофотограмма больного К. - 1 стадия окраска, по Массону, Увеличение 40.

б – Микрофотограмма больного Л.- 2стадия, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 40.

в - Микрофотограмма больного Н.- 3стадия, окраска по Массону. Увеличение 40;

г - Микрофотограмма больного С.- 4 стадия, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 40.

д - Микрофотограмма больного П.- 5стадия, окраска по Массону. Увеличение 40.

Сравнительный анализ (таблица 2) статистических значений патоморфологических маркеров фибропластических процессов в почечной паренхиме исследованных групп достоверных различий не выявил. Между тем, если проанализировать все признаки в совокупности, то достаточно отчетливо наблюдается тенденция более существенного проявления фибротического процесса в группах № 3-5 по сравнению с гр.№1,2. В частности, это касается таких параметров как глобальный склероз клубочков, сегментарный склероз клубочков, эластофиброз артерий и очаговый склероз ТИН (таблица 2).

Таблица 2. Результаты морфометрического исследования структурных маркеров изменений фиброза по стадиям у пациентов IgA- нефропатией.

Показатель (n=%)	Гр.№1 (2= 7%)	Гр.№2. (5 =17%)	Гр.№3. (19=62%)	Гр.№4. (3=10%)	Гр.№5. (1=4%)	Различия в группах при $p<0,05$
Глобальный склероз клубочков.	0	0	0,08 (0,06-0,2)	0,4 (0,3-0,5)	0,48 (0,48-0,48)	НД
Сегментарный гломерулосклероз	0	0	0,13 (0,06-0,17)	0,2 (0,13-0,2)	0,16 (0,16-0,16)	НД
Очаговый склероз паренхимы	0	1(0-2)	1(0-2)	2(2-3)	2(2-2)	НД
Эластофиброз артерий	1 (1-0)	1 (1-0)	0 (0-2)	0(0-1)	2(2-2)	НД
Периваскулярный склероз	1(0-1)	1(0-1)	1(0-1)	0(0-1)	2(2-2)	НД
Относительный объем эпителия паренхимы (S ep)	26,9 (24,8-29)	26,8 (26-28,5)	27 (21-29,7)	24 (17-27,8)	26,8 (26,8-26,8)	НД
Относительный объем стромы паренхимы (Sck)	12,8 (4,4-1,2)	8,6 (8,5-11,2)	10,09 (7,5-2,5)	11,2 (10-15,2)	8,6 (8,6-8,6)	НД
Σ “Vimentin +”	6,47(6,0-	6,75(5,83-	5,8			НД

канальцев	6,95)	8,24)	(4,62-10,29)	7,5(4,55-9,45	9,8(9,8-9,8)	
Σ SMA+ клеток интерстиция	43,75 (26,43-61,07)	43 (15-45,69)	27,09 (21,05-29,7)	13,25 (8,5-18,0)	41,85 (41,85-41,85)	НД

Иммуногистохимически продукт реакции на α - SMA располагался в цитоплазме клеток межулярного интерстиция - миофибробластах, гладкомышечных клетках артерий и мезангиоцитах мезангиального матрикса гломерул. Частично и в незначительном количестве депозиты α - SMA располагались в основном веществе интерстиция виде низко интенсивного продукта реакции мелкогранулярного характера. В цитоплазме клеток тубулярного эпителия, так же как висцерального и париетального эпителия капсулы Боумена достоверных продуктов реакции выявлено не было.

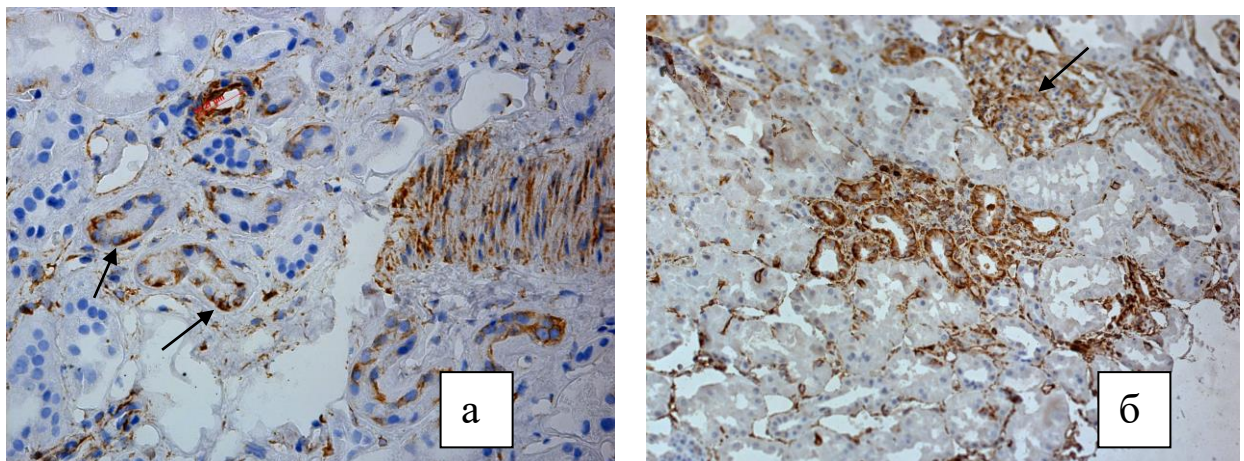


Рисунок 3.

а – Микрофотограмма больного М. Депозиты Vimentina в эпителии канальцев почки (черные стрелка) вне зон склероза паренхимы почки. Увеличение 40.

б - Микрофотограмма больного С. Продукт реакции на Vimentin в эпителии канальцев ТИН мезангии клубочков (черная стрелка) и зонах склероза. Увеличение 40.

Vimentin иммуногистохимически выявлялся как в стандартных локализациях - в мезангии клубочков, стенках сосудов интерстиция, так и в цитоплазме тубулярного эпителия. В эпителиальных клетках отмечались признаки симплификации (потеря щеточной каемки, уплощение клеток с приобретением ими кубоидной формы). Такие изменения выявлялись как в зонах склероза, так и вне них. Обычно продукт реакции располагался в базальных отделах или диффузно в цитоплазме тубулярных клеток. (рисунок 3 а, б).

Сравнительный статистический анализ соотношения количества SMA”позитивных” клеток в интерстиции и количества канальцев с

Vimentin”позитивными” клетками в исследованных группах достоверных статических различий не установил (рисунок 4).

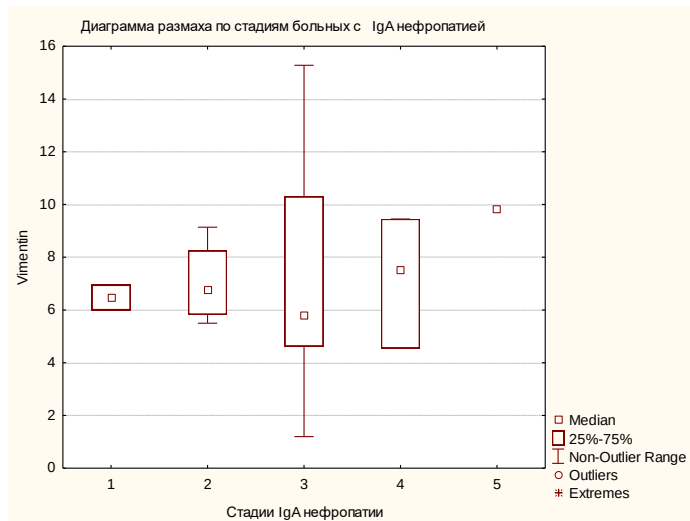


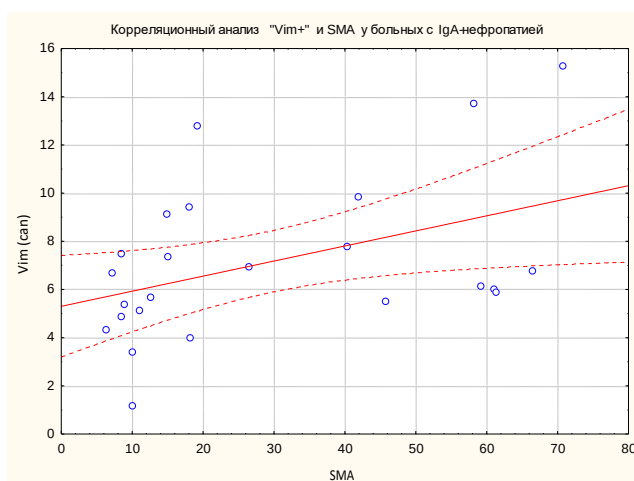
Рисунок 4.

Сравнительный анализ Vimentin “позитивных” клеток в тубулярном эпителии в группах больных с IgA- нефропатией.

По оси абсцисс: патоморфологические стадии IgA-нефропатии.

По оси ординат – количество Vimentin ”позитивных” клеток в тубулярном эпителии.

Внутригрупповой корреляционный анализ больных при IgAN выявил достоверные связи только в гр. 3 между Vimentin “позитивными” клетками эпителия и уровнем мочевины ($r=-0,52$). Общий корреляционный анализ всей группы больных документировал достоверные связи только между Vimentin “позитивными” клетками эпителия и SMA “позитивными” клетками в ТИН ($r=0,46$) (рисунок 5).



$r=0,46, p=0,05$

Рисунок 5.

Корреляционный анализ Vimentin “позитивных” клеток в тубулярном эпителии и SMA “позитивных” клеток в тубулоинтерстиции в исследованных группах больных с IgA-нефропатией. По оси абсцисс- количество Vimentin “позитивных” клеток в тубулярном эпителии. По оси ординат – количество SMA “позитивных” клеток в межтубулярном интерстиции.

Обсуждение.

IgA-нефропатия является одним из самых распространенных гломерулопатий, при которой от 20-40 % пациентов в течение 15-20 лет в результате прогрессии достигают стадии терминальной почечной недостаточности [7]. Одним из основных механизмов прогрессии недостаточности почек при IgA-нефропатии являются фибротические изменения ТИН. При этом происходит накопление экстрацеллюлярно матрикса, атрофические изменения канальцев и увеличение количества миофибробластов, которые в избыточном количестве в условиях патологического процесса синтезируют коллаген и элементы экстрацеллюлярного матрикса [8,9]. Данный процесс сопровождается сложными эндотелиально -мезанхимально-эпителиальными реакциями, контент которых до настоящего момента остается во многом неясным [10]. Одним из составных элементов этих изменений является ДД\ЕМТ [11], оценка маркеров активности которой, в частности, иммуноморфологическими методами может быть использоваться для оценки дисфункции почек [12], прогноза течения IgA-нефропатии [13]. В настоящей работе в качестве такого иммуноморфологического маркера ДД\ЕМТ мы использовали Vimentin- промежуточный микрофиламент, весом 57 кД, являющийся элементом цитоскелета клеток. В нормальных условиях данный белок не выявляется в эпителии канальцев почки. Проведенное исследование показало, что процесс ДД\ЕМТ эпителия канальцев почки при IgA-нефропатии имеет место быть, что согласуется с данными других авторов [14]. Распределив общую группу на 5 подгрупп мы проанализировали выраженность процессов ДД\ЕМТ в зависимости от тяжести патоморфологических изменений в т.ч. фибропластических процессов. Хотя полученные результаты не оказались статистически достоверными по-видимому из-за незначительности выборки ряда подгрупп, все же отчетливая тенденция к увеличению количества канальцев с признаками дедифференцировки эпителия с 1 по 5 группу наблюдалась (таблица 2). Косвенно эти изменения поддерживают данные корреляционного анализа статистически достоверной связи между SMA “позитивными” клетками (миофибробластами), высокая экспрессия которых отражает количество миофибробластов и степени активности фибротического процесса [8] (рисунок 5). Кроме патоморфологических маркеров

дисфункции почек, некоторые клинические критерии дисфункции почек (уровень мочевины) имели достоверную корреляционную взаимосвязь с процессом ДД/ЕМТ эпителия канальцев.

Выводы.

Таким образом, проведенный анализ ряда маркеров паренхимы почки документировал процесс ДД\ЕМТ эпителия канальцев почки при IgA-нефропатии и документировал его взаимосвязь с фибротическими процессами в ТИН, профибротическим маркером - α -SMA-позитивными миофибробластами, а так же некоторыми клинико-лабораторными показателями дисфункции почек (уровень мочевины).

Литература.

1. Mubarak, M. IgA nephropathy: an update on pathogenesis and classification [Text] / M. Mubarak.// J. Coll. Physicians Surg.-2011.-Vol.21.-P. 230-233.
2. Bogenschütz, O. IgA nephritis: on the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients) [Text]/O. Bogenschütz , A.Bohle A,C. Batz et al.// Am. J. Nephrol.-1990.-Vol. 10.-P: 137-147.
3. Liu, Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics [Text]/Y.Liu// Kidney Int.-2006.-Vol. 69.-P. 213-217.
4. Zeisberg, M.: The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis [Text]/ M. Zeisberg, R. Kalluri // J. Mol. Med. (Berl).-2004.-Vol. 82.-P. 175-181.
5. Hills, CE . TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and therapeutic intervention in diabetic nephropathy [Text]/ C.E. Hills, P.E. Squires //Am J Nephrol.-2010.-Vol. 31.-P.68-74.
6. Сиповский, В. Г. Современные представления о патоморфологической диагностике и классификации IgA-нефропатии [Текст] / В. Г. Сиповский // Уральский медицинский журнал. - 2015. - № 3. - С. 104-111.
7. Berger, J. Intercapillary deposits of IgA-IgG [Text]/J. Berger. , N.J. Hinglais //Urol. Nephrol. (Paris).-1968.-Vol.74.-P. 694-695 (In French).
8. Alexopoulos, E. Predictors of outcome in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis (IRPGN) [Text] / E.Alexopoulos, L. Gionanlis , E.Papayianni et al. // BMC Nephrol. - 2006.-Vol.7.-P.6.
9. Strutz, F. Renal fibroblasts and myofibroblasts in chronic kidney disease [Text] / F .Strutz F, M .Zeisberg // J. Am. Soc. Nephrol.-2006.-Vol.17.-P.2992-2998.

10. Cruz-Solbes, A.S. Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) and Endothelial to Mesenchymal Transition (EndMT): Role and Implications in Kidney Fibrosis [Text]/ A.S.Cruz-Solbes, K. Youker // Results Probl. Cell. Differ.- 2017.-Vol.60.-P.345-372.
11. Minz, R. Role of myofibroblasts and collagen type IV in patients of IgA nephropathy as markers of renal dysfunction[Text] / R .Minz, A. Bakshi, S. Chhabra et al.// Indian J. Nephrol.- 2010 -Vol.20. -№ 1.-P.34-39.
12. Rocha, L.P. Epithelial-mesenchymal transition in pediatric nephropathies[Text]/ L.P.Rocha , S.C.Xavier ,F.R. Helmo F et al.// Pathol. Res. Pract. -2016.-Vol.;212.-№12.-P.1157-1166.
13. Jinde ,K. Tubular phenotypic change in progressive tubulointerstitial fibrosis in human glomerulonephritis [Text]/ K.Jinde , D.J.Nikolic-Paterson, X.R. Huang et al.// Am. J. Kidney Dis.- 2001.-Vol.38.-№4.-P.761-769.
14. Gröne, H.J. Coexpression of keratin and vimentin in damaged and regenerating tubular epithelia of the kidney [Text]/ H.J.Gröne , K.Weber ,E. Gröne , Helmchen U et al.// Am. J. Pathol.-1987.-Vol.129.-№1.-P.1–8.