

**MORFOLÓGIAI VIZSGÁLÓMÓDSZEREK  
ALKALMAZÁSA A NEFROLÓGIAI-DIABETOLÓGIAI  
KUTATÁSOKBAN ÉS A KLINIKO-PATOLÓGIÁBAN**

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**DR. DEGRELL PÉTER**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar  
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum



A Doktori Iskola vezetője: Prof. DR. KOMOLY SÁMUEL

Programvezető: Prof. DR. NAGY JUDIT

Témavezető: Prof. DR. WITTMANN ISTVÁN

PÉCS, 2009

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AIN	akut intersticiális nefritisz
AEC	amino-aethylcarbasol
AGE	advanced glycation endproducts
CLSM	konfokális, lézerpásztázó, fluoreszcencia mikroszkóp
DAB	diaminobenzidin
EM	elektronmikroszkóp
F	fibrilláris
F/f	fibrinogén/fibrin
FITC	fluoreszcein-isotiocianát
FM	fénymikroszkóp
FSGS	fokális szegmentális glomeruloszklerózis
GBM	glomeruláris bazális membrán
GN	glomerulonefritisz
GP	glomerulopátia
GV	glomeruláris eredetű vérzés/ ~ vörösvértetek
HT	hipertónia
IC	intracelluláris
IF	immunfluoreszcencia
IGT	impaired glucose tolerance = károsodott glükóz tolerancia
IH	immunhisztológia
IT	immuntaktoid
JSS	jellegzetes speciális struktúrák
KO	kontroll
MF	mikrofibrilláris
MGO	metilglioxál
MT	mikrotubuláris
OGTT	orális glükóz tolerancia teszt
PAS	perjódsav Schiff
RAAS	renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
SF	szolubilis fibrinogén
STZ	streptozotocin
TB	Tris puffer
TI	tubulointerstícium
XFb	keresztkötött fibrin
VMH	ventromediális hipotalamusz

### ***Bevezetés:***

1.) Humán vesebiopsziás minták immunfluoreszcenciás (IF) vizsgálata során fibrinogén-fibrin megjelenését számos alkalommal, változatos lokalizációban, különböző mintázattal és intenzitással látunk a vese glomeruláris és tubulointersticiális területében. Azért használjuk egyelőre, a további eredményeink ismertetéséig, a fibrinogén-fibrin elnevezést, mert a jelenleg forgalomban kapható, jól bevált, a rutin vizsgálatoknál használatos immunsavó általában mind a fibrinogénnel, mind a fibrinnel reagál. A fibrinogén-fibrin glomeruláris és/vagy intersticiális megjelenése egyértelműen kóros jelenség, ép, egészséges veseszövetben nem fordul elő. Sok vesemegbetegedésben a fibrinogén-fibrin megjelenése és kóros szerepe nagyon sok vonatkozásban csak részben tisztázott, sokszor ellentmondásos, vagy éppen tisztázatlan. Az eddig rutinszerűen használt fénymikroszkópos (FM), direkt immunfluoreszcencia (IF) és elektronmikroszkópos (EM) vizsgálatokkal a fenti kérdések mindegyikére nem tudunk választ adni, ezért konfokális, lézerpásztázó, fluoreszcencia mikroszkópos (CLSM) módszert is választottunk. Ehhez a vizsgálathoz egy új, eddig még nem alkalmazott kettős jelölésű vizsgáló eljárást alkalmaztunk. Ellenőriztük, hogy a CSLM alkalmas-e a fent leírt kérdések megválaszolására? Azt is vizsgáltuk, hogy a fibrinogén-fibrin pontosan hol helyezkedik el, van-e összefüggés a depozíció és az adott kórkép morfológiai súlyossága között, mutat-e jellegzetes rajzolatot az egyes betegcsoportokon belül?

2.) A hematuria a legkülönbözőbb urogenitális betegségek tünete lehet, a fejlődési rendellenességektől a gyulladásokon keresztül a daganatos megbetegedésekig. A hematuria okának, lokalizációjának megtalálása gyakori és nehéz differenciáldiagnosztikai kérdés. Glomerulonefritisekben (GN) és egyéb glomeruláris eredetű vesebetegségekből glomeruláris típusú, glomeruláris eredetű vérzésre (GV) jellegzetes dizomorf vörösvértestek kerülnek a vizeletbe. A glomeruláris haematuriaiban észlelt GV kialakulásának mechanizmusa nem

teljesen ismert. Azt vizsgáltuk, hogy metilglioxál – karbonil stressz – hatására kialakulnak-e glomeruláris típusú vörösvértest alakok?

3.) A szénhidrát anyagcserezavar egyik korai fázisa a csökkent glukóz-tolerancia (impaired glucose tolerance, IGT). Ez az állapot a diabétesz és a normális anyagcserehelyzet között helyezkedik el. Diabéteszes vesebetegségben fokozott intrarenális renin produkciót, és előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation end-products, AGE) pl. imidazolon megjelenését mutatták ki. A diabéteszes betegekben évek, évtizedek alatt kialakulhat diabéteszes nefropátia, és a hipertóniás (HT) betegek egy részében nefroszklerózis jön létre. A diabétesz és a HT gyakran együtt fordul elő ugyanabban a betegben, és egymás káros hatásait erősítik. Ezen betegségekben a veseszövődmény patogenezise pontosan mindmáig nem ismert, de egyértelmű, hogy a minél korábbi megbetegedés állapotában elkezdett kezelés a vesefunkció romlását lassíthatja, megállíthatja, ideális esetben reverzibilissé teheti. Fentiek miatt kiemelkedően fontos ezekben a betegekben kialakuló vesekárosodások legkorábbi elváltozásainak megismerése.

Patkányokban létrehozott IGT és hipertónia (IGT+HT) együttesen vesekárosodást okozott. A vesében IGT+HT állapotában kialakuló morfológiai-hisztomorfológiai eltérésekről adatok tudomásunk szerint nem ismeretesek.

Ezért állatkísérletes anyagunkban azt vizsgáltuk, hogy 1.) egyidejűleg létrehozott IGT és hipertónia (IGT+HT) állapota milyen kórélettani-homeosztatiszikus eltérésekkel jár, továbbá 2.) megjelenik-e ill. aktiválódik-e az AGE-imidazolon és a renin a vesében, 3.) kialakulnak-e morfológiai eltérések a vesében?

4.) Humán vesebiopsziás minták elektronmikroszkópos vizsgálata során elsősorban az ún. immunpatogenetikai glomerulonefritiszekben többször észlelünk váltakozó elektrondenzitású

depozitumokat a vese glomerulus különböző területeiben. Ezeknek az immundepozitumoknak az elektronmikroszkópos kisebb nagyítással homogén, nagy nagyítással részben szintén homogén, vagy nagyon finom, egyenletes szemcsés (granuláris) elektronenz rajzolata van. Ritkábban látunk ezektől eltérő, speciális organizált struktúrákat, rajzolatot mutató, változó elektronenzitású képleteket. Ezek a jellegzetes speciális struktúrák nagyon különbözőek, és csak elektronmikroszkópos vizsgálattal láthatóak.

Az organizált struktúrák lehetnek fibrilláris, vagy tubuláris rajzolatúak, ezen belül a fibrillumok vagy tubulusok elhelyezkedése lehet részben teljesen rendezetlen, más esetekben rendezett párhuzamos, és/vagy köteges, halrajszerű stb. Más depozitumok lehetnek kollagénhez nagyon hasonló, „collagen-like” rajzolatúak, vagy fibronectinnek megfelelő, vagy ahhoz hasonló képleteket látunk. Az organizált depozitumok az esetek egy részében familiáris-herediter nefropátiára utalnak.

Ezeknek a speciális organizált struktúráknak az ismerete azért kiemelkedően fontos, mert az úgynevezett rutin elektronmikroszkópos vizsgálat során ezek a látótérbe kerülő képletek jelentős diagnosztikai értékkel bírnak: adott esetben egyrészt az előzőekben feltételezett vagy valószínűsített diagnózisokat megerősítik, így pl. SLE, krioglobulinémia, stb. Másrészt az addigi vizsgálatokkal nem gyanított betegségek elektronmikroszkópos diagnózisát és/vagy ezek valószínűsítését adják, pl myeloma multiplex, limfóma stb.

Jelen feldolgozásunkban a speciális organizált struktúrákon belül az ún. immuntaktoid, mikrotubuláris- fibrilláris glomerulopátiákkal foglalkozunk.

#### *Anyag és módszer:*

1.) Humán vesebiopsziás anyagunkban fény- (FM), immunfluoreszcens-elektronmikroszkópos (EM), és konfokális, lézerpásztázó, fluoreszcencia mikroszkópos (CLSM) vizsgálatot végeztünk, utóbbinál kettős jelöléses eljárással. Vizsgáltuk a fibrinogén

depozíció glomeruláris jellegzetességeit: lokalizációját, eloszlását, mintázatát a glomeruláris vesebetegségekben. Összehasonlítottuk a glomeruláris és tubulointersticiális betegségekben a tubulointersticiális fibrinogén-fibrin kiterjedtségét. A glomeruláris és tubulointersticiális csoport mérési adatainak összehasonlítására, statisztikai értékelésére két mintás t-próbát alkalmaztunk. A kapott eredményeket átlag  $\pm$  standard hiba formában tüntettük fel. Szignifikáns különbség megállapításához a  $p < 0,05$  értéket vettük alapul. A nyert adatokat SPSS szoftverrel elemeztük.

2.) Ép vörösvértestek (vvt) szuszpenzióját szobahőmérsékleten metilglioxállal (MGO) inkubáltuk. A mintákat süllyesztett kondenzorú fénymikroszkóppal, 400x-os nagyítással vizsgáltuk. Pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatot is végeztünk a vvt deformitások ellenőrzésére. A fénymikroszkópos eredményeket átlag  $\pm$  SEM formájában ábrázoltuk, a statisztikai értékeléshez Kruskal-Wallis tesztet és a Mann-Whitney U tesztet használtunk.

3.) Felnőtt, hím Wistar törzsű laboratóriumi patkányoknak intracerebrálisan a ventromediális hipotalamuszba (VMH) metilglioxál (MGO) mikroinjekciót adtunk. 'Orális' glukóz-tolerancia teszt (OGTT), plasma koleszterin, triglicerid és húgysav, inzulin- és leptin-szinteket mértünk. Az állatok vérnyomását szemiautomatikus módon mértük. A kísérleti eredményeket többszemponos varianciaanalízissel (ANOVA) és  $t$ -próbával értékeltük. A formalinban fixált, paraffinba ágyazott vesékből renin, AGE- és endotél immunhisztológiai (IH) fénymikroszkópos vizsgálatát, és a renin immunelektronmikroszkópos kimutatását flat embedding módszerrel végeztük.

4.) Az összes, 2110 natív vesebiopsziás esetünket IF, FM, és EM-el vizsgáltuk. Ebből a vizsgálati anyagból 1999-2003 között az immuntaktoid-mikrofibrilláris-mikrotubuláris GP eseteiben részletes kliniko-patológiai elemzést végeztünk.

***Eredmények:***

1.) Módszerünkkel – kettős jelölés, CLSM – pontosan lokalizálni tudtuk a F/f-t. A vizsgált, nem félholdas eseteinkben a fibrinogén-fibrin pozitivitás háttérében fibrinogén (SF) volt kimutatható, fibrin (XFb) viszont egyik esetben sem. A fibrinogén *glomeruláris* lokalizációja az általunk vizsgált vesemegbetegedések eseteiben nagyon különbözött, de egy-egy betegség csoporton belül jellegzetesen mindig megegyezett azzal a glomeruláris területtel, ahol a fény- és elektronmikroszkóposan látható elváltozások kialakultak. Mind a glomeruláris kórképek, mind a tubulointersticiális betegségek csoportjaiban kiszámítottuk a vese *tubulointersticiumában* megfigyelt fibrinogén területét, és a kapott értékeket egymással összevetve, a következő eredményeket kaptuk: A tubulointersticiális betegségek csoportjában a teljes fibrinogén átlagterülete  $1.035.733 \pm 52.664$ , a glomerulopátiák csoportjában a teljes fibrinogén átlagterülete  $487.490 \pm 28.033$  volt. A tubulointersticiális fibrinogén kiterjedtsége az AIN és a glomerulopátiák között szignifikánsan különbözött:  $p < 0,001$ .

2.) MGO hatására glomeruláris típusú vörösvértestek jöttek létre. A GV-ben észleltekkkel megegyező, jellegzetes vörösvértest morfológiai elváltozásokat találtunk. A vörösvértestek felszínén egy, vagy több, gömbölyded membránkiboltosulás, „bleb” alakult ki, részben kifejezett lefűződésekkkel. Ez a hatás idő- és koncentrációfüggő. A glomeruláris típusú vvt-k aránya a 30 percig MGO-val kezelt vvt-szuszpenzióban az MGO koncentrációjának növelésével fokozatosan emelkedett. A kontrollban  $5,4 \pm 3,9\%$  volt, majd 0,25 mM MGO hatására  $21,9 \pm 8,6\%$ -ra, 0,5 mM MGO hatására  $29,3 \pm 5,8\%$ -ra ( $p < 0,01$  vs. kontroll) és 1

mM MGO hatására  $48,9 \pm 4,8\%$ -ra emelkedett a károsodott vvt-k aránya ( $p < 0,01$  vs. kontroll). Az 1 mM MGO hatása már 10 perc inkubációs idő mellett kifejlődött (glomeruláris vvt-k aránya:  $38,1 \pm 4,1\%$ ,  $p < 0,01$  vs. kontroll), és a 20 perces inkubáció hatása (glomeruláris vvt-k aránya:  $49,6 \pm 4,4\%$ ,  $p < 0,01$  vs. kontroll) már megegyezett a 30 perces inkubációéval.

3.) Anyagunkban az MGO-kezelt patkányokban csökkent glukóz-tolerancia és hipertónia alakult ki. Ezekben az állatokban renin- és imidazon-pozitivitást észleltünk a glomerulusok mezangiális területében, a vese papilláris területében a peritubuláris kapillárisoknak megfelelően, és ugyanezen régióban, azaz a vese papilláris területében fibrózis alakult ki.

4.) Kidolgoztuk az organizált depozitumokkal járó, az ún. immuntaktoid, mikrotubuláris-fibrilláris glomerulopátiák differenciál diagnosztikájának új algoritmusát.

*A fibrilláris, mikrotubuláris és immuntaktoid glomerulopátia kliniko-pathológiai jelentősége:*

1. A diagnosis felállítása csak elektronmikroszkópos vizsgálattal lehetséges.
2. A betegek többsége vesebetegségre utaló tünetek miatt kerül vesebiopsziás vizsgálatra. A fibrilláris GN és különösen az immuntaktoid GP háttérében eddig nem ismert megbetegedés, így malignus vagy benignus limfoproliferatív betegség, CLL. stb. állhat. Ezért az alapbetegség tisztázására célzott vizsgálatokat kell végezni. Fenti betegségek korai „véletlenszerű” felfedezésével az alapbetegség és a vesebetegség adott esetben gyógyíthatóvá válik, és/vagy a betegség progressziója lassítható.
3. A vesebiopszia előtt már ismert, általában malignus, gyakran hematológiai megbetegedés, így pl. CLL renális manifesztációját jelzi. A vesebetegség ez esetben csak az alapbetegség (pl. CLL) kezelésével gyógyítható.



4. Bizonyos esetekben az organizált depozitumok felismerése és bizonyítása korai és/vagy bizonytalan klinikai-laboratóriumi észlelések mellett komplettálja a diagnózist, azaz ezzel a diagnosztikai érveléssel az addig nem indokolt kezelés indikációját jelenti, pl. MGUS eseteiben.

### ***Megbeszélés***

1.) Eredményeink alapján megállapítható, hogy az általunk vizsgált esetekben a vese glomerulusaiban és a tubulointersticiális területében szolubilis fibrinogén (SF) megjelenését tudtuk kimutatni. Keresztkötött fibrin (XFb) a kontroll RPGN csoport crescentes területén kívül egyik esetben sem volt igazolható. Sok szerző a vesebetegségben vagy fibrinogén, vagy fibrin kimutatásáról ír, részben következetesen a címben és a közleményben is, részben eltérően a cikk címében és a közleményben. Ugyanakkor a legtöbb szerző szerző DAKO gyártmányú terméket használt. A DAKO által termelt, fluoreszcein izotiocianáttal jelzett, poliklonális, nyúlban termelt anti-humán fibrinogén reagál mind natív fibrinogénnel, mind a fibrinogén D és E fragmentumaival és a fibrinnel egyaránt. Ebből következik, hogy az ezt a DAKO terméket használó szerzők, amennyiben egyéb differenciál diagnosztikai módszert nem alkalmaztak, nem tudhatták, hogy fibrinogént vagy fibrint mutatnak ki. Ezért anyagunkban a DAKO által előállított és IF vizsgálatainkban használt módszer mellett mindegyik esetünkben a formalinban fixált és paraffinba ágyazott anyagban Mallory féle foszforwolframsavas hematoxin festést végeztünk. Ez a festés a fibrin kimutatására alkalmas eljárás. Ugyanakkor mindegyik esetben EM feldolgozást is végeztünk, amely vizsgálattal a fibrin (XFb) egy speciális fibrilláris, organizált struktúra formájában jelenik meg. A három módszer együttes alkalmazásával a fibrinogén és/vagy fibrin jól elkülöníthető. Néhány munkacsoport a vesebiopsziás mintákban anti humán D-dimert használt a fibrin kimutatására, mások ugyanezt a módszert a fibrinolízis jelzésére alkalmazták, részben plazminogén

előkezeléssel, részben e nélkül. A D-dimer fibrin-degradációs termék. Egyik tanulmányban 25 IgA NP és 12 Henoch-Schönlein purpura nefritisz esetében vizsgálták anti humán fibrinogénnel az FRA (=fibrinogen-fibrin-related antigen), és keresztkötött fibrin (XFb) jelenlétét, utóbbit anti D-dimerrel, plazmin kezelés előtt és után. Az intenzív FRA depozíció eseteiben az XFb eloszlása a plazmin kezelés után jobban emlékeztetett az FRA eloszlására, mintsem a plazmin kezelés előtt. Esetlegesen felvethető, hogy a D-dimer biztosan fibrint jelez-e a szövettani vizsgálatokban, vagy a fibrinolízis markere? Nehezen értelmezhető, hogy egyik vizsgálatban plazmin előkezelés nélkül, másokban előkezeléssel és a nélkül lényegében hasonló eredményre jutottak. Kiemeljük, hogy az általunk alkalmazott kettős jelöléses módszerrel az eddigi ismert közlésekkel szemben sokkal pontosabban tudjuk lokalizálni a fibrinogén megjelenési helyét. Az eddig ismert közleményekben „kapilláris fal”-ban való megjelenésről történik említés. A kapilláris fal azonban magában foglalja mind az endotél, mind a glomeruláris bazális membrán rétegét. Módszerünkkel pontosan meg tudtuk határozni, hogy a fibrinogén csak az endotélben, vagy az endotélben és a glomeruláris bazális membránban egyaránt, és/vagy csak a glomeruláris bazális membránban jelenik meg.

A tubulointerstíciumban a peritubuláris kapilláris-tubuláris hám egysége és megtartottsága a vese működésének „Achilles-sarka”. Anyagunkban a tubulointersticiális vesemegbetegedések eseteiben a fibrinogén intersticiális megjelenése sok esetben extravazációnak felelt meg, ezzel a peritubuláris kapilláris-tubuláris hám szoros kapcsolata károsodott.

2.) Vizsgálati eredményeink szerint *in vitro*, MGO adásával ugyanolyan morfológiai elváltozások alakultak ki a vörösvértesteken, mint amelyek az ún. glomeruláris eredetű vérzésre (GV), -hematuriára jellegzetesek. Ezek a GV-k (= dizmorf vvt-k) jellegzetes, centrifugált festetlen vizeletüledék készítményekben is felismerhető egy-két, vagy több membránlefűződést, „fülképződéseket” mutatnak. A GV alakzatokat egyes szerzők a Walt

Disney filmekből ismert „Mickey mouse” rajzfigurához is hasonlítják. Ezek a vörösvértest-elváltozások általában immunpatogenetikai alapon kialakuló glomerulonefritiszekben, de más, nem glomerulonefritisz eredetű glomeruláris megbetegedésekben, pl. Alport szindrómában is észlelhetők a vizelet üledékben. A GV elváltozások ismerete alapvetően fontos a vesebetegségek differenciál diagnosztikájában, mert jelenlétük glomeruláris eredetű vesebetegség jele.

Eddigi elképzelések szerint a vörösvértestek kiboltosulása a – GV – a vese tubulusokban alakul ki ozmotikus stressz következtében, vagy a glomeruláris bazális membránon való átpréselődéskor szerzett károsodás miatt alakulnak ki. Azonban azt is kimutatták, hogy önmagában az ozmotikus stressz következtében nem alakul ki dizmorf vörösvértest. Ugyanakkor megkérdőjelezhető, hogy önmagában a vörösvértestek glomeruláris bazális membránon való átjutása hozna létre dizmorf vvt-eket, mert a vvt morfológiát a kacsdiuretikumok használata is befolyásolja.

Alport-szindrómában és vékony bazális membrán nefropátiában szintén glomeruláris eredetű vörösvértesteket találunk. Felvetődik, hogy ezekben a megbetegedésekben gyulladás indukálta karbonil stressz vajon kialakulhat-e, vagy milyen úton alakulhat ki. Újabb tanulmányok szerint a gyulladásos elváltozások az Alport nefropátiában is kialakulhatnak.

Eredményeink alapján az MGO oxidatív stresszt és intracelluláris kalcium felhalmozódást indukált izolált humán vörösvértestekben. Ezek a hatások megelőzhetőek antioxidánsokkal. Az MGO citotoxikus hatásának következményeként dizmorf vörösvértestek kialakulása volt megfigyelhető, ami glomeruláris hematuria esetén is észlelhető. A dizmorf vvt-k kialakulása koncentrációfüggő, és már 10 perc inkubáció után is észlelhető volt. A vörösvértestek membránlefűződésének egy lehetséges mechanizmusa a karbonil stressz.

3.) Az állatkísérletes anyagunkban a metilglioxállal kezelt patkányokban csökkent glukóz-tolerancia és hipertónia alakult ki. Ezekben az állatokban renin- és imidazon-pozitivitást észleltünk a glomerulusok mezangiális területében, továbbá renin- és imidazon-pozitivitást a vese papillaris területében a peritubuláris kapillárisoknak megfelelően, és ugyanezen régióban fibrózis alakult ki. Ismert, hogy bármilyen tubulointersticiális károsodás és végső soron az intersticiális fibrózis alapvető szereppel bír a legkülönbözőbb eredetű vesemegbetegedésekben, és a vesebetegség progressziójának meghatározó tényezője. Ismert, hogy az intrarenalis renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivációja és az AGE-k akkumulációja a tubulointersticiális megbetegedés-károsodás patogenezisében szereppel bír. A renin mRNA expressziójának megemelkedését írták le diabéteszes nefropátiás betegek proximális tubuláris hámsejtjeiben és streptozotocin-indukálta diabéteszes (STZ) patkányokban. Renint mutattak ki STZ diabéteszes patkányok proximális tubuláris hámsejtjeiben, és STZ-diabéteszes hipertenzív transgén (mREN-2)<sup>27</sup> patkányokban. Állatokban és részben humán anyagban is leírták renin expresszióját a proximális tubuláris epithelialis sejtekben. Úgy tudjuk, elsőként észleltük a renin megjelenését a peritubuláris kapillárisok endotéliális sejtjeiben a vese velőállományában.

A szénhidrát-metabolizmus zavarával összefüggő vese-megbetegedésben a nem enzimátikus glikáció egy másik alapvető tényező. AGE-akkumulációt írták le STZ-létrehozta diabéteszes patkányok proximális tubularis sejtjeiben, és az imidazon depozícióját a diabéteszes betegek vese tubularis sejtjeiben. Úgy tudjuk, hogy anyagunkban elsőként írtuk le az imidazon-AGE megjelenését a hipertenzív-IGT-s patkányok vese papillaris területének peritubuláris kapilláris endotél sejtjeiben.

A renin és imidazon peritubuláris kapilláris endotél sejtekben való megjelenésének patomechanizmusát pontosan nem ismerjük. A lehetséges egyik út, hogy a tubularis epithelialis sejtből kerül a peritubuláris kapilláris endotélsejtbe, vagy a *de novo* szintézis az

endotéliális sejtben, és/vagy a juxtaglomeruláris apparátusból a keringésbe jutva a rekapillárizáció útján is. A patomechanizmusnak a tisztázása további vizsgálatokat igényel.

A TI fibrózisnak a pontos patomechanizmusa nem ismert. A vesepapillák tubulointerstíciumában az MGO-val kezelt állatokban renin- és AGE-akkumulációt igazoltunk, ugyanitt fibrózis is kialakult. A renin-angiotenzin rendszer lokálisan nagyon aktív a vesében. Angiotenzin II infúziója patkányokban az interstícium lobsejtes infiltrációját hozza létre, továbbá glomeruláris és intersticiális fibrózist okozhat. Vese fibroblaszt sejtenyészetben az angiotenzin II fokozza a sejtproliferációt, valamint a fibronektin és a kollagén, továbbá a transzformáló növekedési faktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) expresszióját. A TGF- $\beta$  pedig a legerősebb profibrotikus citokin. Fentiek alapján valószínűsíthető, hogy a vese papilláris területében létrejött intersticiális fibrózis egyik oka a renin és az AGE megjelenése lehet.

4.) A mezangiumban és a glomeruláris bazális membránban ultrastrukturálisan mikrofibrillumok és mikrotubulusok figyelhetők meg különböző vesemegbetegedésekben, melyeket általánosan organizált depozitumokkal járó glomerulopátiáknak (GP) nevezünk. A mikrofibrillumoknak nincs lumene, szakaszossága, véletlenszerű elrendeződést mutatnak és amiloid proteinekből, immunglobulinokból vagy extracellularis mátrixproteinekből származnak. A mikrotubulusoknak van lumenük, általában párhuzamos kötegekbe rendeződnek és immunglobulinokból épülnek fel.

A depozitumok szerkezete alapján néhány kutató fibrilláris glomerulonefritist (FGN) és immuntaktoid glomerulopátiát (ITG) különböztet meg, mások a kongóvörös-negatív, immunglobulin lerakódással járó GP-ket különböző ultrastrukturális változatokat mutató egyetlen betegségnek tekintik, „ITG”-nek. Egy harmadik csoport a „fibrilláris-immuntaktoid glomerulopátia” gyűjtőfogalmat használja. A FGN-ITG kliniko-patológiai besorolása mindmáig nem egységes.

Mi külön vizsgáljuk az FGN és ITG tulajdonságait. A fibrilláris glomerulonefritist véletlenszerűen elrendeződő, elongált, nem elágazó mikrofibrillumok kiterjedt lerakódása jellemzi a mezangiumban és a glomeruláris bazális membránban. A fibrillumok átmérője az amiloid fibrillumoknak körülbelül kétszerese, 12-30 nm közé esik, nagyobb részük ~20 nm-es. A vesebetegség klinikai megjelenése szubnephrotikus, vagy nephrotikus mértékű proteinuria. A proteinuriát gyakran kíséri makro-, vagy mikroszkopikus hematuria, hipertónia és veseelégtelenség.

Az immuntaktoid glomerulopátiát 10-90 nm-es külső átmérőjű microtubularis depozitumok jellemzik, melyek közepe üres, elektron-lucens központtal, és párhuzamos sorokban rendeződnek a glomeruláris bazális membránban és a mezangiumban. Az ITG nagyon ritka betegség: A klinikai megjelenés az FGN-hez hasonló, de az ITG-ben szenvedő betegekben gyakori a monoklonális gammopátia vagy a limfoproliferatív rendellenességek (főleg B-sejtes limfocitás leukémia vagy kis limfocitás non-Hodgkin limfóma) és a hipokomplementémia egyidejű, vagy utólagos megjelenése. Ez adja a ITG-FGN kiemelkedően fontos klinikopatológiai jelentőségét.

## TÉZISEK

1.1 Nem crescentes glomerulonefritiszekben és tubulointersticiális nefritiszekben a glomerulusokban és a tubulointersticiális területben szolubilis fibrinogén megjelenését mutattuk ki. Keresztkötött fibrin egyik esetben sem volt igazolható.

1.2 Az általunk alkalmazott kettős jelöléssel és konfokális, lézerpásztázó, fluoreszcencia mikroszkópos vizsgálattal az eddigi ismert közléseknél sokkal pontosabban tudjuk lokalizálni a fibrinogént.

2. Metilglioxál hatására dizmorf, glomeruláris típusú hematuriához hasonló vörösvértetek jönnek létre.

3. Hím Wistar patkányokban egyidejűleg létrehozott IGT- és hipertónia állapotában elsőként írtuk le renin és imidazon megjelenését a peritubuláris endotéliális sejtekben.

4. Kidolgoztunk egy javított algoritmust az organizált depozitumokkal járó az ún. immuntaktoid, mikrotubuláris- fibrilláris glomerulopátiák differenciál diagnosztikájára.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönöm Családomnak, *Szüleimnek*, feleségemnek, *Katinak*, gyermekeimnek: *Zsuzsinak* és *Zolínak*, hogy mindig-mindenben mellettem álltak, bíztattak, távollétemet, rigolyáimat türelemmel viselték.

*Wittmann István* Professzor Úrnak, témavezetőmnek, aki intézeti és tudományos, így Ph.D. munkámat messzemenően támogatta, felügyelte, tanácsaival és pályázati forrásokkal is sok mindenben segítette.

*Nagy Judit* Professzor Asszonynak, programvezetőmnek, aki meghívott - visszahívott Pécsre, hogy munkámat itt, a II. sz. Belklinika és Nephrológiai Centrumban folytathassam.

*Sulyok Endre* Professzor Úrnak baráti tanácsaiért, emberségéért, töprengésre készítő, kérdéseiért, biztatásáért.

*Seress László* Professzor Úrnak szakmai és tudományos tanácsaiért, és hogy az elektronmikroszkópos vizsgálataimra Intézetében egy évtized óta lehetőséget biztosít.

*Iványi Béla* Professzor Úrnak hosszú évek óta tartó szakmai és baráti támogatásáért.

Azoknak a klinikus kollégáknak, akik betegek diagnózisait várták tőlem, és ugyanakkor betegek vizsgálati anyagát rám bízták: *Kovács Tibor*, *Szelestei Tamás*, *Pintér István*, *Wagner László*, *Fábián György*, *Mazák István*, *Wagner Zoltán*, *Ladányi Erzsébet*, *Zakar Gábor*, *SámiK József*, *Wagner Gyula*, *Kósa Dezider*, *Amma Zoltán*, *Juhász László*. Közülük többen maguk vették a vesebiopsziás mintát is a szövettani vizsgálatok céljaira.

Köszönöm *Schmelczner Matild* Tanárnőnek a kérdéseimre adott találó válaszait, a sok-sok konziliumban a Tőle kapott megfontolt véleményeket, munkám iránti érdeklődését.

Köszönet illeti *Karádi Zoltán* Professzor Urat és munkatársait az időigényes, precíz együttműködésünkért.



Köszönöm *Molnár Gergő Attilának*, a sok együttműködést és hogy néha „visszaszólt”, így önkontrollra is rávett. A Klinika volt és jelenlegi *PhD hallgatóinak* és „post-doc”jainak az egyéb témákban való együtt gondolkodást és együttműködést.

A patológus és kutató orvos színvonalas hisztotechnikai asszisztensi munka nélkül működésképtelen. A kiváló minőségű vizsgálati anyagokért köszönet az évtized óta egyedül, önállóan dolgozó *Dikó Mariannak*, valamint *Udvarács Ildikónak*, *Wéber Tündének*, *Kiss Anikónak*, *Lukácsi Tündének*, *Grozdiczné Visnyei Tündének*, *Stein Anikónak*, (itt is elnézést kérve a nem egyszer könnyörtelennek tűnő szigorúságomért).

*Molnár László* Professzor Úrnak és munkatársának, *Pollák Edit* Tanárnőnek az immunelektronmikroszkópos közös kutatásainkban való együttműködéséért.

*Magyarlaki Tamás* Tanár Úrnak segítőkészségéért, baráti tanácsaiért.

*Domjáné Marcsinak*, *Lórándné Misley Juditnak*, *Dolgos Bélának*, egy évtizede tartó, a rutin-immun-, és scanning- elektronmikroszkópos vizsgálatokban nyújtott pótolhatatlan segítségükért.

Volt tudományos diákkörös tanítványaimnak, akik munkatársakká nőttek ki magukat mellettem, és azt hiszem, ez nem kis dolog: *Tóth Peti* (Péter), *Gyömörei Csabi* (Csaba), *Fincsur Andris* (András).

*Berta Gergelynek*, a konfokális, lézerpásztázó, fluoreszcencia mikroszkópos vizsgálatokban nyújtott közreműködéséért.

*Sámikné Varga Icának* és *Heitmanné Lendvai Anikónak*, a többi laboratóriumi munkában nyújtott segítségükért.

*Bognár Péternek*, informatikus, *Bodor Enikőnek*, adminisztrációs pótolhatatlan tevékenységükért.

#### A Szerző IF adatai:

Összesített IF absztraktokkal:	98,304
Összesített IF absztraktok nélkül:	19,883
A szerző értekezéssel kapcsolatos publikációi IF:	20,717
A szerző értekezéssel kapcsolatos publikációi IF absztraktok nélkül:	4,277

## A SZERZŐ ÉRTEKEZÉSSEL KAPCSOLATOS PUBLIKÁCIÓI

### Közlemények

1. Melegh Gy, Takács I, Radványi G, **Degrell P**, Pajor L: Chronikus myeloproliferatív sy. miatt gondozott betegnél igazolt “non amyloid” fibrillaris glomerulopathia kapcsán diagnosztizált myeloma multiplex. *Appendix* 1997;2(S1)
2. Wittmann I, **Degrell P**, Komáromy A, Molnár GA, Wagner Z, Wagner L, Mazák I, Nagy J: A renin-angiotenzin rendszer jelentősége a diabéteszes nephropathia patogenezisében, klinikai képeinek kialakulásában és kezelésében. *Orv Hetil* 2003;144:613-619.
3. Karádi Z, Lukáts B, **Degrell P**, Molnár GA, Nagy J, Wittmann I: Metabolikus és táplálkozási zavarok a ventromediális hypothalamusba juttatott metilglioxál-mikroinjekció után laboratóriumi patkányban. *Diab Hung* 2003;9(3):177-188.
4. **Degrell P**, Karádi Z, Lukáts B, Wagner Z, Molnár GA, Nagy J, Wittmann I: A korai vesekárosodás morfológiája intracerebralis metilglioxal mikroinjekciójával létrehozott metabolikus szindróma-szerű tünetegyüttesben. *Diab Hung* 2003;9(3):191-195.
5. Iványi B, **Degrell P**: Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2166-2170. **IF: 1,366**
6. Wagner Z, **Degrell P**, Mazák I, Vas T, Molnár G, Wagner L, Laczy B, Tamaskó M, Nagy J, Wittmann I: A metilglioxál sejtkárosító hatásának vizsgálata izolált vörösvértestekben a glomeruláris típusú vörösvértestek képződésének modellje. *Hypertonia és Nephrologia* 2005;9(1):24-29.
7. Wittmann I, Molnár GA, **Degrell P**, Wagner Z, Tamaskó M, Laczy B, Brasnyó P, Wagner L, Nagy J: Prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Diab Res Clin Pract* 2005;68(S1):S36-42. **IF: 1,236**
8. **Degrell P**, Wagner Z, Szijártó IA, Wagner L, Markó L, Mohás M, Cseh J, Wittmann I: The morphology of glomerular haematuria is reproduced in vitro by carbonyl stress. *Nephron Exp Nephrol* 2008;110(1):e25-e30. **IF: 1,675**

## Absztraktok, előadáskivonatok, Proceeding book fejezetek

9. **Degrell P**, Ladányi E, Zakar G, Melegh Gy, Radványi G, Pajor L: Microfibrillaris non amyloid glomerulopathia, mint a myeloma multiplex ritka renalis előhírnöke. *Hypertonia és Nephrologia* 1998;2(S2):71.
10. **Degrell P**, Ladányi E, Zakar G, Radványi G, Pajor L: Microtubularis-immunotactoid glomerulopathia, mint a monoclonalis immunglobulin gén-átrendeződés előjelzője. *Magyar Belorv Arch* 1998;51(S3):222.
11. **Degrell P**, Wittmann I, Karádi Z, Lukáts B, Wagner Z, Nagy J: A vesepapillák renin tartalma és a fibrózis közötti összefüggés kísérletes diabétesz mellitusban. *Hypertonia és Nephrologia* 2001;5(S3)85.
12. Karádi Z, Lukáts B, Wittmann I, **Degrell P**, Kocsis B, Nagy J: Homeostatic alterations after methylglyoxal microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. *Neurobiology* 2001;9:206-207.
13. **Degrell P**, Ladányi E, Pajor L, Nagy J: Amyloid-like non-amyloid fibrillary glomerulopathy. *Amyloid* 2001;8(S2):159-160. **IF: 1,962**
14. **Degrell P**, Ladányi E, Pajor L, Nagy J: Amyloid-like non-amyloid fibrillary glomerulopathy. *Amyloid and Amyloidosis*, The Proceedings of the IX. International Symposium on Amyloidosis July 15-21, 2001 Budapest, Hungary, Edited by Bély M. 509-511.
15. Karádi Z, Lukáts B, Wittmann I, **Degrell P**, Kocsis B, Nagy J: Methylglyoxal induced dysfunctions of the ventromedial hypothalamic nucleus in the rat. *Diabetologia* 2002;45(S1):182. **IF: 5,136**
16. **Degrell P**, Pintér I, Vas T, Kovács T, Wagner Z, Wagner L, Wittmann I, Nagy J: Az intersticiális terület színelismerése computeres mérése és jelentősége az IgA nephropathia prognosztikájának megítélésében. *Hypertonia és Nephrologia* 2002;6(S6).
17. **Degrell P**, Toshimitsu N, Wagner Z, Lukáts B, Molnár GA, Wagner L, Karádi Z, Nagy J: Selective colocalisation of renin and imidazolone in the peritubular capillary endothelium of diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(S4):49-50. **IF: 2,607**
18. Wagner Z, **Degrell P**, Vas T, Wagner L, Mazák I, Molnár GA, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: Carbonyl stress in vitro induces dysmorphic red blood cell formation seen in glomerular haematuria. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(S4):640-641. **IF: 2,607**
19. Wagner Z, **Degrell P**, Vas T, Wagner L, Mazák I, Molnár GA, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: Glomeruláris haematuriára jellemző vörösvértest-morfológia kialakulása in vitro karbonil-stressz hatására. *Magyar Belorv Arch* 2003;(S2):119.
20. **Degrell P**, Grama L, Kovács T, Vas T, Kellermayer MSZ, Wittmann I, Nagy J: A fibrinogén-fibrin pontos lokalizálása lézerpásztázó konfokális mikroszkóppal IgA nephropathiában és más vesebetegségekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2003;7(S3):66.

21. **Degrell P**, Wittmann I, Pintér I, Pajor L, Molnár GA, Wagner Z, Nagy J: Clinico-pathology of the immunotactoid-fibrillary-microtubular glomerulopathy. *Magyar Belorv Arch* 2003;(S2):46-48.
22. **Degrell P**, Wittmann I, Molnár M, Pintér I, Ladányi E, Mácsai E, Nagy J: Prediabéteszes állapot felismerése elektronmikroszkópos vizsgálattal vesebiopsziás mintában. *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8(S4):92.
23. Kóbor K, **Degrell P**, Sarka K, Széll J, Ladányi E: Myeloma multiplex, ahogy a nefrológus látja. *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8(S4):105.
24. **Degrell P**, Wittmann I, Pintér I, Molnár GA, Nagy J, Ladányi E, Mácsai E: Recognition of clinically not suspected prediabetic states upon electronmicroscopic examination of renal biopsy specimens. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(S5):v235. **IF: 2,976**
25. Molnár M, **Degrell P**, Wittmann I, Pintér I, Molnár G, Nagy J, Ladányi E, Mácsai E: Recognition of clinically not suspected prediabetic states upon electronmicroscopic examination of renal biopsy specimens. *Nephrology* 2005;10(S)A21 **IF: 1,023**
26. Juhász L, Pintér I, Amma Z, Wagner Gy, **Degrell P**: Myelomának indult... (Egy nem diabéteszes nodularis glomerulopathia bemutatása). *Hypertonia és Nephrologia* 2007;11(S2):71.
27. Klenk N, Széll J, Iványi B, **Degrell P**, Ladányi E: Idiopathiás AA amyloidosis. *Hypertonia és Nephrologia* 2007;10(S2):72.
28. Tóth V, Tornai I, Kóbor K, Klenk N, **Degrell P**, Ladányi E: HCV infekcióhoz társuló, nephrosis szindrómás, 40 éves nőbetegünk esetismertetése. *Hypertonia és Nephrologia* 2008;12(S5):227.
29. **Degrell P**, Kellermayer M, Berta G, Tóth P, Fincsur A, Gyömörei Cs, Molnár GA, Nagy J, Wittmann I: Exact localization of fibrinogen-fibrin using laser scanning confocal microscopy in various renal diseases and its importance. *Acta Physiol Hung* 2007;94(4):341. **IF: 0,129**
30. **Degrell P**, Berta G., Kellermayer M, Tóth P, Gyömörei Cs, Fincsur A, Wittmann I: A fibrinogén pontos lokalizációja és ennek jelentősége a vese glomeruláris területében különböző vesebetegségekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2008;12(S5):241.

### **Könyvrészlet**

31. **Degrell P**: Immunotactoid, microtubularis és fibrilláris glomerulopathia. in: Klinikai nephrologia. Szerk: Kakuk Gy. Medicina, Budapest, 2004. pp: 313-316.

## A SZERZŐ EGYÉB PUBLIKÁCIÓI

### Közlemények

1. **Degrell P:** Basic fuchsin method to detect myocardial ischemia. *Arch Pathol Lab Med* 1976;100:506. **IF: 1,468**
2. Sótonyi G, **Degrell P**, Tóth L, Pintér J: Rekurráló glomerulonephritis. *Urol Nephrol Szemle* 1980;7(1):21-25.
3. Sági I, Juhász L, **Degrell P**, Óváry I: A Wilson-kór. *Orv Hetil* 1980;121(25):1499-502.
4. Molnár M, **Degrell P**, Wittmann I, Nagy J: A 2-es típusú diabéteszes betegek veseelváltozásainak sokszínűsége. *Diab Hung* 2001;9:213-221.
5. Mazák I, Wittmann I, Wagner L, Wagner Z, **Degrell P**, Vas T, Molnár GA, Nagy J: Cigarette smoke and its formaldehyde component inhibit bradykinin-induced calcium increase in pig aortic endothelial cells. *Endothelium* 2002;9:103-108. **IF: 1,780**
6. Wittmann I, **Degrell P**, Molnár GA, Wagner Z, Wagner L, Laczy B, Nagy J: A vesebetegségek differenciáldiagnózisa 2-es típusú diabétesz mellitusban. *Diab Hung* 2003;9(2):97-104.
7. Nagy J, **Degrell P**, Eknóyan G, Wittmann I: A vesebiopszia indikációja cukorbetegségben. *LAM* 2003;13(8):613-619.
8. Molnár GA, Wagner Z, Wagner L, Melegh B, Kőszegi T, **Degrell P**, Bene J, Tamaskó M, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: Az ACE gén polimorfizmusának befolyása a szénhidrát-anyagcserére, az oxidatív stresszre és a célszervkárosodásra 2-es típusú diabéteszben. *Orv Hetil* 2004;145:855-859.
9. Dózsa A, Károlyi Z, **Degrell P**: Bilateral blepharochalasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(6):725-8. **IF: 1.638**
10. **Degrell P**, Molnár L, Pollák E, Tóth P, Nagy J: A paramezangiális glomeruláris bazális membrán károsodása IgA nephropathiában. *Hypertonia és Nephrologia* 2005;9(S4):37-140.
11. Kemény É, **Degrell P**, Kaszás I, Kovács J, Eller J, Sipiczki T, Iványi B: Focalis segmentalis glomerulosclerosis (FSGS) variánsok Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2005;9(S4)37-140
12. Kemény E, **Degrell P**, Kaszás I, Kovács J, Eller J, Sipiczki T, Iványi B: Focal segmental glomerulosclerosis variants in Hungary. *20th European Congress of Pathology Proceeding Book* 2005;24-26.
13. Pintér I, **Degrell P**, Nagy J: Kontrasztanyag okozta nephropathia. *Orv Hetil* 2005;146(48):2451-2456.
14. Wittmann I, **Degrell P**, Molnár GA, Tamaskó M, Kalmár Nagy K, Schmidt E, Fehér E, Kalabay L, Laczy B, Wagner L, Wagner Z, Nagy J: Diagnosis and successful management of calciphylaxis in a pancreas-kidney transplant patient. *Nephrol Dial*

- Transplant* 2005;20:1520-1521. **IF: 2,976**
15. Wittmann I, Markó L, **Degrell P**, Molnár G, Tamaskó M, Laczy B, Mohás M, Wagner Z, Wagner L, Nagy J: A proteinuria nefronpusztuláshoz és ezáltal atherosclerosisához vezet diabétesz mellitusban. *Focus Medicinae* 2005;8(1):19-22.
  16. Szigeti N, Kovács T, **Degrell P**, Fábíán Gy, Wittmann I, Nagy J: Szekunder IgA nephropathia gasztroenterológiai betegségekben. *Orv Hetil* 2007;148(7):313-8.
  17. Vágási K, **Degrell P**, Késői I, Kovács T, Pintér I, Molnár B, Cseh J, Nagy J, Wittmann I: Növényi kivonat okozta akut veseelégtelenség. *Orv Hetil* 2007;149(9):421-4.
  18. Fülöp N, **Degrell P**, Pajor L, Chatham JC, Wittmann I: Nephropathia diabetica és O-glikoziláció. *Hypertonia és Nephrologia* 2007;11(6):320-325.
  19. **Degrell P**, Molnár L, Pollák E, Molnár GA, Tóth P, Wittmann I, Sulyok E: Continuity of the mesangial channel network with the glomerular basement membrane and intraglomerular subendothelial space. *Biosci Hyp* 2008;1(1):48-53.
  20. Fekete A, Rosta K, Wagner L, Prókai A, **Degrell P**, Ruzicska E, Tóth M, Végh E, Rónai K, Rusai K, Somogyi A, Tulassay T, Szabó AJ, Vér A.: Na/K ATPase is modulated by angiotensin II in diabetic rat kidney – another reason for diabetic nephropathy? *J Physiol* 2008;586(Pt 22):5337-48. **IF: 4,407**
  21. László R, **Degrell P**, Kellermayer M, Bollmann D, Egyed M, Seres L, Pajor L: Crystal-storing histiocytosis associated with only one of two consecutive, but genetically unrelated B-cell lymphomas. *Pathol Res Pract* 2009;205(4):273-8. **IF: 1,080**
  22. **Degrell P**, Cseh J, Mohás M, Molnár GA, Pajor L, Chatham JC, Fülöp N, Wittmann I: Evidence of O-linked N-acetylglucosamine in diabetic nephropathy. *Life Sci* 2009;84:389-393. **IF: 2,257**

## **11.2 Absztraktok, előadáskivonatok, Proceeding book fejezetek.**

23. Antal E, **Degrell P**, Hronszky I, Pintér J: Myocardial alterations of patients under regular haemodialysis treatment. 2. *Donausymposium für Nephrologie. B. Watschinger Verlag Carl Bindernagel, Friedberg/Hessen.* 1977; pp398-399.
24. Antal E, Pintér J, **Degrell P**: Dysfunction of Mitral Valves in Uremic Patients Undergoing Regular Hemodialysis Treatment. *Opuscula Medico-Technica Lundensia XXI.* 1979;47-55.
25. Ladányi E, Árkossy O, Saeb K, Haraszi M, **Degrell P**: Heveny veseelégtelenség kialakulása koronarográfiás vizsgálatot követően. *Magyar Belorv Arch* 1998;51(S3):263.
26. Széll J, Ladányi E, Árkossy O, **Degrell P**: Wegener-granulomatosis – a multiplex perifériás paresis egyik lehetséges ritka oka. *Magyar Belorv Arch* 1998;51(S3):309.
27. Nagy G, Szabó B, **Degrell P**, Berko P, Raczkevy E: The diagnosis of campomelia dysplasia by ultrasound: *Ultrasound Obst Gynecol* 1998;12(S1). **IF: 2,182**
28. Hargitai B, **Degrell P**, Szabó V, Szende B: Apoptosis in various organs of preterm

- infants. *Ped Develop Pathol* 2000;3:396. **IF: 0,723**
29. Molnár GA, Wagner Z, Komáromy A, **Degrell P**, Matus Z, Kocsis B, Wagner L, Nagy J, Wittmann I: Hidroxil szabad gyök detektálása orto-, meta- és para-tirozin mérésével. *Hypertonia és Nephrologia* 2002;6(S6).
  30. Gonda E, **Degrell P**, Kalmár-Nagy K, Bekő V, Schmidt E, Nagy J, Wittmann I: Pancreas-vese transzplantáció után kialakult kalcifilaxis ritka esetei. *Magyar Belorv Arch* 2003;(S2):53.
  31. Molnár GA, Wagner Z, Wagner L, **Degrell P**, Matus Z, Kocsis B, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: Ferric iron and its complexes induce para-,meta-,orto-tyrosine formation from phenylalanine in the presence of hydrogen peroxide. Role of the superoxide free radical in the reaction. *Diabetologia* 2003;46(S2):A403. **IF: 5,689**
  32. Molnár G, Wagner Z, Wagner L, **Degrell P**, Matus Z, Kocsis B, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: A vas (III)-hidrogén peroxid rendszerben szuperoxid gyök képződése kell a fenilalanin hidroxilációjához. A vas (III)-komplexek szerepe. *Hypertonia és Nephrologia* 2003;7(S3):88.
  33. Szabó T, **Degrell P**, Szabó L: Sarcoidosis gyermekkorban. *Hypertonia és Nephrologia* 2003;7(S3):46.
  34. Györke Zs, Hartmann Á, **Degrell P**, Wittmann I, Tornóczy T, Nagy J, Sulyok E: Hyponatraemias-hypertensiv syndroma (HHS) renovascularis hypertoniában. *Hypertonia és Nephrologia* 2003;7(S3):25-26.
  35. Molnár AG, Wagner Z, Wagner L, Tamaskó M, Laczy B, Matus Z, Kocsis B, Kőszegi T, Kientsch-Engel R, **Degrell P**, Nagy J, Wittmann I: Significance of a selective hydroxyl free radical marker, the urinary ortho-/para-tyrosine quotient in diabetic, diabetic-azotaemic and non-diabetic azotaemic patients. *ERA-EDTA XLI Congress Abstract Book* 2004;220.
  36. Wittmann I, Molnár GA, Tamaskó M, Laczy B, Wagner Z, Wagner L, Fehér E, Meleg B, Kőszegi T, **Degrell P**, Nagy J: Serum g-GT-,LDH-, fructosamine-level, albuminuria and blood pressure show connections with the ACE-gene polymorphism, CRP, kidney function in type 2 diabetic patients. *ERA-EDTA XLI Congress Abstract Book* 2004;268.
  37. Vágási K, Késői I, Kovács T, **Degrell P**, Wittmann I, Nagy J: Guarana okozta akut veseelégtelenség. *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8(S4):104.
  38. Cserhalmi K, Károlyi Zs, Sólyom E, Szamosi T, **Degrell P**: The histopathology and clinicopathology of progeria. *Eur J Ped Dermatol* 2005;56-57.
  39. Molnár M, **Degrell P**, Wittmann I, Pintér I, Molnár G, Nagy J, Ladányi E, Mácsai E: Recognition of clinically not suspected prediabetic states upon electronmicroscopic examination of renal biopsy specimens. *Nephrology* 2005;10(S):A21 **IF: 1,020**
  40. Sulyok E, Györke Zs, Hartmann Á, **Degrell P**, Wittmann I: Hyponatremic-hypertensive syndrome caused by renovascular hypertension. *J Hypertens* 2005;23(S2):32. **IF: 3,572**
  41. Juhász L, **Degrell P**, Amma Z, Józang-Jilling M, Pintér I, Szelestei T, Wagner Gy, Nagy J: Vasculitistől az akut tubulointersticiális nephritisig, avagy bőrgyógyásztól a

- nephrológusig. *Magyar Belorv Arch* 2006;59(2):85.
42. Wagner L, **Degrell P**, Kovács L, Brasnyó P, Mazák I, Wagner Z, Pintér I, Nagy J, Wittmann I: Az intravénás kontrasztanyag vizsgálat veszélye a veseelégtelenség kialakulását elősegítő tényezők halmozott előfordulása esetén. *Magyar Belorv Arch* 2006;59(2):180.
  43. Ondrik Z, Iványi B, Kemény É, **Degrell P**, Varga-Orvos Z, Fehér L, Sonkodi S, Puskás L: Granulocyták és vesebiopsziás minták génexpressziós analízise ANCA vasculitises betegekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2006;10(S5):72.
  44. Szukop Á, Szentes E, Havasi A, Szelestei T, **Degrell P**: Sokszínű és rejtélyes Alport syndroma. *Hypertonia és Nephrologia* 2006;10(S5):96.
  45. Kovács T, Harris S, Vas T, **Degrell P**, Nagy J, Brenchley P: VEGF és TGF-B gének polymorphizmusa és a veseszöveti elváltozások IgA nephropáthiában (IGAN). *Hypertonia és Nephrologia* 2006;10(S5):98.
  46. Pulai J, Szukop Á, **Degrell P**, Szelestei T, Insperger A: Infliximab kezelés hosszantartó rheumatoid arthritis következtében kialakult renális amyloidosisban. *Hypertonia és Nephrologia* 2006;10(S5):100.
  47. **Degrell P**, Sulyok E, Molnár L, Pollák E, Nagy J, Wittmann I: Egy csatornarendszer köti össze a glomeruláris kapilláris a mátrixszal. *Hypertonia és Nephrologia* 2006;10(S5):112.
  48. Ondrik Z, Fehér LZ, Varga-Orvos Z, Puskás LG, Iványi B, Kemény E, **Degrell P**, Sonkodi S: A search for ANCA-specific gene expression markers from kidney biopsies by using DNA microarrays and real-time PCR. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(S4):81. **IF: 3,154**
  49. Kovacs T, Harris S, Vas T, **Degrell P**, Szelestei T, Short C, Nagy J, Brenchley P: TGF-beta1 and VEGF polymorphisms and histological alterations in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(S4):385. **IF: 3,154**
  50. Ondrik Z, Varga-Orvos Z, Fehér LZ, Iványi B, Kemény É, **Degrell P**, Puskás LG, Sonkodi S: Granulocytes and renal bioptic tissues from patients with anca-associated vascularitis vs. IgA nephropathy exhibit differential expression in lox-1. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(S6):33. **IF: 3,154**
  51. **Degrell P**, Molnár L, Pollák E, Molnár G, Wittmann I, Sulyok E: Description of a mesangial network in the biopsy specimens of patients with various renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(S6):271. **IF: 3,154**
  52. Szelestei T, Vas T, Szigeti N, **Degrell P**, Berki T, Sarlos P, Wittmann I, Nagy J, Kovacs T: Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies are raised in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(S6):285. **IF: 3,154**
  53. Kovács T, Fehér E, Vas T, Késői I, **Degrell P**, Wittmann I, Nagy J: Atherosclerosis/arteriosclerosis in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(S6):290-291. **IF: 3,154**
  54. **Degrell P**, Pintér I, Mannens MMAM, Sütő G, Wittmann I: A Fábry kór



- klinikopathológiája eseteink kapcsán. *Hypertonia és Nephrologia* 2007;11(S2):70.
55. Prókai Á, Fekete A, Rusai K, Müller V, Vér Á, **Degrell P**, Wagner L, Bánki N, Tulassay T, Szabó AJ: Erythropoietin (EPO) protektív szerepe a vese iszkémiás-reperfüziós (I/R) károsodásában: nemi különbségek. *Hypertonia és Nephrologia* 2008;12(S5):243.
56. Fekete A, Prókai A, Müller A, Wagner L, **Degrell P**, Rusai K, Bánki FN, Szabó AJ: The protective role of erythropoietin (EPO) in renal ischemic reperfusion (IR) injury: gender differences. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:172A. **IF: 7,371**
57. Fekete A, Vannay A, Prókai A, Müller V, Wagner L, **Degrell P**, Rusai K, Szabo AJ: Dehydroepiandrosterone (DHEA) and castration improves kidney function following ischemia/reperfusion (IR) injury: role of Na/K ATPase (NKA) and HSP72. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:401A. **IF: 7,371**
58. Wagner L, Fekete A, Rosta K, **Degrell P**, Ruzicska E, Végh E, Prókai Á, Szabó AJ, Somogyi A, Vér Á: Na/K ATPase (NKA) is modulated by angiotensin II (ANGII) in diabetic rat kidney another reason for diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 401A. **IF: 7,371**
59. Fülöp N, Cseh J, **Degrell P**, Pajor L, Chatham JC, Wittmann I: Changes in O-linked N-acetylglucosamine is associated with diabetic nephropathy in the human kidney. *Diabetologia* 2008;51:S488-S488. **IF: 5,822**
60. Prókai Á, Fekete A, Rusai K, et al: The protective role of erythropoietin (EPO) in renal ischemic reperfusion (I/R) injury: gender differences. *Ped Nephrol* 2008;23:(9):1594-1594. **IF 1,936**

### Könyvrészlet

61. Iványi B, **Degrell P**, Nagy J, Sámik J: Vesebiopszia in: *Nephrologia, szerk.: Rosivall L., Kiss I., Medintel, Budapest 2003. pp: 469-481*

### Szakmai ajánlás

62. Wittmann I, Markó L, **Degrell P**, Molnár GA, Tamaskó M, Laczy B, Mohás M, Wagner Z, Wagner L, Nagy J: A proteinuria nephronpusztuláshoz és ezáltal atherosclerosisához vezet diabétesz mellitusban. *Nephrologiai Útmutató, szerk.: Túri S: Mátyus J., Kárpáti I., pp: 147-15 2005.*

### Magyar Tudományos Akadémia pályázata

63. **Dr. Degrell Péter:** Csecsemőkori szívizom károsodás elektronmikroszkópos vizsgálata, különös tekintettel a hypoxiás elváltozásra. MTA által 1996-ra kiírt pályázat első díj; MAB Miskolci Akadémiai Bizottsága 1997. ápr. 16.