

بررسی اثرات هورمون رشد بر روی تغییرات فراساختمان توپول ها و بافت بینابینی کلیه در رت به دنبال نفرکتومی پیشرفته

دکتر ملک سلیمانی مہرنجانی^۱ - دکتر سید محمدعلی شریعت زاده^۲

چکیده:

مقدمه: رشد جبرانی کلیه^۳ معمولاً از رشد نفرون ها و بافت بینابینی باقیمانده کلیه پس از برداشتن تمام یا قسمتی از کلیه به علت بیماری یا هر علت دیگر به وجود می آید و این حالت نتیجه پاسخ نفرون های باقیمانده، به کار اضافی است که ایجاد می شود. در چنین شرایطی با افزایش وزن کلیه باقیمانده مواجه می شویم که بر اثر هیپرتروفی و هیپرپلازی حاصل می شود. با این که هورمون رشد^۴ برای درمان بیماران اورمیک به کار می رود، ولی عقیده بر این است که این هورمون باعث افزایش هیپرتروفی و پیشرفت رشد جبرانی کلیه به سوی اسکار و در نهایت از کارافتادگی کلیه می گردد.

روش کار: هدف این تحقیق، مطالعه اثر هورمون رشد بر روی تغییرات فراساختمان توپول ها و بافت بینابینی کلیه بود. برای این منظور ۴۸ رت^۵ از دو نژاد نرمال لوئیس^۶ و دوارف لوئیس^۷ انتخاب گردیدند و سپس هر نژاد به چهار گروه کنترل، هورمون رشد نوترکیب، نفرکتومی پیشرفته و نفرکتومی پیشرفته با هورمون رشد نوترکیب تقسیم شدند. رت های هر دو نژاد تحت عمل نفرکتومی پیشرفته^۸ قرار گرفتند و آن گاه به مدت یک ماه روزانه دو نوبت به آنها هورمون رشد انسانی نوترکیب^۹ تزریق شد.

نتایج: نتایج به دست آمده از مطالعه میکروسکوپ الکترونی بافت کلیه نشان داد که در گروه رت های هورمون رشد نوترکیب، غشای پایه توپول ها دارای تراکم موضعی، در گروه نفرکتومی پیشرفته غشای پایه ضخیم و چندلایه ای و در گروه نفرکتومی پیشرفته و هورمون رشد، غشای پایه بسیار ضخیم شده بود. همچنین به طور مشترک در رت های دو گروه نفرکتومی پیشرفته و نفرکتومی همراه با هورمون رشد، موارد زیر در نواحی سیتوزولی و فضای بین سلولی توپول ها مشاهده گردید: ریزش حاشیه مسواکی رأس سلول ها، میتوکندری و لیزوزوم فراوان، میتوکندری آسیب دیده، تراکم سیتوپلاستیک میکروفیلاننت ها، افزایش فضای بین سلولی در توپول ها و سلول های تغییر یافته فیبروبلاست و میوفیبروبلاست که به وسیله پروتئین های انباشته شده در بافت خارج سلولی در بر گرفته شده بودند.

نتیجه گیری: باتوجه به این که مقایسه فراساختمان توپول ها و بافت بینابینی باقیمانده در هر دو نژاد رت، مشابه بود ولی تراکم مواد تجمع یافته (پروتئین ها) در بافت خارج سلولی و تراکم غشای پایه در گروه رت های نفرکتومی به اضافه هورمون رشد، کمی بیشتر از گروه نفرکتومی بود؛ لذا به نظر می رسد که هورمون رشد با افزایش سنتز پروتئین های غشای پایه و بافت خارج سلولی می تواند در تغییرات مورفولوژیک بافت بینابینی و توپول های کلیه مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: هورمون رشد، رشد جبرانی کلیه، نفرکتومی پیشرفته، بافت بینابینی و توپول های کلیه.

۱- استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه علوم اراک.

۲- دانشیار گروه زیست شناسی، دانشگاه اراک.

3. Compensatory Renal Growth (CRG).
4. Growth Hormone (GH).
5. Rat.
6. Normal Lewis.
7. Dwarf Lewis.
8. Subtotal Nephrectomy / 5/6 Nephrectomy (SNX).
9. recombinat human Growth Hormone (rhGH).

مقدمه

رشد جبرانی کلیه (CRG) معمولاً از رشد نفرون ها و بافت بینابینی باقیمانده کلیه پس از برداشتن تمام یا قسمتی از کلیه به علت بیماری یا هر علت دیگری به وجود می آید که این حالت پیامد پاسخ نفرون های باقیمانده به کار اضافی است که ایجاد می شود (۲۰۱).

در چنین شرایطی با افزایش وزن کلیه باقیمانده، روبه رو می شویم که این امر بر اثر هیپرتروفی (۳) و هیپرپلازی (۴) ایجاد می شود. مدل نفرکتومی پیشرفته که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفته است مدلی است که به طور وسیع برای مطالعه تغییرات پاتولوژیک کلیه که به دنبال برداشتن قسمتی از آن حاصل می شود، به کار می رود (۵). در این مدل به دنبال کاهش قابل توجه مقدار بافت کلیه، رشد جبرانی و به دنبال آن اسکار اتفاق می افتد و سرانجام به شکست کلیه ختم می گردد (۷۶).

با توجه به این که تحقیقات نشان داده است که برداشتن هیپوفیز و تغییر در میزان هورمون رشد و واسطه آن یعنی IGF-1^۱ پلاسما رشد جبرانی کلیه را مهار می کند، پیشنهاد شده است که هورمون رشد نقش مهمی در رشد و هیپر فیلتراسیون جبرانی کلیه و سپس اسکار آن دارد (۸۶ و ۹۰ و ۱۱۰ و ۱۱۲). البته در این زمینه فاکتورهای رشد دیگری نیز که موجب پیشرفت اسکار کلیه می شود، توسط محققین شناسایی شده است (۱۳ و ۱۴ و ۱۵ و ۱۶).

در سال های اخیر هورمون رشد برای درمان بسیاری از شکل های بیماری کلیوی مورد استفاده قرار گرفته است؛ مثلاً در بیمارانی که به دلیل کاهش عمل کلیه دارای عقب ماندگی رشد جسمانی شده اند (۱۷ و ۱۱). در مورد ایمنی استفاده درمانی از هورمون رشد، اتفاق نظر وجود ندارد (۱۸)؛ زیرا پاره ای از مطالعات نشان داده است که استفاده از هورمون رشد در درمان بیماران کلیوی موجب پیشرفت بیماری و حتی در نهایت به مرحله شکست کلیوی نیز ختم می شود (۱۹). همچنین نشان داده شده است که به کار بردن هورمون رشد نوترکیب موجب پیشرفت تغییرات پاتولوژیک کلیه در انسان و رت های اورمیک می گردد (۲۰ و ۲۱).

در این تحقیق بنیادی - کاربردی، اثر درازمدت هورمون رشد نوترکیب روی رشد جبرانی کلیه و تغییرات پاتولوژیک توپولوایتروستیشیال^۲ به دنبال نفرکتومی پیشرفته و در حد

میکروسکوپ الکترونی در رت های دو نژاد نرمال لوئیس و نرمال دوارف مورد مطالعه قرار گرفت. رت های نژاد دوارف لوئیس نسبت به نرمال لوئیس دارای ۱۰٪ هورمون رشد و مقدار کمتری IGF-1 می باشند (۲۲)؛ بنابراین استفاده از این دو نژاد از رت و به کار بردن هورمون رشد نوترکیب می تواند الگوی مناسبی برای مطالعه نقش هورمون رشد در پیشرفت روند تغییرات مورفولوژیک توپولوایتروستیشیال کلیه پس از نفرکتومی پیشرفته باشد.

روش کار

برای انجام این تحقیق از دو نژاد رت های نرمال لوئیس و دوارف لوئیس استفاده گردید. رت های دوارف یک موتانت طبیعی هستند که به طور خود به خودی و بر اثر تولید مثل از والدین خود یعنی نرمال لوئیس به وجود می آیند. از خصوصیات مهم این نژاد این است که درصد سلول های سوماتوتروپ آنها نسبت به والدین خود کاهش یافته و لذا مقدار هورمون رشد در پلاسمای خون به میزان قابل توجهی نقصان یافته است (۲۳) به طوری که در مقایسه با نوع نرمال جنس نر فقط دارای ۱۰٪ و جنس ماده ۶٪ از هورمون رشد می باشد (۲۱). علاوه بر این مقدار، پروتئین متصل شونده به هورمون رشد^۳ در رت های دوارف نیز کاهش یافته است (۲۴) و زمانی که این خصوصیت و عامل کمبود هورمون رشد در این رت ها همراه شود، نتیجه آن، کاهش رشد جسمانی این گروه از رت ها به حدود ۴۰٪ والدین خود خواهد بود (۲۲). همچنین رت های نژاد دوارف نسبت به والدین خود دارای مقدار کمتری IGF-1 در پلاسمای خود می باشند که این امر احتمالاً ناشی از کاهش تحریک کبد برای تولید IGF-1 توسط هورمون رشد می باشد (۲۵).

برای انجام این تحقیق، ۴۸ رت نر بالغ ۱۶ هفته ای از دو نژاد نرمال لوئیس و دوارف لوئیس با وزن های ۲۴۰ تا ۲۶۰ گرم برای نژاد نرمال لوئیس و ۱۳۰ تا ۱۴۰ گرم برای نژاد دوارف لوئیس انتخاب شدند. تعداد رت ها برای هر نژاد به صورت تصادفی و در چهار گروه ۶ تایی کنترل، هورمون رشد نوترکیب، نفرکتومی پیشرفته و

1. Insulin-like Growth Factor 1.
2. Tubulointerstitial.
3. Growth Hormone Binding Protein (GHBP).

سرب رنگ شدند و مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه برش‌های حداقل ۵ بلوک از هر قطعه برش مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

ضخامت با تراکم موضعی غشای پایه سلول‌های توپول‌ها (نزدیک و دور) در گروه رت‌های هورمون رشد نو ترکیب هر دو نژاد مشاهده شد (شکل ۱ - B).

این تغییر در گروه نفرکتومی و نفرکتومی همراه با هورمون رشد نو ترکیب شدید و شامل غشای پایه چند لایه‌ای و بسیار ضخیم بود (شکل ۱ - C و D). ریزش میکروویلی‌ها، برآمده شدن سیتوپلاسم‌ها به داخل لومن، میتوکندری‌های آسیب دیده، بزرگ شدن فضای بین سلولی در توپول‌ها، لیزوزوم ثانویه بزرگ، تراکم دستجات میکروفیلانمت‌ها در سیتوپلاسم سلول‌ها در مجاورت غشای پایه نیز مشاهده شد.

بافت بینابینی در رت‌های گروه کنترل و هورمون رشد نو ترکیب و در هر دو نژاد، طبیعی به نظر آمد اما در گروه‌های نفرکتومی پیشرفته و نفرکتومی همراه با هورمون رشد نو ترکیب نواحی فیروزه شده زیادی مشاهده شد (شکل ۲ - B). در این نواحی سلول‌های فیبروبلاست و میوفیبروبلاست تغییر یافته به وسیله تراکم پروتئین و مواد سنتز شده در بافت خارج سلولی در بر گرفته شده بودند (شکل ۲ - C و D).

نفرکتومی پیشرفته همراه با هورمون رشد نو ترکیب انتخاب شدند. این رت‌ها در قفس‌هایی به ابعاد $15 \times 30 \times 45$ سانتی متر مکعب، درجه حرارت $19/1^{\circ}C$ و سیکل ۱۲ ساعته تاریکی و روشنایی نگهداری می‌شدند و آزادانه به غذا و آب کافی دسترسی داشتند. برای نفرکتومی ابتدا رت‌ها به طور کامل بیهوش شدند. سپس با عمل جراحی به شیوه نفرکتومی پیشرفته، کلیه راست و دو قطب خلفی و قدامی کلیه چپ برداشته شدند. رت‌های گروه کنترل نیز بیهوش، شکم آنان باز شد و هر دو کلیه آنان مورد دست‌کاری قرار گرفت.

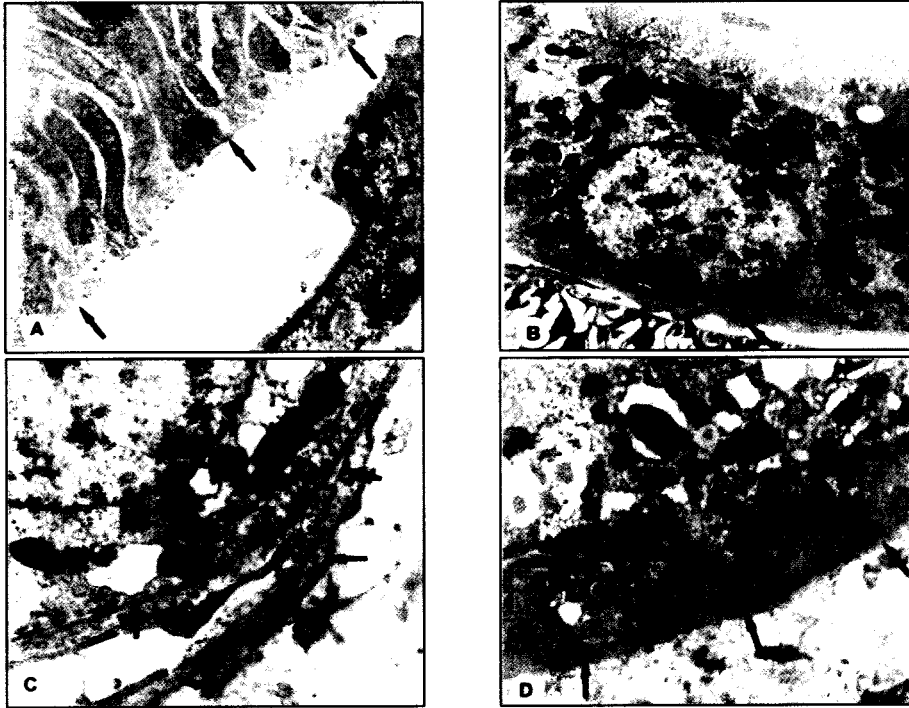
پس از یک ماه که رت‌ها ترمیم یافتند برای مدت ۳۰ روز و هر روز ۲ بار به رت‌های گروه نفرکتومی و گروه کنترل، هورمون رشد نو ترکیب به مقدار $1/6$ واحد بین‌المللی به نسبت کیلوگرم وزن بدن رت‌ها و به صورت زیر پوستی تزریق شد.

۱۲۰ روز پس از ایجاد نفرکتومی، رت‌ها بیهوش شدند (به وسیله تزریق داخل صفاقی با نسبت $0/3$ میلی لیتر برای 100 گرم وزن بدن). سپس ابتدا به وسیله محلول سالین و بعد توسط محلول فیکساتور PBS^۱ دارای $0/1$ نیترات سدیم و در ادامه با استفاده از بافر دارای 4% پارافرم دهید بافت کلیه ثابت شد.

از کلیه ثابت شده برش‌های افقی به ضخامت یک میلی‌متر بریده شد و آنگاه با یک شروع تصادفی سومین برش برای مطالعه میکروسکوپ الکترونی انتخاب شد (برش‌های میانی برای مطالعات دیگر مورد استفاده قرار گرفت).

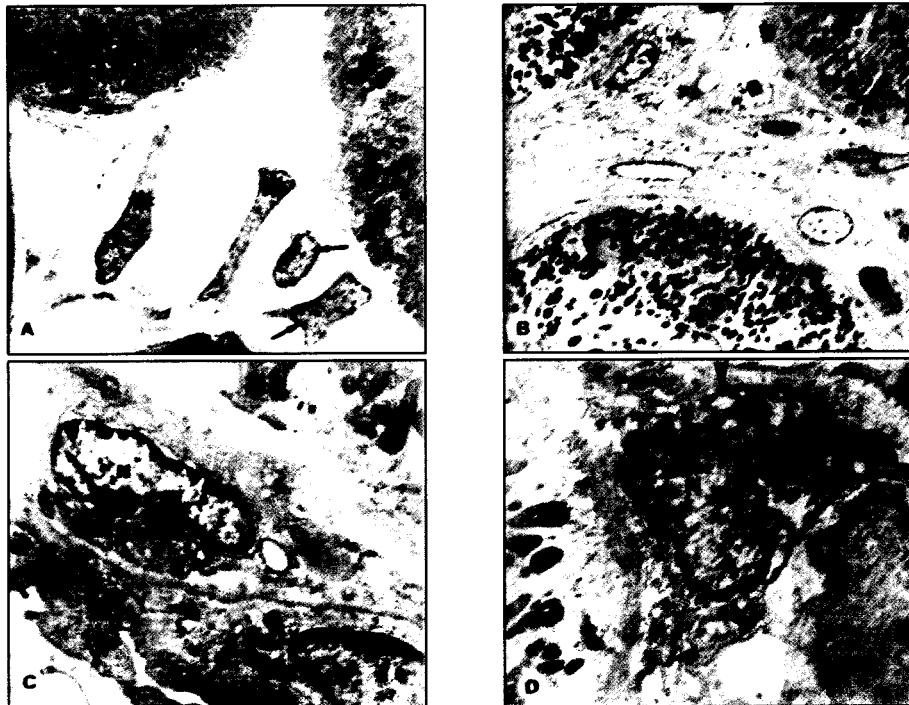
از بافت هر قطعه، ۶ بلوک یک میلی‌متر مکعبی و به صورت سیستماتیک از ناحیه OSOM^۲ و قشری تهیه شد. این بلوک‌ها در بافر فسفات ($M/1$ و $PH = 7/3$) و در بر دارنده $0/1$ گلو تارالدهید) در $4^{\circ}C$ برای مدت یک شب، ثابت شدند. صبح روز بعد این بلوک‌ها با بافر فسفات شسته شدند و مجدداً با 1% اسمیوم تتراکسید آبی 1% در دمای $4^{\circ}C$ و برای مدت ۲ ساعت ثابت شدند. سپس بلوک‌ها با محلول‌های الکل‌های 70% ، 90% و سه بار 100% آبگیری شدند و بعد از آن، دوبار و برای مدت ۳۰ دقیقه در اکسید پروپیلن قرار داده شدند. بلوک‌ها برای مدت یک شب در مخلوط 50 به 50 اکسید پروپیلن و آرالدیت قرار داده شدند. سپس در روز بعد در آرالدیت تنها قرار داده شدند و آنگاه برای برش‌گیری آماده شدند. از هر بلوک برش‌های فرنانازک^۳ با ضخامت تقریبی 80 نانومتر تهیه و با اورانیل استات و سیترات

1. Phosphate Buffered Saline.
2. Outer Stripe of Outer Medulla.
3. Ultrathin.



شکل ۱- الکترومیکروگراف‌های نشان‌دهنده غشای پایه توپول‌های پروکسیمال و دیستال کلیه در رت‌های لوئیس و دوآرف (بزرگنمایی ها $\times 9800$)

- A: غشای پایه طبیعی در رت‌های گروه کنترل (Lewis)
 B: غشای پایه با تراکم موضعی (پیکان‌ها) در گروه رت‌های هورمون رشد نوترکیب (Dwarf)
 C: غشای پایه چند لایه‌ای (پیکان‌ها) در رت‌های گروه نفرکتومی (Dwarf)
 D: غشای پایه بسیار ضخیم شده در رت‌های گروه نفرکتومی همراه با هورمون رشد نوترکیب (Dwarf)



شکل ۲- الکترومیکروگراف‌های مربوط به بافت بینابینی کلیه در رت‌های لوئیس و دوآرف

- A سلول‌های نوع ۱ قشری (ستاره‌ها) و سلول‌های فیبروبلاستیک نوع ۲ (پیکان‌ها) طبیعی در بافت بینابینی کلیه در رت‌های گروه کنترل (Dwarf) (بزرگنمایی $\times 2800$)
 B بخش اسکروزه شده بافت بینابینی همراه با سلول‌های استرومایی محاصره شده به وسیله رشته‌های کلاژن و بافت خارج سلولی در رت‌های گروه نفرکتومی همراه با هورمون رشد نوترکیب (Lewis)
 C یک سلول فیبروبلاست تغییر یافته در بافت بینابینی کلیه. هسته دندان‌دار گروه (N)، رتیلولوم آندوپلاستیک دانه دار (پیکان‌ها) و دستگاه گلژی پیشرفته (G) در رت‌های گروه نفرکتومی به اضافه هورمون رشد نوترکیب (بزرگنمایی $\times 9800$)
 D میوفیبروبلاست محاصره شده به وسیله پروتئین‌های خارج سلولی. هسته چین خورده (N)، ویزیکولار رتیلولوم آندوپلاستیک دانه دار (پیکان‌ها) و دسته‌های میکروفیلانمت در زیر سطح داخلی پلاسمالما در رت‌های گروه نفرکتومی همراه با هورمون رشد نوترکیب (بزرگنمایی $\times 5900$)

بحث

می‌روند. این حالت در هر دو گروه رت به دنبال نفرکتومی پیشرفته و نفرکتومی همراه با هورمون‌رشد نوترکیب مشاهده شد. این یافته‌ها مشابه نتایجی بود که از سوی پژوهشگران دیگر نیز گزارش شده است (۳۲). این مشخصات میوفیبروبلاست شبیه به مشخصات ساختمان میوفیبروبلاست‌های دخالت‌کننده در فرایند ترمیم زخم می‌باشد (۹ و ۲۸). پاره‌ای مطالعات دیگر نیز نشان داده است که میوفیبروبلاست همچنین در فرایند فیروز توپول‌ها و بافت بینابینی و در نتیجه به کاربرد PDGR^۲ نیز دخالت می‌کند. در نهایت می‌توان چنین بیان نمود که رت‌های هر دو نژاد پس از این که تحت نفرکتومی پیشرفته قرار گرفتند، پاسخ مشابهی را نشان دادند و پاسخ هر دو نژاد از رت به اجرای هورمون رشد نوترکیب نیز تفاوت زیادی نشان نداد، اگرچه به نظر می‌رسد برای رسیدن به یک نتیجه قطعی باید دوزهای بالاتری از هورمون رشد نوترکیب را به کار برد.

منابع

1. Girardi A.C., Rocha R.O., Britto L.R., et al., Upregulation of NHE3 is associated with compensatory cell growth response in young uninephrectomized rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2002; 283(6): 1296-303.
2. Jacobs M.L., Ghandrashekar V., Bartke A., et al., Early effects of streptozotocin-induced diabetes on insulin-like growth factor-I in kidneys of transgenic and growth hormone-deficient dwarf mice. *Exp. Nephrol.*, 1997; 5: 337-44.
3. Celsi G., Jakobssen B., Aperia A., Influence of age on compensatory renal growth in rats. *Pediatr. Res.*, 1986; 20: 347-50.
4. Terzi F., Ticozzi C., Burtin M., et al., Subtotal but not unilateral nephrectomy induces hyperplasia and protooncogene expression. *Am. J. Physiol.*, 1995; 268: 793-F801.
5. Floege J., Alperse C.E., Burns M., et al., Glomerular cells, extracellular matrix accumulation and the development of glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Laboratory Invest.*, 1992; 66: 485-97.
6. Haylor J., Chowdry J., Baillie H., et al., Renal function and morphometry in the dwarf rat following a reduction in renal mass. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1996; 11(4): 643-50.

تخریب یا آسیب غشای پایه توپول‌ها همراه با تجمع پروتئین منتشر شده در بافت خارج سلولی از مشخصات فیروز توپول‌ها و بافت بینابینی کلیه می‌باشد (۲۶). این حالت در مرحله نهایی و پیشرفته بیماری کلیوی مشاهده می‌شود که سرانجام به شکست کلیه نیز ختم می‌شود (۲۷). در این مطالعه نمای فراساختمان توپول‌ها و بافت بینابینی در هر دو نژاد به طور کلی مشابه بود. این تغییرات مورفولوژیک شامل غشای پایه ضخیم شده و تجمع مواد پروتئین‌ها در بافت خارج سلولی بود که سلول‌های بافت بینابینی (فیبروبلاست و میوفیبروبلاست) را دربر گرفته بودند. در برخی موارد تجمع مواد و سنتز پروتئین‌ها در رت‌های گروه نفرکتومی همراه با هورمون رشد نوترکیب در مقایسه با گروه نفرکتومی پیشرفته، بیشتر بود. در سال‌های اخیر توجه زیادی به اهمیت سلول‌های میوفیبروبلاست در فرایند فیروز شدن کلیه در جریان بیماری‌ها جلب شده است (۲۷ و ۲۸). هرچند که در مورد منشأ سلول‌های میوفیبروبلاست اطلاعات کمی در دست است اما مطالعات پاتولوژیک و کشت سلول نشان می‌دهد که ممکن است سلول‌های فیبروبلاست یا سلول‌های عضلانی صاف، به وجود آورنده سلول میوفیبروبلاست باشند (۲۹).

اخیراً گزارش شده است که تغییر شکل تدریجی سلول‌های اپی‌تلیال توپول‌ها به دنبال نفرکتومی پیشرفته می‌تواند منشأ ایجاد میوفیبروبلاست در بافت کلیه باشد (۳۰). در این فرایند سلول‌های اپی‌تلیال قطیبت، رأس و پایه خود را از دست می‌دهند، غشای پایه توپول‌ها نیز از یکدیگر جدا می‌شوند، طویل می‌گردند و سپس به بافت بینابینی مهاجرت می‌کنند. این سلول‌ها سپس نمای فیبروبلاست به خود می‌گیرند و دارای میکروفیلاننت‌های اکتین و میتوکندری‌های فراوان می‌شوند.

از مشخصات سلول‌های میوفیبروبلاست، داشتن هسته دنداندار، شبکه رتیکولوآندوپلاسمیک و زیگولار قابل توجه و دستگاه گلژی بزرگ می‌باشد. سلول‌های میوفیبروبلاست همچنین به وسیله محل‌های اتصال سلول به استروما^۱ به بافت خارج سلولی متصل می‌شوند.

در این مطالعه برخی از سلول‌های اپی‌تلیال آسیب‌دیده توپول‌ها دارای دستجات میکروفیلاننت‌های اکتین با اجسام متراکم بودند که از مشخصات سلول‌های میوفیبروبلاست به شمار

1. Fibronxus.

2. Platelete Drived Growth Factor.

7. Gretz N., Meisinger E., Waldherr R., et al., Acute renal failure after 5/6 nephrectomy: histological and functional changes, *Contrib. Nephrol.*, 1988; 60: 56-63.
8. Fine L., The biology of renal hypertrophy, *Kidney Int.*, 1986; 29: 619-34.
9. Mok K.Y., Sandberg K., Sweeny J.M., et al., Growth hormone regulation of glomerular AT1 angiotension receptors in adult uninephrectomized male rats, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2003; 285(6): F1085-91.
10. Mulrone S.E., Pesce C., Early hyperplastic renal growth after uninephrectomy in adult female rats. *Endocrinology*, 2000; 14(3): 932-37.
11. Roelfsema V., Clark R.G., The growth hormone and insulin-like growth factor axis: its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12(6): 1297-306.
12. Haylor J.L., McKillop I.H., Oldroyd S.D., et al., IGF-1 inhibitors reduce compensatory hyperfiltration in the isolated rat kidney following unilateral nephrectomy. *Nephrol. Dialysis Transplantation*, 2000; 15(1): 87-92.
13. Muchaneta-Kubara E.C., Sayd-Ahmed N., et al., Subtotal nephrectomy: a mosaic of growth factors. *Nephrol. Dialysis Transplantation*, 1995; 10: 320-27.
14. Border W.A. and Noble A.N., Transforming growth factor B in tissue fibrosis. *New Eng. J. Med.*, 1994; 10: 1286-92.
15. Nahas A.M., Growth factors and glomerular sclerosis. *Kidney Int.*, 1992; 36: 15-20.
16. Ostendorf T., Kunter U., Grone H.J. et al., Specific antagonism of PDGF prevents renal scarring in experimental glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12(5): 909-18.
17. Roelfsema V., Lane M.H. and Clark R.G., Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) displacers: relevance to the treatment of renal disease. *Pediatr. Nephrol.*, 2002; 14(7): 584-88.
18. van Neck J.W., Cingel V., van Vliet A.K., et al., High-protein induced renal enlargement is growth hormone independent, *Kidney Int.*, 2002; 62(4): 1187-95.
19. Jabs K., van Dop C., Harmon W.E., Growth hormone treatment of growth failure among children with renal transplants. *Kidney Int. Suppl.*, 1993; 43: S71-75.
20. Arnold W.C., Shikey B., Frindik P., et al., Effect of growth hormone on kidney growth and glomerular structure, *Pediatric Nephrology*, 1991; 5: 529-32.
21. Laine J., Krogerus L., Sarna S., et al., Recombinant human growth hormone treatment. *Transplantation*, 1996; 61: 898-903.
22. Charlton H.M., Clark R.G., Robinson I.C.A.F., et al., Growth hormone-deficient dwarfism in the rat: a new mutation. *J. of Endocrinology*, 1988; 119: 51-58.
23. Kinerman R.D., Chen T.T., Frawley L.S., A cellular basis of growth hormone deficiency in the rat: analysis of growth hormone and prolactin release by resealed hemolytic plaque assay. *Endocrinology*, 1989; 125: 2035-40.
24. Barnard R., Mulcahy J., Garcia Aragon J., et al., Serum growth hormone binding protein and hepatic GH binding sites in the Lewis dwarf rat: effects of 1 and GH. *Growth Regulation*, 1994; 4: 147-54.
25. Roberts C.T., Brown A.L., Graham D.E., et al., Growth hormone regulates the abundance of insulin-like growth factor IRNA in adult rat liver. *J. Biol. Chem.*, 1986; 261: 10025-28.
26. Tang W.W., Feng L., Xia Y., et al., Extracellular matrix accumulation in immune-mediated tubulointerstitial injury. *Kidney International*, 1994; 54: 1099-84.
27. Zhang G., Moorhead P.J., Nahasa M.E., Myofibroblasts and the progression of experimental glomerulonephritis. *Exp. Nephrol.*, 1995; 3: 308-18.
28. Hewitson T.D., Becker G.J., Interstitial Myofibroblasts in IgA glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.*, 1995; 15: 111-17.
29. Kocker O., Skalli O., Bloom W.S., et al., Cytoskeleton of rat aortic smooth muscle cells. Normal conditions and experimental intimal thickening, *Laboratory Investigation*, 1984; 50: 645-52.
30. Yee-Yung N., Tung-Po H., Wu-Cgang Y., et al., Tubular epithelial myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. *Kidney Int.*, 1998; 54: 864-76.
31. Schurch W., Seemayer T.A., Gabbiani G., Myofibroblasts, histology for pathologists, S.S. Sternberg (ed.), Raven Press, New York, 1992; 134-9.
32. Gabbiani G., Chaponnier C., Huttner I., Cytoplasmic filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing, *J. of Cell Biol.*, 1978; 7: 561-68.