

Морфофункциональная характеристика тубулоинтерстиция у больных с IgA-нефропатией

В. Г. Сиповский^{1,2}, Р. В. Зверьков¹, А. В. Смирнов¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Сиповский Василий Георгиевич, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, научно-исследовательский институт нефрологии, ул. Л. Толстого, д. 17, Санкт-Петербург, Россия, 197000.

Тел./факс: +7(812)234-67-23.

E-mail: sipovski@mail.ru

Статья поступила в редакцию
21.12.14 и принята к печати 10.03.15.

Резюме

Целью настоящей работы было исследование состояния сосудов и стромы в тубулоинтерстиции почек у больных IgA-нефропатией. **Материалы и методы.** Оценивался коэффициент обструкции внутриорганных артерий. Были выполнены лабораторные и патоморфологические исследования, включая иммуногистохимическое на CD31. Кроме того была выполнена количественная/полуколичественная оценка патогистологических изменений: атрофии канальцев, очагового склероза, периваскулярного склероза, склерозированных клубочков, коэффициента обструкции артерий диаметром более 100 мкм. **Результаты.** Уровень сывороточного креатинина отрицательно коррелировал с коэффициентом обструкции артерий ($r = -0,83$, $p < 0,05$) и положительно — с периваскулярным склерозом ($r = 0,64$, $p < 0,05$). Количественные значения CD31 “+” перитубулярных микрососудов коррелировали с уровнем креатинина сыворотки крови ($r = 0,60$, $p < 0,05$) и коэффициентом обструкции артерий ($r = -0,75$, $p < 0,05$). **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения структуры сосудов, а соответственно и гемодинамики паренхимы почек, могут быть связаны с процессом фиброзирования тубулоинтерстиция при IgA-нефропатии.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, стромально-сосудистые маркеры, иммуногистохимия, морфометрия артерий

Для цитирования: Сиповский В. Г., Зверьков Р. В., Смирнов А. В. Морфофункциональная характеристика тубулоинтерстиция у больных с IgA-нефропатией. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):514–521. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-514-521.

Morphological and functional characteristics of tubulointerstitium in IgA-nephropathy

V. G. Sipovskiy^{1,2}, R. V. Zverkov¹, A. V. Smirnov¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

² V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vasily G. Sipovskiy,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg, Research Institute
of Nephrology, 17 L. Tolstoy street,
St Petersburg, 197000 Russia.
Tel./Fax: +7(812)234-67-23.
E-mail: sipovski@mail.ru

Received 21 December 2014;
accepted 10 March 2015.

Abstract

Objective. The aim of this study was to investigate the vessels and stroma in renal tubulointerstitium in IgA-nephropathy. **Design and methods.** The coefficient of arterial obstruction was assessed. The laboratory and pathological studies (including immunohistochemistry CD31 and quantitative/semi-quantitative assessment of pathohistopathological changes: atrophy of tubules, local sclerosis, perivascular sclerosis, sclerosed glomeruli, the coefficient of obstruction of the arteries with a diameter greater than 100 microns) were performed. **Results.** The serum creatinine level inversely correlated with the obstruction coefficient ($r = -0,83$, $p < 0,05$), and positively — with perivascular sclerosis ($r = 0,64$, $p < 0,05$). There was a statistically significant positive correlation between CD31+ and creatinine ($r = 0,60$, $p < 0,05$), and between CD31+ and arterial obstruction coefficient ($r = -0,75$, $p < 0,05$). **Conclusion.** The results suggest that the changes in the vascular structure, and therefore the hemodynamic in renal parenchyma may be responsible for fibrosis in the tubulointerstitium in IgA-nephropathy.

Key words: IgA-nephropathy, stromal and vascular markers, immunohistochemistry, arterial morphometry

For citation: Sipovskiy VG, Zverkov RV, Smirnov AV. Morphological and functional characteristics of tubulointerstitium in IgA-nephropathy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(5):514–521. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-514-521.

Введение

IgA-нефропатия является одной из наиболее распространенных форм гломерулонефритов и частой причиной терминальной почечной недостаточности. Через 20–25 лет течения заболевания появляется необходимость проведения заместительной почечной терапии у 15–40% заболевших [1, 2]. В прогрессировании хронических нефропатий, в том числе IgA-нефропатии, тубулоинтерстициальный (ТИН) фиброз имеет ведущее значение [3, 4]. Одним из механизмов прогрессии склероза ТИН является гемодинамический фактор, который большинство авторов связывают с состоянием перитубулярных капилляров [5] и практически не рассматривают при

этом состоянии более крупных сосудов, например, внутриорганных артерий разного калибра, за исключением ряда работ [6, 7].

В связи с этим **целью настоящей работы** было исследование артерий и микроциркуляторного русла тубулоинтерстиция почек при IgA-нефропатии посредством анализа клинико-морфологических маркеров, в том числе коэффициента обструкции внутриорганных артерий.

Материалы и методы

В исследуемую группу вошло 15 пациентов, из них 7 мужчин, 8 женщин, средний возраст — $31,73 \pm 11,46$ года. Больные пурпурой

Шёнляйна-Геноха, системной красной волчанкой и ассоциированные с вирусными гепатитами В и С (HBV/HBC-ассоциированные) гломерулонефриты не были включены. У всех пациентов диагноз IgA-нефропатии был подтвержден морфологически и классифицирован в соответствии с Oxford Classification 2009.

У всех пациентов были выполнены стандартные лабораторные и инструментальные исследования, в частности: артериальное давление, общий белок сыворотки крови (г/л), альбумин сыворотки крови (г/л), креатинин сыворотки крови (Сг, ммоль/л); суточная потеря белка (СутПБ, г/сут).

Для патогистологического исследования фрагменты почечной паренхимы фиксировались незамедлительно после получения пункционных образцов ткани в 4-процентном параформальдегиде на фосфатном буфере, pH 7,4, в течение 24 часов, при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов из парафиновых блоков были приготовлены серийные срезы толщиной 3–4 мкм. Препараты были окрашены гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа (PAS), по Массону, по Джонсу, по Вейгерту (Veigert) и Конго красным.

Иммунофлуоресцентное исследование (прямая иммунофлуоресценция) осуществлялась на криостатных срезах с использованием FITC-меченых антител (DAKO, Дания). Во всех биопсиях анализировалась депозиция в структурах нефрона IgA, IgM, IgG, C3c, C1q, фибриногена, каппа и лямбда легких цепей.

Для электронной микроскопии после стандартной обработки ультратонкие срезы биоптатов почек анализировались в трансмиссионном микроскопе «Jeol-7A» (Япония).

Иммуногистохимические реакции проводились на парафиновых срезах. После депарафинизации, регидратации, необходимой высокотемпературной демаскиции ингибирование эндогенной пероксидазы проводилось в 3-процентном растворе H_2O_2 на метаноле. Моноклональные антитела к CD31 (PECAM-1) — Leica — использовались в качестве иммуноморфологического маркера сосудистого компонента ТИН. Фосфатно-солевой буфер был использован как отрицательный контроль. Срезы инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Антимышиную и антикроличью полимерные системы детекции «EnVision» (DAKO, Дания) использовали для визуализации продукта реакции. В качестве визуализирующей хромогенной метки применяли диаминобензидиновую реакцию.

Изучение патоморфологических изменений проводилось в светооптическом микроскопе «Carl

Zeiss Imager Z2» (Германия) количественными и полуколичественными методиками. Анализ патогистологических изменений, в частности, атрофии канальцев, очагового склероза, периваскулярного склероза, склерозированных клубочков проводился полуколичественно. В зависимости от степени выраженности патологического процесса признак ранжировался следующим образом: 0 — отсутствие, 1 — до 25 % объема паренхимы, 2 — до 50 % объема паренхимы, 3 — более 50 % объема паренхимы. Склероз клубочков определялся как процент склерозированных клубочков от общего числа их в исследованных срезах. При необходимости определялось среднее значение критерия (M) и ошибка средней (m) в группе.

Артерии диаметром более 100 мкм анализировались посредством определения коэффициента обструкции, определяемого как отношение длины внутреннего диаметра сосуда до субэндотелиальной базальной мембраны к внешнему диаметру сосуда до внешней границы средней оболочки (рис. 1). Представленный коэффициент отражает степень сужения просвета измеряемых сосудов (чем он меньше, тем значительнее обструкция просвета).

CD31 анализировался в эндотелии микрососудов коры почечной паренхимы каждого микропрепарата для анализа плотности микроциркуляторного русла [8], в 20 неперекрывающихся полях зрения на увеличении 40 с использованием 100 точечного счета на каждое поле зрения. В иммуноморфологическом исследовании исключались из счета клубочки и артерии.

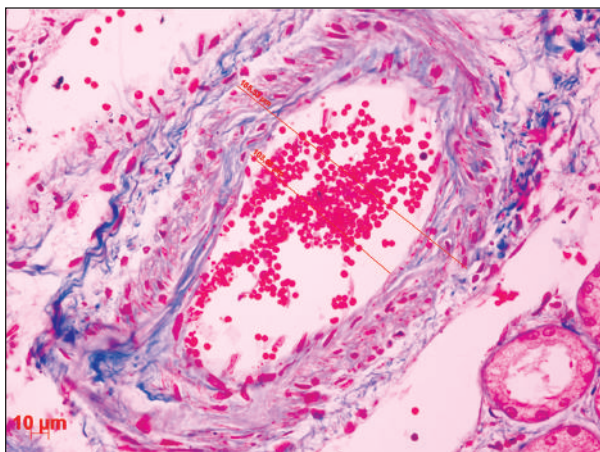
Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (STATISTICA 8.0 for Windows). Использовались стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Данные в таблицах представлены в виде среднего значения с ошибкой средней ($M \pm m$), медианы и межквартильного размаха. Корреляционный анализ осуществлялся с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена R, значимость различий и выявленных взаимосвязей определялась при $p < 0,05$.

Результаты

Основные клинико-лабораторные показатели представлены таблице 1.

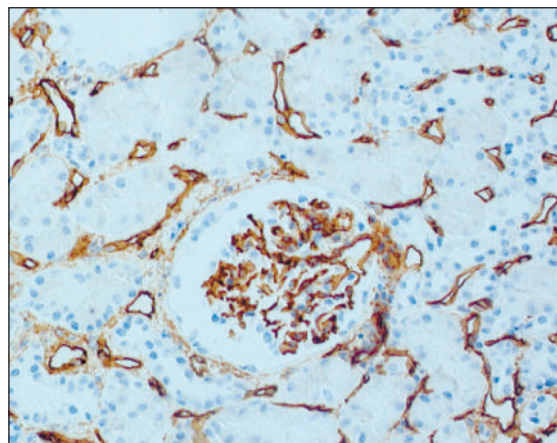
В группе больных IgA-нефропатией соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым, средний возраст составил $31,73 \pm 11,46$ года. Пятеро из 15 больных имели клинико-лабораторные признаки нефротического синдрома. При этом наличие

Рисунок 1. Методика измерения просвета внутреннего и внешнего диаметра артерии



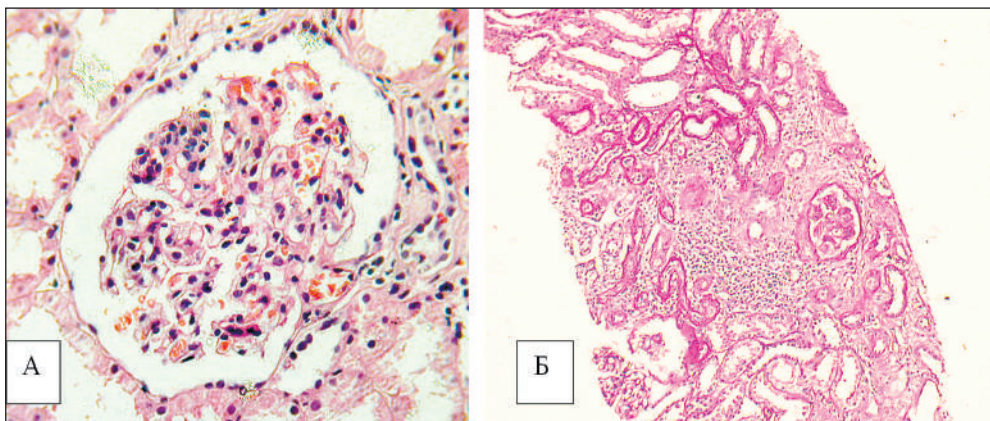
Примечание: на рисунке представлен срез артерии с гистометрическими значениями внутреннего и внешнего диаметра. Окраска по Масону. Увеличение $\times 40$.

Рисунок 4. Микрофотограмма иммуногистохимической реакции на CD31 в паренхиме почек у пациентов с IgA-нефропатией



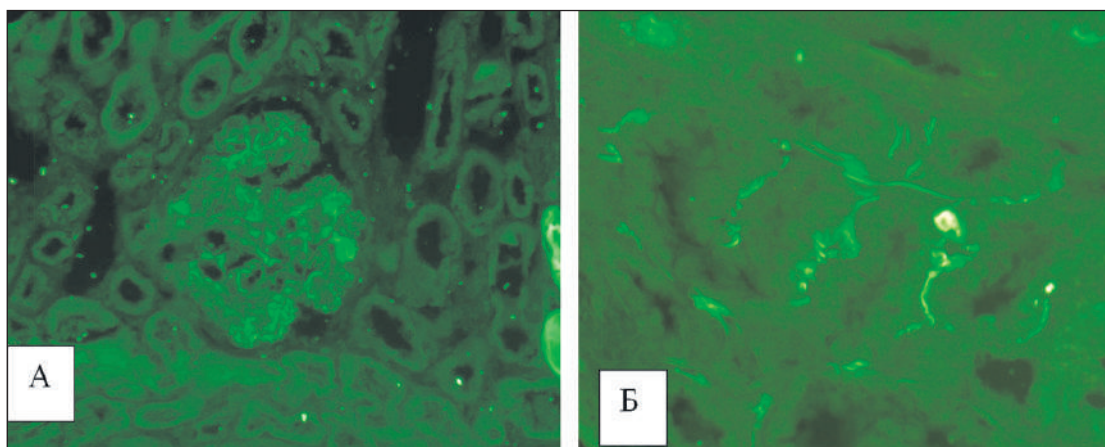
Примечание: иммуногистохимический продукт реакции на CD31 в эндотелии перитубулярных микрососудов тубулоинтерстиция и капиллярах клубочков. Увеличение $\times 40$.

Рисунок 2. Микрофотограммы светооптических изменений клубочков и тубулоинтерстиция у пациентов с IgA-нефропатией



Примечание: А. Глобальная гиперклеточность мезангия клубочка, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$. Б. Очаговая гистио-лимфоцитарная инфильтрация в зоне интерстициального отека, атрофических изменений канальцев и склероза паренхимы. Окраска PAS-реакция. Увеличение $\times 10$.

Рисунок 3. Иммунофлуоресцентные депозиты IgA у пациентов с IgA-нефропатией



Примечание: А. Умеренной степени интенсивности (2–3+) в мезангии и частично по базальным мембранам капилляров клубочка. Прямая иммунофлуоресценция FITC. Увеличение $\times 20$. Б. Очаговые, линейные и гранулярные депозиты IgA в капиллярах интерстиция. Прямая иммунофлуоресценция FITC. Увеличение $\times 20$.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОСНОВНЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ
В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С IGA-НЕФРОПАТИЕЙ

№	Пол	Возраст	САД/ ДАД (мм рт. ст.)	Общий белок сыворотки крови (г/л)	Альбумин сыворотки крови (г/л)	Креатинин (ммоль/л)	Суточная потеря белка (г/сут)
(n = 5)	7/8	31,73 ± 11,46	150,00 /90,00 (110,0–200,0)/ (70,00–110,00)	60,00 (52,00–69,002)	37,00 (31,00–39,00)	0,11 (0,09–0,2)	5,00 (1,10–6,04)

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ
СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТЫХ ПАРАМЕТРОВ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С IGA-НЕФРОПАТИЕЙ

Показатель	IgA-нефропатия (n = 15) M ± m
Склероз клубочков	0,20 ± 0,15
Атрофия канальцев	1,6 ± 0,73
Очаговый склероз	1,6 ± 0,73
Периваскулярный склероз	1,33 ± 0,72
Коэффициент обструкции артерий	0,468 ± 0,21

артериальной гипертензии (АГ) у лиц с нефротическим синдромом отмечалось лишь в двух случаях. Всего АГ наблюдалась у 5 больных. Из них 1-я стадия (JNC 7) была диагностирована у 3 пациентов, а 3-я стадия — у двоих. В последних случаях АГ 3-й стадии сочеталась с выраженной протеинурией (6,1 и 11,2 г/сут) и значимым нарушением функции почечной паренхимы, повышением уровня Сг сыворотки крови до 0,157 и 0,202 ммоль/л соответственно. Однако у остальных больных такой взаимосвязи между уровнем АГ, СутПБ и Сг не отмечалось. В целом клинико-лабораторные показатели соответствовали общеизвестным критериям IgA-нефропатии [9]. Длительность течения заболевания в большинстве случаев не представлялось возможным определить анамнестически ввиду субъективной оценки пациентами своего состояния, отсутствием регулярных данных анализов мочи и биопсийных исследований в представленной медицинской документации. Только у 2 из 15 пациентов диагноз был ранее подтвержден биопсией почек.

При светооптическом исследовании выявлялись уже признанные «классическими» патоморфологические признаки IgA-нефропатии: мезангиальная гиперклеточность и увеличение мезангиального матрикса (рис. 2 А). Степень выраженности этих патоморфологических изменений варьировала как по количеству клеток в мезангии, так и по распространенности. Сегментарный гломерулосклероз чаще всего встречался в виде классического типа

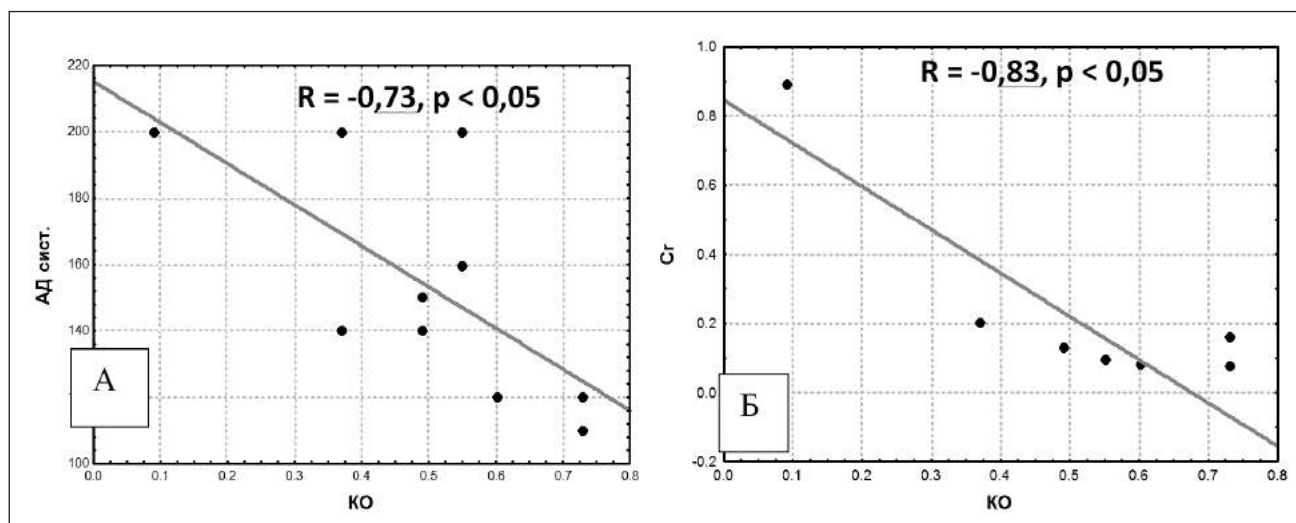
с формированием синехий с капсулой Боумена. Иногда структура клубочка имела «лобулярный» рисунок. Данные значений, характеризующие состояние стромально-сосудистых показателей в группе, представлены в таблице 2.

Склероз гломерул был незначительным. В ТИН наблюдались атрофические (атрофия эпителия канальцев) и склеротические процессы (очаговый и периваскулярный склероз), характеризующиеся умеренной степенью выраженности, очаговой локализацией, располагавшиеся преимущественно в кортикальной зоне. Атрофия канальцев сопровождалась уплощением эпителия, утолщением базальной мембраны и изменением их размеров (рис. 2 Б). Обструкция или сужение просвета артерий среднего калибра (> 100 мкм) сопровождалась эластофиброзом интимы с частичным истончением мышечного слоя артерий (рис. 1).

При иммунофлуоресцентном исследовании выявлялись признаки IgA-нефропатии: отложение IgA, С3 фракции комплемента и легких цепей лямбда в различных структурах клубочка (рис. 3 А). Тубулоинтерстициальная локализация продуктов реакции наблюдалась как в просвете канальцев, в цитоплазме эпителия канальцев, так и в микрососудах ТИН (рис. 3 Б).

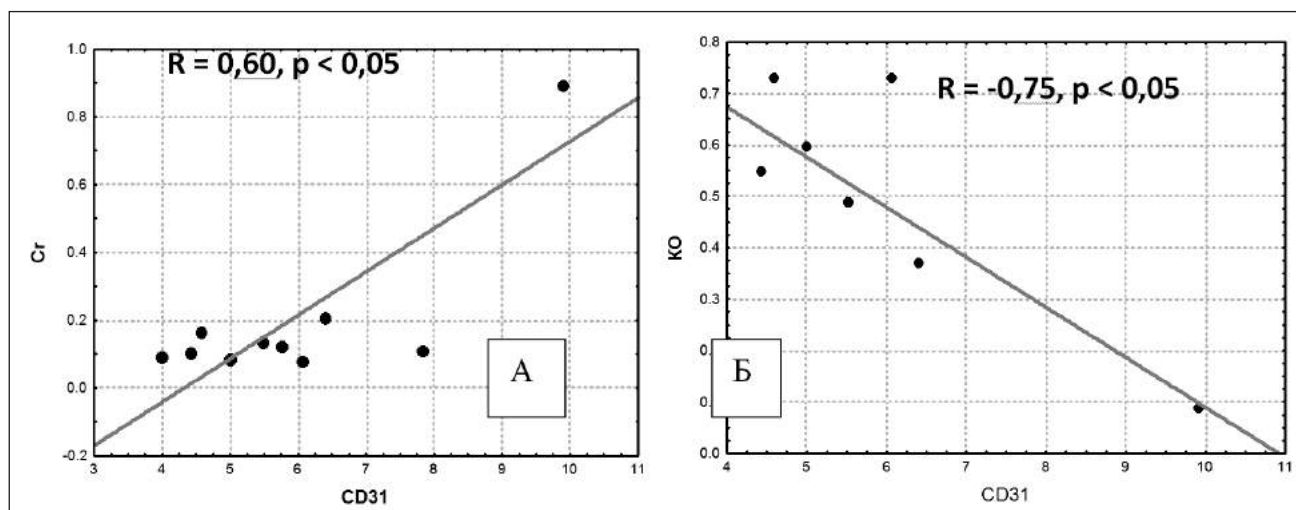
В почечной ткани продукт реакции на CD31 наряду с локализацией в эндотелии артерий среднего (более 100 мкм) и мелкого калибра (50–100 мкм) располагался в капиллярах клубочка и перитубуляр-

Рисунок 5. Связь коэффициента обструкции артерий с уровнем артериального систолического давления (А) и уровнем креатинина сыворотки крови (Б)



Примечание: АД сист. — систолическое артериальное давление; Сг — уровень креатинина сыворотки крови; КО — коэффициент обструкции артерий.

Рисунок 6. Связь CD 31 «+» перитубулярных микрососудов с уровнем креатинина сыворотки крови (А) и коэффициентом обструкции (Б)



Примечание: Сг — уровень креатинина сыворотки крови; КО — коэффициент обструкции артерий.

ных микрососудах (рис. 4). Степень выраженности обструкции артерий отрицательно коррелировала с уровнем систолического артериального давления (АД) ($r = -0,73, p < 0,05$) (рис. 5 А), причем аналогичная отрицательная корреляция была выявлена и с уровнем диастолического АД ($r = -0,80, p < 0,05$). Одновременно уровень Сг отрицательно коррелировал с коэффициентом обструкции артерий ($r = -0,83, p < 0,05$) (рис. 5 Б) и положительно — с периваскулярным склерозом ($r = 0,64, p < 0,05$). Количественные значения CD31 «+» перитубулярных микрососудов были связаны с уровнем Сг ($r = 0,60, p < 0,05$) (рис. 6 А) и коэффициентом обструкции артерий ($r = -0,75, p < 0,05$) (рис. 6 Б).

Обсуждение

К настоящему времени установлено, что клинические признаки IgA-нефропатии, включающие показатели АД, сывороточного Сг и СутПБ, существенным образом связаны с тяжестью патоморфологических изменений паренхимы почки [9–11]. Результаты настоящего исследования совпадают с данной точкой зрения. В частности, уровень сывороточного Сг у наших больных положительно коррелировал с выраженностью АГ, периваскулярного склероза ($r = 0,64, p < 0,05$) и при этом был обратно ассоциирован с коэффициентом обструкции артерий (рис. 5 Б), то есть прямо пропорционален степени сужения просвета артерий.

Коэффициент обструкции артерий был использован нами для характеристики степени сужения просвета артерии как одной из причин ишемии почечной паренхимы и механизма прогрессии фиброзных изменений [5]. Коэффициент был использован в качестве аналога сосудистого индекса, разработанного В.В. Серовым и соавторами в 1993 году. Несмотря на простоту метода, он оказался вполне информативным. Так, обратная корреляция по отношению к коэффициенту обструкции, а соответственно — к периметру просвета артерий, выявлена с уровнями систолического и диастолического АД, а также с сывороточным Сг, являющимся одним из основных показателей функционального состояния почечной паренхимы. Прежде всего, это свидетельствует о том, что патоморфологические изменения сосудистой стенки артерий, характеризующиеся сужением их просвета при IgA-нефропатии, могут быть связаны не только с иммунокомплексным патогенезом заболевания, но и с гипертензивным синдромом, который развивается и сопровождает течение патологии, морфологически манифестируя в виде тромботической микроангиопатии [11]. Кроме того, данные изменения носят необратимый характер, поэтому их можно рассматривать как еще один из предикторов течения заболевания.

Для более полноценной оценки состояния сосудистого русла почечной паренхимы, кроме морфометрии достаточно крупных артерий, был проведен анализ плотности микроциркуляторного русла ТИН, по результатам которого была выявлена значимая положительная взаимосвязь между количеством CD31+ (маркера эндотелия микроциркуляторного русла) микрососудов и уровнем Сг сывотки и отрицательная связь с коэффициентом обструкции артерий (рис. 6 А, 6 Б). Этот факт, на наш взгляд, свидетельствует о ремодуляции почечного кровотока, в частности микроциркуляторного русла в зависимости от состояния стенки и диаметра/периметра внутриорганных артерий почек (> 100 мкм). При таком сужении артерий, по-видимому, происходит компенсаторное увеличение количества капилляров в ТИН, что сопровождается склерозированием ТИН, повышением уровня Сг сывотки и, соответственно, снижением функции почки при IgA-нефропатии. Установленным фактом, подтверждающим данное предположение, являются данные о том, что количество CD31 “+” микрососудов ТИН положительно связано с количеством миофибробластов в ТИН с SMA “+” фенотипом [12]. На наш взгляд, данный феномен документирует связь активности профибротических факторов с ремодуляцией кровотока паренхимы почек у пациентов с IgA-нефропатией. Полученные результаты соответствуют представле-

ниям о том, что почечный фиброз характеризуется деструкцией нормальной ткани с последующей ремодуляцией почечной паренхимы, сопровождающейся накоплением избытка внеклеточного матрикса и волокон соединительной ткани [13, 14].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ ряда патоморфологических маркеров состояния микроциркуляторного русла и артерий с диаметром более 100 мкм выявил процессы перестройки кровоснабжения ТИН при IgA-нефропатии и показал их взаимосвязь. Помимо этого, результаты исследования позволяют предположить, что прогрессия фиброза ТИН при IgA-нефропатии может иметь не только иммунокомплексный генез, но и быть следствием изменения гемодинамики паренхимы почек.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ibels LS, Gyory AZ. IgA-nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(5):79–102.
2. Сиповский В. Г., Добронравов В. А., Корунная А. В., Смирнов А. В. Клинико-морфологический анализ изменений перитубулярных микрососудов интерстиция почек у больных с IgA-нефропатией (IgAN) с оценкой активности лектинового пути системы комплемента. *Нефрология*. 2013;17(4):32–35. [Sipovskiy VG, Dobronravov VA, Corunaya AV, Smirnov AV. Clinico-morphological analysis of changes in renal interstitial peritubular microvessels in patients with IgA-nephropathy (IgAN) with the assessment the activity of lectin complement system. *Nephrology*. 2013;17(4):32–35. In Russian].
3. Bohle A, Strutz F, Müller GA. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium. *Exp Nephrol*. 1994;2(4):205–210.
4. Bohle A, Wehrmann M, Mackensen-Haen S, Gise H, Mickeler E, Xiao TC et al. Pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(3):4–12.
5. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as mechanism of progression of chronic kidney disease: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Intern*. 2008;74(7):867–872.
6. Семенов Д. В., Смирнов А. В., Кириллова Е. В., Дерябина О. А., Рябиков М. А., Добронравов В. А. Доплерографическая оценка артериального кровотока и изменение функции почек у больных атеросклерозом почечных артерий после реваскуляризации. *Нефрология*. 2012;16(1):45–52. [Semenov DV, Smirnov AV, Kirillov EV, Deryabina OA, Ryabikov MA, Dobronravov VA. Dopplerography assessment of arterial blood flow and changes in renal function in patients with atherosclerosis after renal artery revascularization. *Nephrology*. 2012;16(1):45–52. In Russian].
7. Шорманов И. С. Морфологические основы нарушения функции почек при расстройстве ренальной гемодинамики. *Нефрология*. 2005;10(1):62–66. [Shormanov IS. Morphological

bases of renal dysfunction in the disorder of renal hemodynamics. *Nephrology*. 2005;10(1):62–66. In Russian].

8. Хомерики С. Г., Жуков А. Г. Морфологические особенности капиллярной сети слизистой оболочки желудка у больных с портальной гипертензией. *Архив патологии*. 2011;73(1):43–46. [Homeriki SG, Zhukov AG. The morphological features of the capillary network of the gastric mucosa in patients with portal hypertension. *Arkhir Patologii = Archives of Pathology*. 2011;73(1):43–46. In Russian].

9. Орлова С. А., Клемина И. К., Никогосян Ю. А., Каюков И. Г. IgA-нефропатия: клинико-морфологические параллели. *Нефрология*. 2002;6(4):34–33. [Orlova SA, Klemina IK, Nikoghoshian YA, Kayukov IG. IgA nephropathy: clinical and morphological parallels. *Nephrology*. 2002;6(4):34–33. In Russian].

10. Glassock RJ. The pathogenesis of IgA-nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(2):153–160.

11. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulanguet L, Kourilsky O. et al. Clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA-nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):137–148.

12. Сиповский В. Г., Титова В. А., Пирожков И. А., Лебедев К. И., Смирнов А. В. Анализ стромально-сосудистых маркеров тубулоинтерстиция у больных с IgA-нефропатией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):58–66. [Sipovskiy VG, Titova VA, Pirojkoff IA, Lebedev KI, Smirnov AV. Analysis of stromal-vascular markers tubulointerstitium in patients with IgA-nephropathy. *Regional Circulation and Microcirculation*. 2014;13(4):58–66. In Russian].

13. Sheng-Nan P, Zeng HH, Fu AX, Chen XW, Zhu QX. Protection of rhein on IgA-nephropathy mediated by inhibition of fibronectin expression in rats. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(2):174–179.

14. Батушин М. М., Пасечник Д. Г. Выявление виментина, панцитокератина, Е-катгерина и антител к CD10 маркеров эпителиально-мезенхимального перехода при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология*. 2014;17(5):23–28. [Batushin MM, Pasechnik DW. Identification of vimentin, pancytokeratin, e-Katherin and antibodies to CD10 markers of epithelial-mesenchymal transition in chronic glomerulonephritis. *Nephrology*. 2014;17(5):23–28. In Russian].

Информация об авторах:

Сиповский Василий Георгиевич — заведующий лабораторией клинической иммунологии и морфологии научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зверьков Роман Валерьевич — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и морфологии научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Смирнов Алексей Владимирович — профессор, директор научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Vasiliy G. Sipovskiy, MD, Head, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Senior Researcher, Department of Pathology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Roman V. Zverkov, MD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Aleksey V. Smirnov, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Research Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.