

Імуногістохімічна характеристика експресії деяких мезенхімальних та епітеліальних маркерів у нирках, сечоводах та сечовому міхурі нащадків щурів лінії WAG, що розвивалися в фізіологічних умовах

І.В. Сорокіна¹, М.С. Мирошніченко¹, Н.В. Капустник¹, С.І. Данильченко²

¹ Харківський національний медичний університет;

² Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв;

e-mail: msmyroshnychenko@ukr.net

Визначено особливості експресії мезенхімальних (віментину, гладеньком'язового актину, десміну) та епітеліальних (цитокератинів 18 та 19) маркерів у нирках, сечоводах та сечовому міхурі доношених 7 плодів та 11 новонароджених щурів лінії WAG, що розвивалися в фізіологічних умовах. Ступінь вираженості імуногістохімічних реакцій з вищезазначеними моноклональними антитілами оцінювали за допомогою напівкількісної шкали. Під час дослідження були встановлені структурні елементи в нирках, сечоводах та сечовому міхурі нащадків щурів, що експресували ці маркери. Доведено, що з віком у нирках зростає експресія віментину в капсулі, нефрогенній зоні, стромі клітинами фібробластичного ряду, в ниркових тільцях епітеліальними клітинами внутрішнього листка капсули Боумена, мезангіальними клітинами, ендотеліальними клітинами капілярів, в судинах стромі ендотеліальними клітинами, та зникає в каналцях в епітеліальних клітинах; в сечоводах та сечовому міхурі підвищується клітинами фібробластичного ряду та ендотеліальними клітинами судин. Експресія гладеньком'язового актину та десміну в нирках зменшується в міофіброблестах, розташованих у капсулі та стромі, та збільшується в мезангіальних клітинах гладеньком'язового типу та гладеньком'язових клітинах судин стромі; в сечоводах та сечовому міхурі зменшується в міофіброблестах, збільшується в гладеньком'язових клітинах судин та м'язового шару. Імуногістохімічна реакція з цитокератинами 18 та 19 стає більш вираженою в нирках у каналцевому апараті нефрону, в сечоводах та сечовому міхурі в перехідному епітелії слизових оболонок. Таким чином, виявлені особливості експресії віментину, гладеньком'язового актину, десміну, цитокератинів 18 та 19 в нирках, сечоводах та сечовому міхурі нащадків щурів лінії WAG, що розвивалися в фізіологічних умовах, можна використовувати як нормативні показники при проведенні досліджень. Ключові слова: щури лінії WAG; плід; новонароджений; нирка; сечовід; сечовий міхур; віментин; гладеньком'язовий актин; десмін; цитокератини 18 та 19.

ВСТУП

Хвороби органів сечовидільної системи (СВС) у дітей залишаються актуальною медико-соціальною проблемою як в Україні, так і в різних країнах світу, про що свідчить високий рівень захворюваності та смертності [1-4], труднощі в діагностиці [5] у зв'язку з тим, що приблизно у 50 % дітей вони проходять малосимптомно або взагалі не мають клінічних проявів на неонатальному етапі. Значна

частина нефроурологічної патології у дітей раннього та старшого віку формується ще у пренатальному періоді, коли відбувається закладка основ будови й функціонування органів СВС [6]. З віком це призводить до розвитку групи хронічних хвороб нирок, що об'єднує різні нефрологічні захворювання, які, як правило, прогресують у хронічну ниркову недостатність, морфологічною основою якої є нефросклероз [7]. Несприятливі наслідки хронічної ниркової недостатності

© І.В. Сорокіна, М.С. Мирошніченко, Н.В. Капустник, С.І. Данильченко

актуалізують проблему пошуку превентивних заходів, методів діагностики та лікування для збільшення тривалості та покращення якості життя цих дітей [2].

Впровадження нових методів молекулярно-біологічного дослідження дало змогу вченим по-новому подивитися на пато-морфогенез захворювань органів СВС. Одним із важливих шляхів прогресування цієї патології є епітеліально-мезенхімальна трансформація [8-10], під якою розуміють процес, що складається з порушення клітинно-клітинної й клітинно-матричної адгезії епітеліальних клітин для звільнення їх від зв'язку між собою і втрати ними полярності (істотної властивості епітеліальної тканини), реорганізації цитоскелета й набуття клітинами фібробластоподібної форми, що дає можливість руху, ремоделювання екстрацелюлярного матриксу та підтримки мезенхімального фенотипу [11]. Цей феномен був продемонстрований не тільки в період ембріонального розвитку, але й в постнатальному при репарації тканин, а також у процесі канцерогенезу [8, 12].

Нефроурологія – галузь медицини, в якій клінічна практика та медичний експеримент взаємопов'язані [13]. Головною біологічною ланкою в системі експерименту є найчастіше щури лінії WAG. Експериментальні моделі в нефроурології використовують для з'ясування пато-морфогенезу різних захворювань органів СВС, а також для вивчення терапевтичного впливу лікарських препаратів, що розробляються [14].

Нормативні дані щодо макро-мікроскопічних особливостей органів СВС плодів та новонароджених щурів лінії WAG потрібні для визначення морфофункціонального стану органів цієї системи при дії різних пошкоджувальних факторів. У вітчизняній та іноземній літературі відсутні дані відносно особливостей експресії віментину, гладеньком'язового актину (ГМА), десміну, цитокератинів 18 та 19 у нирках, сечоводах та сечовому міхурі нащадків щурів, та наявні

одиначні дослідження експресії вищезазначених моноклональних антитіл (МКА) у щурів цієї лінії більш старшого віку, результати яких здебільшого суперечливі та не дають єдиного погляду стосовно особливостей їх експресії.

Метою нашого дослідження було визначення особливостей експресії віментину, ГМА, десміну, цитокератинів 18 та 19 у нирках, сечоводах та сечовому міхурі доношених плодів та новонароджених щурів лінії WAG, що розвивалися в фізіологічних умовах.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на доношених 7 плодах та 11 новонароджених щурах лінії WAG, що були отримані від 3 здорових самиць, на базі експериментальної біологічної клініки Харківського національного медичного університету із суворим дотриманням вимог Європейської конвенції (Страсбург, 1986) щодо утримання, годівлі та догляду за тваринами, а також виведення їх з експерименту.

Матеріалом дослідження була тканина нирок, сечоводів та сечового міхура. Імуногістохімічне дослідження проведено відповідно до стандартизованих протоколів [15] з використанням МКА до віментину (клон V9; маркер мезенхімальних клітин), ГМА та десміну (відповідно клон 1A4 та D33; маркери гладеньком'язової тканини), цитокератинів 18 та 19 (відповідно клон CY-90 та A53-B/A2.26; маркери епітеліальних клітин). МКА до ГМА виробництва «ДАКО» (Данія). МКА до віментину, десміну, цитокератинів 18 та 19, система детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto виробництва «Thermo Fisher Scientific» (США).

Виготовлені мікропрепарати вивчали на мікроскопі «Olympus BX-41» (Японія). Для оцінки ступеня вираженості імуногістохімічної реакції використовували напівкількісну шкалу: «-» – негативна, «+» – слабка, «++» – помірна, «+++» – виражена реакція.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У нирках плодів та новонароджених віментинпозитивні клітини, що мали характерний коричневий колір, були виявлені в капсулі органа, а також у нефрогенній зоні, яка локалізувалася в кірковому шарі. У тварин стромальні клітини (клітини фібробластичного диферону), що експресували віментин, локалізувалася як дифузно, так і вогнищево, формуючи скупчення віментинпозитивних клітин (рис. 1). Групи таких клітин відмічалися переважно в мозковому шарі нирок. У плодів імуногістохімічна реакція була розцінена нами як слабка («+»), а у новонароджених – помірна («++»), що було зумовлено віковим збільшенням кількості віментинпозитивних клітин у стромі нирки. Однак у раніше проведених нами дослідженнях у щурів лінії WAG виявлено вікове зменшення стромального та збільшення паренхіматозного компонентів [16].

Гломерулярний апарат нефрону щурів [17], як відомо, в своєму розвитку проходить стадію клітинних ущільнень та бульбашок, S-подібного, молодого та зрілого ниркового тільця. Починаючи зі стадії молодого ниркового тільця епітеліальні клітини внутрішнього листка капсули клу-

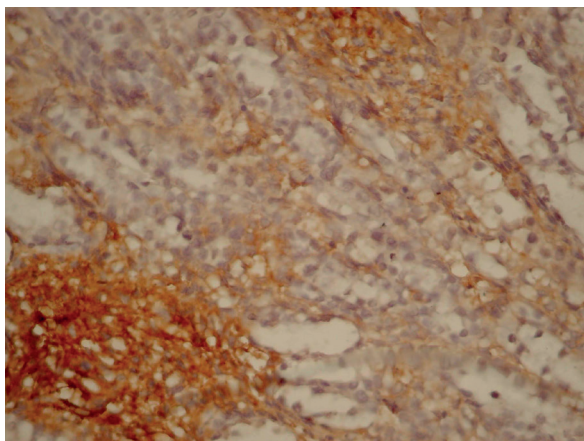


Рис. 1. Експресія віментину стромальними клітинами та епітеліальними клітинами каналців нирки плода. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами до віментину. Збільшення у 400 разів

бочка, деякі мезангіальні клітини, а також ендотеліальні клітини капілярів клубочків починали експресувати віментин. У зрілому нирковому тільці порівняно з попередньою стадією віментинпозитивних клітин було значно більше. Ендотеліальні клітини судин строми характеризувались рівномірною експресією віментину. У новонароджених імуногістохімічна реакція була розцінена як помірна («++»), а у плодів – слабка («+»). Виявлені нами імуногістохімічні особливості експресії віментину в нирках збігаються з дослідженнями, в яких описана експресія відповідного МКА в нирках 8-добових щурів лінії *Sprague-Dawley* [18].

Цікаво те, що при імуногістохімічній реакції з МКА до віментину тільки у плодів деякі епітеліальні клітини каналців мали коричневий колір, що свідчило про експресію ними вищезазначеного маркера. Враховуючи те, що у новонароджених імуногістохімічна реакція з МКА до віментину в епітелії каналців була негативною («-»), можна стверджувати, що у плодів експресія носила транзиторий характер. Така знахідка нашою думкою про те, що у щурів лінії WAG епітелій каналців, можливо, має в тому числі й мезенхімальне походження, який під час розвитку набуває епітеліального фенотипу. Перетворення (трансформація) епітеліальних клітин у мезенхімальні і, навпаки, мезенхімальних клітин в епітеліальні є одним із основних процесів, характерних для нормальної регенерації тканин та ембріонального розвитку [19].

У людини нефрогенез, як відомо, характеризується мезенхімально-епітеліальною трансформацією, котра ініціює утворення ниркових проток, двох епітеліальних трубок з проміжної мезодерми у взаємодії з метанефричною мезенхімою, клітини якої секретують GDNF (від англ. glial cell line-derived neurotrophic factor), вирішальну сигнальну молекулу для формування ниркових структур. Рецептором до нього є тирозинкіназа Ret, транскрипційним регулятором якої є

Gata 3. Існують й інші паралельні шляхи, що регулюють ранній розвиток нирок [20, 21].

У сечоводах та сечовому міхурі плодів та новонароджених щурів лінії WAG віментин експресували клітини фібробластичного ряду, що локалізувалися у власній пластинці слизової оболонки, підслизовій основі, стромі м'язової оболонки, адвентиційній оболонці, а також ендотеліальні клітини судин, що були розташовані у вищезазначених шарах сечовода або сечового міхура (рис. 2). З віком кількість віментинпозитивних клітин у цих органах, як і в нирці, зростала, тому у новонароджених імуногістохімічна реакція була розцінена як помірна («++»), а у плодів – слабка («+»).

При постановці імуногістохімічної реакції з МКА до ГМА у нирках плодів та новонароджених він ідентифікувався у вигляді чіткого цитоплазматичного забарвлення в коричневий колір міофіброblastів, гладеньком'язових клітин судин строми, а також мезангіальних клітин гладеньком'язового типу. Міофіброblastи розташовувалися в капсулі та пухкій сполучній тканині строми нирки (рис. 3), причому в деяких полях зору вони були поодинокими, а в інших спостерігали їх скупчення. У новонароджених ступінь експресії ГМА міофіброblastами строми була оцінена нами як слабка «+», а у плодів

– помірна «++», що було зумовлено зменшенням їх кількості зі збільшенням віку. Треба зазначити, що у плодів та новонароджених в стромі мозкового шару нирок кількість міофіброblastів була більшою порівняно з кірковим шаром, в якому ці клітини здебільшого локалізувалися в нефрогенній зоні.

З віком гломерулярний апарат нефрону щурів ставав більш зрілим, що проявлялося в тому числі і збільшенням у ниркових тільцях кількості мезангіальних клітин гладеньком'язового типу, які, як відомо, беруть активну участь в регуляції клубочкової фільтрації завдяки здатності до скорочення [22]. Тому у плодів імуногістохімічна реакція в цих локусах була оцінена як слабка («+»), а у новонароджених – помірна («++»). Гладеньком'язові клітини судин строми нирок характеризувалися рівномірною експресією ГМА, причому імуногістохімічна реакція у новонароджених була помірною («++»), а у плодів – слабкою («+»), що було зумовлено віковим збільшенням кількості гладеньком'язових клітин у вищезазначених структурних елементах нирки.

У сечоводах та сечовому міхурі міофіброblastи, гладеньком'язові клітини судин та м'язового шару експресували ГМА (рис. 4).

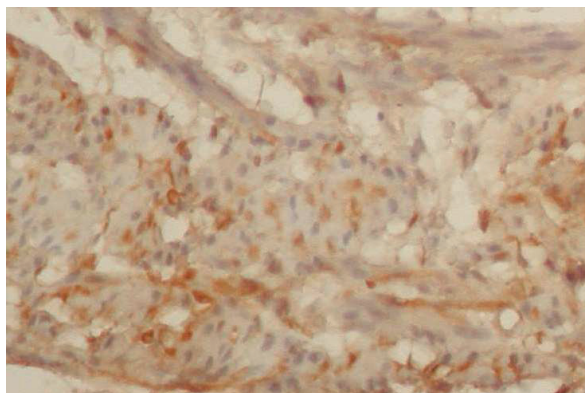


Рис. 2. Віментинпозитивні клітини в стінці сечового міхура новонародженого щура. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами до віментину. Збільшення у 400 разів

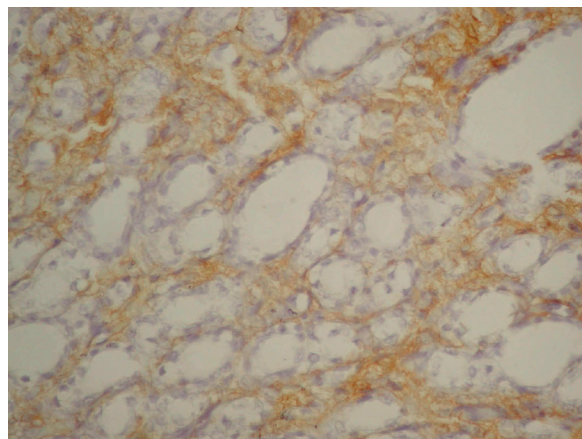


Рис. 3. Скупчення міофіброblastів у прошарках пухкої сполучної тканини строми мозкового шару нирки новонародженого щура. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами до гладеньком'язового актину. Збільшення у 400 разів

Поодинокі міофібробласти локалізувалися у власній пластинці слизової оболонки, в підслизовій основі, причому їх кількість зменшувалася з віком, тому імуногістохімічна реакція у плодів була оцінена нами як помірна «++», а у новонароджених – слабка «+».

ГМА рівномірно експресувався гладеньком'язовими клітинами судин та м'язового шару сечоводів та сечового міхура, причому його експресія була значно інтенсивнішою у новонароджених («++») порівняно з плодами («+»), що було зумовлено віковим збільшенням цих клітин у вищезазначених структурах.

Нині розрізняють п'ять типів міофібробластів: перший експресує тільки віментин, другий – віментин та ГМА, третій – віментин, ГМА та десмін, четвертий – тільки віментин та десмін, п'ятий – віментин, ГМА та міозин (з або без десміну). Доведено, що десмін є м'язовим диференційованим маркером, що з'являється в ранньому ембріогенезі, тоді як ГМА – тільки після пологів, тобто перший є еволюційно більш раннім гладеньком'язовим маркером [23].

У нирках (рис. 5), сечоводах та сечовому міхурі плодів та новонароджених щурів нами була виявлена позитивна імуногістохімічна реакція з МКА до десміну, причому його експресували ті самі структури, що й ГМА.

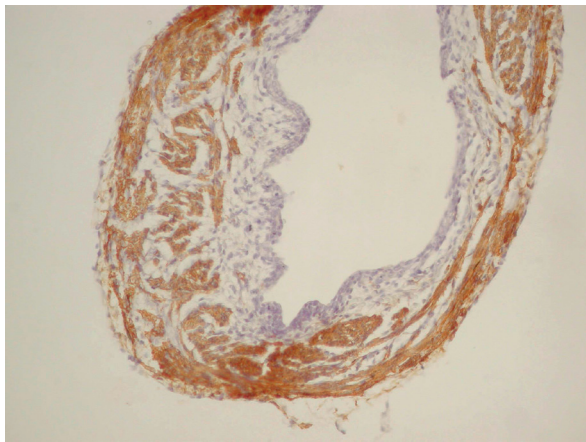


Рис. 4. Експресія гладеньком'язового актину в стінці сечовода плода. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами до гладеньком'язового актину. Збільшення у 200 разів

Цікаво те, що ступінь вираженості імуногістохімічної реакції з МКА до десміну та її вікові зміни були подібні тим, які ми виявили при аналізі імуногістохімічної реакції з МКА до ГМА. Слід відмітити, що для міофібробластів у нирках, сечоводах та сечовому міхурі плодів та новонароджених щурів характерний подвійний напрямок диференціювання, оскільки вони експресують сполучнотканинний маркер віментин та маркери гладеньком'язової тканини десмін й ГМА.

Цитокератини є білками, з яких складаються внутрішньоклітинні проміжні філаменти цитоскелета епітеліальних клітин. Зазвичай в епітеліальній клітині залежно від її виду, ступеня диференціювання та мікрооточення міститься від 2 до 10 різних цитокератинів [24].

У нирках плодів та новонароджених цитокератин 19 експресували епітеліальні клітини дистальних звивистих каналців (рис. 6), петель Генле та збірних трубочок, а в сечоводах та сечовому міхурі – перехідний епітелій слизових оболонок. При постановці імуногістохімічної реакції з МКА до цитокератину 18 в нирках була виявлена позитивна реакція в епітелії проксимальних та дистальних каналців, низхідних та висхідних тонких каналців, збірних трубочок, а в сечоводах

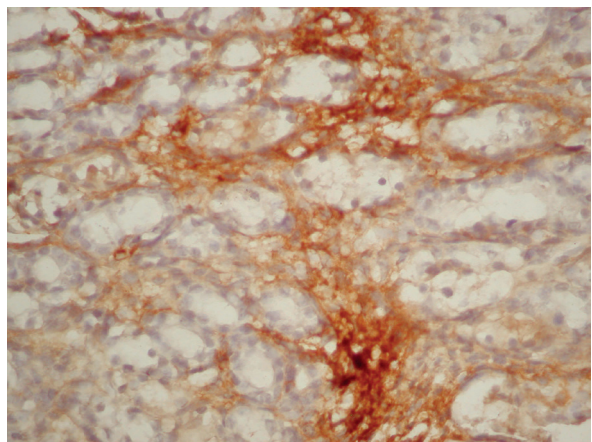


Рис. 5. Експресія десміну в мозковому шарі нирки новонародженого щура. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами до десміну. Збільшення у 400 разів

та сечовому міхурі – в перехідному епітелії слизових оболонок. У досліджуваних органах експресія цитокератинів зростала зі збільшенням віку, тому у новонароджених імуногістохімічна реакція була розцінена як виражена («+++»), а у плодів – помірна («++»).

Таким чином, у нирках плодів та новонароджених щурів лінії WAG віментин експресується клітинами фібробластичного ряду, в тому числі і міофібробластами, в капсулі та стромі органа; в молодих та здебільшого в зрілих ниркових тільцях епітеліальними клітинами внутрішнього листка капсул клубочків, мезангіальними клітинами, ендотеліальними клітинами капілярів клубочків; ендотеліальними клітинами судин строми. У

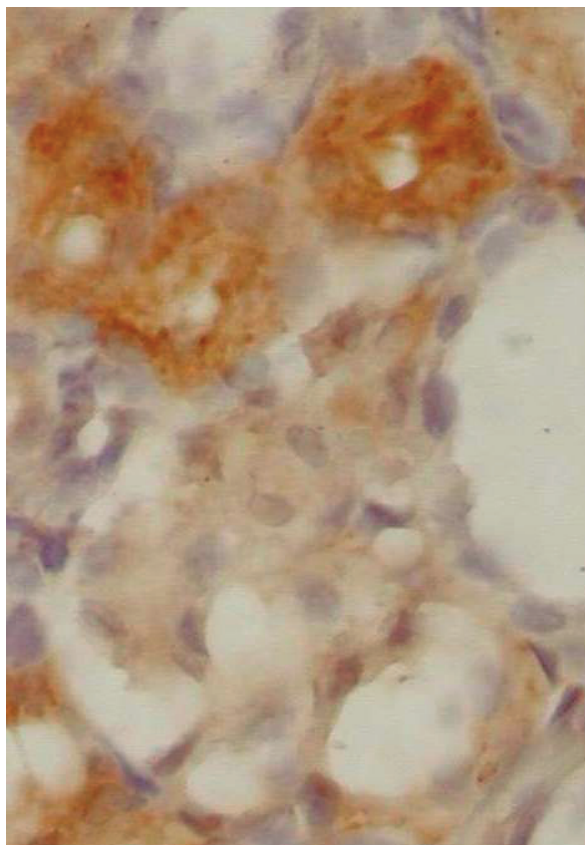


Рис. 6. Експресія цитокератину 19 в епітелії дистальних звивистих каналців нирки плода щура. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами до цитокератину 19. Збільшення у 1000 разів

плодів виявлені нечисленні віментинпозитивні епітеліальні клітини в каналцях. У власній пластинці слизової оболонки, підслизовій основі, м'язовій та адвентиційній оболонках сечоводів та сечового міхура плодів й новонароджених виявлена експресія віментину клітинами фібробластичного диферону, в тому числі і міофібробластами, а також ендотеліальними клітинами судин.

Гладеньком'язовий актин та десмін у нирках, сечоводах та сечовому міхурі нащадків щурів лінії WAG характеризується однаковою локалізацією експресії (в нирках у міофібробластах капсули та строми, гладеньком'язових клітинах судин строми, мезангіальних клітинах гладеньком'язового типу; в сечоводах та сечовому міхурі в міофібробластах власної пластинки слизової оболонки, підслизовій основі, гладеньком'язових клітинах судин та м'язового шару).

Цитокератин 18 у нирках плодів та новонароджених експресується в епітелії проксимальних та дистальних каналців, низхідних та висхідних тонких каналців, збірних трубочок, у сечоводах та сечовому міхурі – в перехідному епітелії слизових оболонок, а цитокератин 19 – епітеліальними клітинами дистальних звивистих каналців, петель Генле та збірних трубочок, у сечоводах та сечовому міхурі – перехідним епітелієм слизових оболонок.

З віком у нирках зростає експресія віментину в капсулі, нефрогенній зоні, стромі клітинами фібробластичного ряду, в ниркових тільцях епітеліальними клітинами внутрішнього листка капсули Боумена, мезангіальними клітинами, ендотеліальними клітинами капілярів, в судинах строми ендотеліальними клітинами, та зникає його експресія в каналцях в епітеліальних клітинах; у сечоводах та сечовому міхурі підвищується його експресія клітинами фібробластичного ряду та ендотеліальними клітинами судин. Експресія гладеньком'язового актину та десміну в нирках зменшується в міофібробластах, розташованих в капсулі та стромі, та збільшується в

мезангіальних клітинах гладеньком'язового типу та гладеньком'язових клітинах судин стромы; в сечоводах та сечовому міхурі зменшується в міофібробластах, збільшується в гладеньком'язових клітинах судин та м'язового шару. Імуногістохімічна реакція з цитокератинами 18 та 19 стає більш вираженою в нирках у каналцевому апараті нефрону, в сечоводах та сечовому міхурі в перехідному епітелії слизових оболонок.

Виявлені особливості експресії віментину, гладеньком'язового актину, десміну, цитокератинів 18 й 19 в нирках, сечоводах та сечовому міхурі доношених плодів та новонароджених щурів лінії WAG можна використовувати як нормативні показники при проведенні досліджень.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

**И.В. Сорокина, М.С. Мирошниченко,
Н.В. Капустник, С.И. Данильченко**

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ НЕКОТОРЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ И ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ В ПОЧКАХ, МОЧЕТОЧНИКАХ И МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ ПОТОМКОВ КРЫС ЛИНИИ WAG, КОТОРЫЕ РАЗВИВАЛИСЬ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Определены особенности экспрессии мезенхимальных (виментина, гладкомышечного актина, десмина) и эпителиальных (цитокератинов 18 и 19) маркеров в почках, мочеточниках и мочевом пузыре доношенных 7 плодов и 11 новорожденных крыс линии WAG, которые развивались в физиологических условиях. Степень выраженности иммуногистохимических реакций с вышеуказанными моноклональными антителами оценивали с помощью полуколичественной шкалы. В ходе исследования были установлены структурные элементы в почках, мочеточниках и мочевом пузыре потомков крыс, которые экспрессировали эти маркеры. Доказано, что с возрастом в почках возрастает экспрессия виментина в капсуле, нефрогенной зоне, строме клетками фибробластического ряда, в почечных тельцах эпителиальными клетками внутреннего листка капсулы

Боумана, мезангиальными клетками, эндотелиальными клетками капилляров, в сосудах стромы эндотелиальными клетками, и исчезает его экспрессия в канальцах в эпителиальных клетках; в мочеточниках и мочевом пузыре возрастает его экспрессия клетками фибробластического ряда и эндотелиальными клетками сосудов. Экспрессия гладкомышечного актина и десмина в почках уменьшается в миофибробластах, расположенных в капсуле и строме, и увеличивается в мезангиальных клетках гладкомышечного типа и гладкомышечных клетках сосудов стромы; в мочеточниках и мочевом пузыре уменьшается в миофибробластах, увеличивается в гладкомышечных клетках сосудов и мышечного слоя. Иммуногистохимическая реакция с цитокератинами 18 и 19 стала более выраженной в почках в канальцевом аппарате нефрона, в мочеточниках и мочевом пузыре в переходном эпителии слизистых оболочек. Выявленные особенности экспрессии виментина, гладкомышечного актина, десмина, цитокератинов 18 и 19 в почках, мочеточниках и мочевом пузыре потомков крыс линии WAG, которые развивались в физиологических условиях, можно использовать как нормативные показатели при проведении исследований.

Ключевые слова: крысы линии WAG; плод; новорожденный; почка; мочеточник; мочевой пузырь; виментин; гладкомышечный актин; десмин; цитокератины 18 и 19.

**¹I.V. Sorokina, ¹M.S. Myroshnychenko,
¹N.V. Kapustnyk, ²S.I. Danylenko**

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF SOME MESENCHYMAL AND EPITHELIAL MARKERS EXPRESSION IN THE KIDNEYS, URETERS AND BLADDER OF WAG RATS DESCENDANTS THAT DEVELOPED UNDER PHYSIOLOGICAL CONDITIONS

It was determined the features of mesenchymal (vimentin, smooth muscle actin, desmin) and epithelial (cytokeratins 18 and 19) markers expression in the kidneys, ureters and bladder of full-term 7 fetuses and 11 newborn of WAG rats that developed under physiological conditions. The degree of immunohistochemical reactions expression with the above monoclonal antibodies was assessed using a semiquantitative scale. The study established the structural elements in the kidneys, ureters and bladder that expressed these markers. It has been shown that with age in the kidneys the expression of vimentin in the capsule, nephrogenic zone, stroma by the fibroblastic series cells, in the renal corpuscles by the epithelial cells of the inner leaf of the Bowman capsule, the mesangial cells, the endothelial cells of the capillaries, in the vessels of the stroma by the endothelial cells, and its expression disappears in the tubules in the epithelial cells; in the ureters and bladder its expression increases by the fibroblastic series cells and endothelial cells of the vessels. The expression of smooth muscle actin and desmin in the kidneys decreases

in myofibroblasts located in the capsule and stroma, and increases in mesangial cells of smooth muscle type and smooth muscle cells of stroma vessels; in the ureters and bladder decreases in myofibroblasts, increases in smooth muscle cells of the vessels and the muscle layer. Immunohistochemical reaction with cytokeratins 18 and 19 is more pronounced in the kidneys in tubular nephron apparatus, in the ureters and bladder in transitional epithelium of the mucous membranes. The revealed features of the vimentin, smooth muscle actin, desmin, cytokeratins 18 and 19 expression in the kidneys, ureters and bladder of WAG rats descendants that developed under physiological conditions can be used as normative parameters in conducting studies.

Key words: WAG rats; fetus; newborn; kidney; ureter; bladder; vimentin; smooth muscle actin; desmin; cytokeratins 18 and 19.

¹ *Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;*

² *Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine*

REFERENCES

- Muratov GR, Kolibaeva TF, Gonchar MA, Sorokina IV, Myroshnychenko MS. Nosological structure of the urinary system pathology of children population of Kharkiv region. *Probl Cont Med Educ Sci*. 2016; 3: 22-28. [Russian].
- Gonchar MA, Senatorova AS, Muratov GR, Pushkar EM, Kolibaeva TF, Yablonskaya NN, Galdina IM, Homovskaya AA. Clinical observation and management of chronic renal failure in a child with hereditary determined pathology of kidneys. *Sovr Pediatr*. 2016; 5: 107-111. [Russian].
- Kaspar CDW, Bholah R, Bunchman TE. A review of pediatric chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2016; 41: 211-217.
- Berezovsky VA. Valeology and biophysical medicine. *Fiziol Zh*. 2010; 56 (3): 3-18. [Russian].
- Pleshkova EM. Oxidative stress and its involvement in the development and course of urinary system diseases in children. *Ross Vestn Perinatol Pediatr*. 2014; 5: 9-14. [Russian].
- Katkova EV. Pathology of the urinary system in newborns according to the perinatal center of the Saratov region and the clinic for pediatric surgery of the hospital named by S.R. Mirotvortseva. *Bull Med Internet Conf*. 2016; 6 (6): 1236-1237. [Russian].
- Daminova MA. Chronic kidney disease in children: etiology, classification and factors progression. *Bull Contemp Clin Med*. 2016; 9(2): 36-41. [Russian].
- Pasechnik DG. The role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of chronic kidney disease and renal cell carcinoma (problems and prospects). *Sci Herald Int Hum Univ*. 2014; 6: 30-33. [Russian].
- Potapov VE, Sinelnik EA, Akimenko MA, Pasechnik DG. Current understanding of the epithelial-mesenchymal transition in the progression of chronic kidney disease. *Kuban Nauch Med Vestn*. 2016; 6 (61): 104-109. [Russian].
- Ivanova M, Dyadyk O, Smith A, Santorelli L, Stella M, Galli M, Chinello C, Magni F. Proteomics and matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging as a modern diagnostic tool in kidney diseases. *Kidneys*. 2017; 6 (1): 40-45.
- Vasilenko IV, Brook BB, Gulkov YuK, Kondratyuk RB, Zaporozhchenko NV, Shchukina EV. Epithelial-mesenchymal and other transformations in norm and pathology. *Pathologia*. 2009; 6 (2): 4-10. [Russian].
- Galichon P, Hertig A. Epithelial to mesenchymal transition as a biomarker in renal fibrosis: are we ready for the bedside? *Nephrology*. 2013; 17 (4): 9-16. [Russian].
- Kolomeets NYu, Averyanova NI, Kosareva PV. Development of chronic glomerulonephritis model in albino non-linear rats. *Mod Probl Sci Educ*. 2012; 3: 84-91. [Russian].
- Ostapenko OV, Mostovoy SO. An experimental model of kidney exotoxic damage caused by bisphosphonates. *Tavr Med-Biol Vestn*. 2013; 16(1)1 (61): 172-174. [Russian].
- Immunohistochemical methods: manual / ed. by GL Kumar, L Rudbeck: DAKO / trans. from english ed. by GA Frank, PG Malkov. Moscow. 2011. 224. [Russian].
- Sorokina IV, Myroshnychenko MS, Ivanova MD. Morphological features of kidneys in fetuses and newborns from mothers with subacute infectious-inflammatory process in the abdominal cavity caused by *Escherichia coli* (experimental study). *Kidneys*. 2018; 7 (1): 18-25. [Russian].
- Sorokina IV, Markovskiy VD, Borzenkova IV, Myroshnychenko MS, Pliten ON. Morphological features of the glomerular apparatus of fetuses and newborns kidneys in modeling different hypoxia. *Morphologia*. 2016; 10 (3): 267-272. [Russian].
- Hyung EY, Kee HY, In SB, B. SYoung SH, Joo WL. Effect of angiotensin II on the epithelial to mesenchymal transition in developing rat kidney. *Korean J Pediatr*. 2009; 52 (8): 944-952.
- Khorinko AV, Amarantov DG, Kosareva PV. The role of the disorders of cell matrix interactions in the pathogenesis of pulmonary fibrosis progression. *J Anat Histopathol*. 2016; 5 (3): 84-89. [Russian].
- Puchinskaya M.V. Epithelial-mesenchymal transition in health and disease. *Arkh Patol*. 2015; 1: 75-83. [Russian].
- Kudrjashov AG, Vasilenko IV, Malashkevich AS. Morphological features of EMT renal cell carcinomas and their relation to clinical course of tumor. *Ukr J Surg*. 2011; 6 (15): 147-154. [Russian].
- Ghayur MN, Krepinsky JC, Janssen LJ. Contractility of the renal glomerulus and mesangial cells: lingering doubts and strategies for the future. *Med Hypotheses Res*. 2008; 4 (1): 1-9.
- Monogarova NE, Vasilenko IV. The role of epithelial-mesenchymal transformation in the idiopathic fibrosing alveolitis pathogenesis (ordinary interstitial pneumonia). *Pathologia*. 2010; 7 (1): 80-83. [Russian].
- Djudjaj S, Papasotiriou M, Bülow RD, Wagnerova A, Lindenmeyer MT, Cohen CD, Strnad P, Goumenos DS, Floege J, Boor P. Keratins are novel markers of renal epithelial cell injury. *Kidney Int*. 2016; 89: 792-808.

*Матеріал надійшов
до редакції 04.05.2018*