

UDK 616.61-008.64: 611.61-018

MORFO-FUNCTIONAL CHANGES IN THE KIDNEYS IN RENAL FAILURE

**Gozhenko A. I., Fedoruk O. S., Zaitchev V. I., Iluk I. I., Vladychenko K. A.,
Stepan V. T., Viznuk V. V.**

**Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa
Bukovinian State Medical University, Chernivchi**

Summary

The authors have carried out a bibliographical review pertaining the specific characteristics of the structural — functional condition of the kidneys in the case of urologic pathology accompanied by renal failure. Characteristic structural — functional changes, arising due to ischemic damage of the renal tissue in case of renal failure have been demonstrated. The results may serve as a basis for elaborating measures of preventing renal dysfunctions in renal failure, including those of urologic genesis.

Key words: renal function, structural — functional renal condition, renal ischemia, renal failure.

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В НИРКАХ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

(огляд)

**Гоженко А. І.², Федорук О. С.¹, Зайцев В. І.¹, Ілюк І. І.¹, Владиченко К. А.¹,
Степан В. Т.¹, Візнюк В. В.¹**

Український НДІ медицини транспорту (м. Одеса),
Кафедра урології та нейрохірургії ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет» (м. Чернівці)¹

Резюме

Проведено огляд літератури щодо особливостей структурно-функціонального стану нирок при урологічній патології, яка супроводжується нирковою недостатністю. Показано характерні структурно-функціональні зміни, які виникають внаслідок ішемічного ушкодження тканини нирок при нирковій недостатності. Результати можуть слугувати підґрунтям для розробки заходів попередження порушення функції нирок при нирковій недостатності, в тому числі урологічного генезу.

Ключові слова: функція нирок, структурно-функціональний стан нирок, ішемія нирок, ниркова недостатність.

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Гоженко А.И., Федорук А.С., Зайцев В.И., Илюк И.И., Владыченко К.А.,
Степан В.Т., Визнюк В.В.**

Резюме. Проведен обзор литературы об особенностях структурно-функционального состояния почек при урологической патологии, сопровождающейся почечной недостаточностью. Показано характерные структурно-функциональные изменения, которые возникают вследствие

ишемического повреждения ткани почек при почечной недостаточности. Результаты могут служить основой для разработки мер предупреждения нарушения функции почек при почечной недостаточности, в том числе урологического генеза.

Ключевые слова: функция почек, структурно-функциональное состояние почек, ишемия почек, почечная недостаточность.

На даний час продовжується вивчення впливу ішемії на тканину нирок при різноманітних захворюваннях не тільки з боку патофізіологічних механізмів, але і гістологічних та морфологічних змін, які виникають при даному стані.

Так, гістологічно при світловій мікроскопії ниркові клубочки при ішемічній гострій нирковій недостатності (ГНН) виглядають інтактними. В подальшому у проксимальних каналцях (ПК) виявляється вогнищевий некроз епітелію, висота щітчастої облямівки звичайно знижена, на окремих ділянках вона повністю відсутня, що дає привід помилково розпізнавати їх як дистальні. Надглядається відшарування епітелію від базальної мембрани. Просвіт ПК звичайно не заповнений, їх діаметр не перевищує норму, в той час як дистальні каналці звичайно розширені, в них містяться гіалінові та гранулярні циліндри або пігмент у хворих з гемолізом і рабдоміолізом [1, 3]. При експериментальній ішемічній ГНН некротизується незначна частина епітелію ПК, проміжне число клітин знаходиться у стані апоптозу (фрагментація ДНК ендонуклеазами), а основна маса пошкоджується сублетально, залишається життєздатною і в подальшому заміщує втрачений епітелій. Якщо біопсія нирки виконана не в перші дні після розвитку ГНН, ці пошкодженні клітини можуть виглядати нормальними [2, 5].

Чи зазнають клітини некрозу або апоптозу, чи залишаються непошкодженими — залежить від їх забезпечення АТФ. При зменшенні запасів АТФ менше 15 % від початкового рівня — розвивається некроз. У своїх дослідженнях W.Lieberthal та співавт. (1998) з'ясували, що при ступені

дефіциту АТФ від 25 до 70 % виникає апоптоз, який зберігається підсиленням до 4 місяців після ішемічного пошкодження [9].

У родину ендонуклеаз (протеази клітинної смерті, капсази) входять інтерлейкін 1- β -конвертуючий ензим (ІКЕ) та інші ферменти. G.Kaushal і співавт. (1999) встановили, що після ішемії в тканині нирок посилена експресія капсази-1, ІКЕ, капсази-2 (Nedd 2), капсази-3 (СНН32) та капсази-6 (Mch 2). Bonventre I. (1993) довів, що одразу після відновлення кровообігу в тканині починається проліферація життєздатних клітин (яка досягає максимальних проявів на 2-3 добу від початку реперфузії) та їх міграція, після якої поновлюється цілісність епітеліального покрову [7]. Shimizu A. та Yamanka N. (1998) продовживши ці дослідження з'ясували, що персистуючий апоптоз посилює репараційний процес. Сприяють стабілізації елементів цитоскелету теплові шоківі протеїни 25, 70 і 72, експресія яких в тканині нирок досягає максимуму в перші часи після відновлення кровотоку [6].

Первинна патологія, яка викликала ГНН, надає певні властивості морфологічній картині ураження нирок. У хворих з гепаторенальним синдромом, додатково до картини гострого тубулярного некрозу, знаходять зелено-блакитні кристали лейцину, пофарбовані жовцю циліндри, оточені поліморфно-ядерними лейкоцитами, вакуолізацію з жовчними пігментами в цитоплазмі епітелію ПК, який зберігся [1, 10]. При нефротичному синдромі, який розвинувся на фоні мінімальних клінічних змін, незважаючи на клініку ГНН, гістологічні зміни широко варіюють від нормальної гістологічної картини до гострого тубулярного некрозу [8, 14].

Про ГНН внаслідок інтерстичного нефриту (найчастіше медикаментозного генезу), в інтерстичії виявляють інфільтрати, які складаються з великих та малих лімфоцитів і еозинофілів. Епітелій каналців ділянками зберігає нормальну структуру, в інших ділянках знаходять зміни, характерні для гострого тубулярного некрозу. У зонах значної інфільтрації виявляють повну обтурацію каналців епітеліальними клітинами, а в каналцях, які

збереглися — дезінтеграцію базальних мембран із втратою білкового каналцевого ультрафільтрату [16, 18, 25].

Раніше рахували, що до ішемічного пошкодження найбільш чутливі ПК, однак M.Brezic та співавт. (1984) та S.Rosen та співавт. (1992) довели, що зовнішня смужка внутрішньої медули, яка і в фізіологічних умовах функціонує на межі гіпоксії (отримує до 10 % ниркового кровотоку), зазнає значного ушкодження при порушенні кровообігу нирок. В цій ділянці розташовано висхідне коліно петлі Генле, в якому в нормі реабсорбується до 20 % натрію, що фільтрується в нирках. Якщо потреба в енергії, необхідній для транспорту іонів, перестає відповідати надходженню кисню, гіпоксія може поглибитись і, як наслідок, розвиваються морфологічні зміни [4, 5, 17].

Доведено, що апікальні та базолатеральні мембрани клітин ПК різні в функціональному і морфологічному відношеннях, забезпечують полярність клітин, яка підтримується актином. Достатньо жорсткий цитоскелет необхідний для гомеостатичної функції цього відділу нефрону: ділянки апікальної мембрани кожні 10 хвилин утворюють ендоплазматичні вирости, які мають рідинну та абсорбтивну фази, під час яких відбувається поглинення речовин або видалення макромолекул із гломерулярного ультрафільтрату. На базальній мембрані розташована Na-K-АТФаза, яка відіграє ключову роль в процесах реабсорбції [20, 21].

При експериментальній ішемії вже через 5-10 хвилин після перетискання ниркової артерії порушується структура доменів апікальної та базолатеральної мембран, що супроводжується транслокацією Na-K-АТФази на апікальну мембрану, а лейцинамінопептидази — на базальну. Дислокація Na-K-АТФази призводить до порушення реабсорбції натрію та інших речовин, транспорт яких споріднено з натрієм [23]. Виникає саме така ситуація, коли клітини, які вдаються морфологічно нормальними, не в змозі підтримувати рідинно-електролітний баланс. Строки відновлення цитоскелету та полярності клітини залежать від тривалості ішемії. При 15-хвилинному припиненні ниркового кровообігу для цього потрібна 1 доба, а при 50-хвилинній ішемії — багато днів

[4, 19, 28]. Van de Water B. та співав. (1994) довели, що деякі нефротоксини, а саме S-кон'югати L-цистеїну, пошкоджуючи F-актин цитоскелету, викликають відторгнення клітин ПК і в кінцевому результаті не тільки порушують важливі клітинні структури, а і ставлять під питання нормальне функціонування даного відділу нефрону. При нефротоксичній ГНН відторгненні клітини можуть обтурувати просвіт каналців і скрізь ділянки розриву тубулярної базальної мембрани відбувається втрата ультрафільтрату. Ці порушення за механізмом зворотної тубулогломерулярної взаємодії викликають спазм ниркових судин і зниження швидкості клубочкової фільтрації [12-14, 24].

Виявлено, що обтурація каналців відбувається відторгненням, але життєздатним епітелієм, який завдяки взаємодії інтегринів із специфічним мембранним рецептором налипає до плазматичних клітинних мембран [22]. Введення в ниркову артерію щурів (після періоду ішемії) синтетичного пептиду, який блокує цю взаємодію, попереджує обструкцію каналців і подальше зниження клубочкової фільтрації. У 1987 р. Olsen I. та Solen A. у своїх дослідженнях довели, що втрата ультрафільтрату скрізь пошкоджені стінки каналців, відповідає не більш ніж за 5 % зниження функції нирок при гострому тубулярному некрозі, тоді як зменшення висоти щіткової облямівки проксимальних каналців та площі базолатеральних мембран корелюють з максимумом функціональних розладів при ГНН [18-20].

За результатами досліджень А.І.Гоженко, В.П.Пішака, Ю.Є.Рогового (2001-2004), ушкодження ПК спостерігається при численних захворюваннях нирок. Доведено, що висока чутливість ПК до пошкоджуючих факторів обумовлена: розташуванням їх переважно у кірковій речовині нирок у ділянках з високим парціальним тиском кисню, високою чутливістю до ішемії, активацією пероксидного окиснення ліпідів, вмістом великої кількості лізосом, лабілізація яких за умов розвитку патології сечовивідної системи може викликати його ушкодження [4-6]. Аналогічні результати отримано в експерименті при моделюванні сулемової нефропатії, гломерулонефриту типу Ліндермана-Магузі, гемічної гіпоксії, ішемії з подальшою реперфузією,

сальмонельозного ендотоксикозу, високобілкового навантаження нирок шляхом введення в черевну порожнину бичачого сироваткового та яєчного альбумінів, жовчного перитоніту [7-8]. Дослідження показали, що для усіх моделей ГНН були характерні однакові зміни функціонального стану нирок: зниження діурезу, зростання концентрації креатиніну та сечовини в плазмі крові, зниження швидкості клубочкової фільтрації, зростання екскреції білка, значне зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію, збільшення вміст малонового альдегіду у кірковій речовині нирок [2,3].

Ушкодження нирок сприяє навантаженню на енергозалежні механізми, які діють в нефроні. Це призводить до зниження енергозалежної проксимальної реабсорбції іонів натрію із загрозою втрати цього електроліту з сечею. Зростання постачання Na^+ до macula densa дистального відділу нефрону викликає активацію внутрішньониркової ренин-ангіотензинової системи із спазмом приносячої артеріоли за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. Дані зміни призводять до ішемії кіркової речовини нирок із активацією реакції пероксидного окиснення ліпідів. Як наслідок, збільшується вміст малонового альдегіду в кірковій речовині нирок. Пошкодження проксимального відділу нефрону обумовлює порушення реабсорбції білка з розвитком протеїнурії. Зниження клубочкової фільтрації зумовлює ретенційну азотемію, зростання креатиніну в плазмі крові [3-5].

Аналіз експериментальних та клінічних досліджень щодо ушкодження нирок різними патологічними чинниками, узагальнення цих даних може слугувати підґрунтям для розробки та впровадження в клінічну практику нових методів профілактики та лікування захворювань, які супроводжуються нирковою недостатністю.

Література

1. Возіанов О.Ф., Федорук О.С., Гоженко А.І. Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т., 2003. — 376 с.

2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. докт. мед. наук. — Киев, 1987. — 35 с.
3. Гоженко А.И., Роговий Ю.Є., Федорук О.С. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону // Одес. мед. ж. — 2001. — №5. — С. 16-19.
4. Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. Вплив введення стерильної жовчі в очеревинну порожнину на функціональний стан нирок // Бук. мед. вісник. — 2004. — Т.8, №3. — С. 172-176.
5. Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок // Бук. мед. вісник. — 2005. — Т.4, №1. — С. 72-76.
6. Пішак В.П., Гоженко А.И., Роговий Ю.Є. Роль катепсину Д кіркової речовини нирок у пригніченні проксимальної реабсорбції іонів натрію за умов масивної протеїнурії // Укр. мед. Альманах. — 2000. — Т.3, №1. — С. 135-138.
7. Пішак В.П., Гоженко А.И., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстеційний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221с.
8. Пішак В.П., Роговий Ю.Є., Дікал. М.В. та ін. Біохімічні аспекти дисрегенерації за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому // Бук. мед. вісник. — 2005. — Т.4, №1. — С. 201-203.
9. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Філіпова Л.О. Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону // Фізіол. ж. — 2003. — Т.49, №6. — С. 94-100.
10. Bojakowski K., Abramczyk P., Bojakowska M. et al. Fucoidan improves the renal blood flow in the early stage of renal ischemia/reperfusion injury in the rat // J. Physiol. Pharmacol. — 2001. — V. 52, N 1. — P. 137-143.
11. Debbagh A., Dassouli B., Hafiani M. et al. Acute renal insufficiency due to hydronephrosis // Ann. Urol. — 2001. — V. 35, N 1. — P. 26-29.

12. Jorres A., Frei U. Acute kidney failure // *Internist.* — 2001. — V.42, N3. — P. 379-388.
13. Khanna N., Nguyen H. Reversible acute renal failure in association with bilateral ureteral obstruction and hydronephrosis in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — V.184, N2. — P. 239-240.
14. Kim S.J., Lim Y.T., Kim B.S. et al. Mechanism of reduced GFR in rabbits with ischemic acute renal failure // *Ren. Fail.* — 2000. — V.22, N2. — P. 129-141.
15. Knotek M., Esson M., Gengaro P. et al. Desensitization of soluble guanylate cyclase in renal cortex during endotoxemia in mice // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — V. 11, N 11. — P. 2133-2137.
16. Kooman J.P., Barendregt J.N., van der Sande F.M. et al. Acute pyelonephritis: a cause of acute renal failure? // *Neth. J. Med.* — 2000. — V.57, N5. — P. 185-189.
17. Lalau J.D. Metformin retention independent of renal failure in intestinal occlusion // *Diabetes Metab.* — 2001. — V.27, N1. — P. 24-28.
18. Lins R.L., Elseviers M., Daelemans R., De Broe M.E. Problems in the development, validation and adaptation of prognostic models for acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — V.16, N6. — P. 1098-1101.
19. Mashiach E., Sela S., Weinstein T. et al. Mesna: a novel renoprotective antioxidant in ischaemic acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — V.16, N3. — P. 542-551.
20. Melnikov V.Y., Ecder T., Fantuzzi G. et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* — 2001. — V.107, N9. — P. 1145-1152.
21. Okusa M.D., Linden J., Huang L. et al. Adenosine receptor-mediated inhibition of renal injury and neutrophil adhesion // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2000. — V.279, N5. — P. 809-818.
22. Perazella M.A. COX-2 inhibitors and the kidney // *Hosp. Pract.* — 2001. — V.36, N3. — P. 43-55.

23. Rabb H., Chamoun F., Hotchkiss J. Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure // *Contrib. Nephrol.* — 2001. — V. 3, N 132. — P. 41-52.
24. Rabb H., Wang Z., Postler G., Soleimani M. Possible molecular basis for changes in potassium handling in acute renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — V. 35, N 5. — P. 871-877.
25. Rabkin R., Fervenza F., Tsao T. et al. Hepatocyte growth factor receptor in acute tubular necrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — V. 12, N 3. — P. 531-540.
26. Romano G., Giagu P., Favret G., Bartoli E. Effect of endothelin 1 on proximal reabsorption and tubuloglomerular feedback // *Kidney Blood Press. Res.* — 2000. — V. 23, N 6. — P. 360-365.
27. Sheridan A.M., Bonventre J.V. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2000. — V. 9, N 4. — P. 427-434.
28. Sheridan A.M., Bonventre J.V. Pathophysiology of ischemic acute renal failure // *Contrib. Nephrol.* — 2001. — V. 3, N 132. — P. 7-21.

References

1. Vozianov O.F., Fedoruk O.S., Gozhenko A.I. *Gostra nirkova nedostatnist.* — Odessa: Odes. derzh. med. un-t., 2003. — 376 s.
2. Gozhenko A.I. *Energeticheskoe obespechenie osnovnyx pochechnykh funkcij i processov v norme i pri povrezhdenii pochk:* Avtoref. dis. dokt. med. nauk. — Kiev, 1987. — 35 s.
3. Gozhenko A.I., Rogovij Yu.С., Fedoruk O.S. “Prirovane” ushkodzhennya proksimalnogo viddilu nefronu // *Odes. med. zh.* — 2001. — №5. — S. 16-19.
4. Pishak V.P., Bilookij V.V., Rogovij Yu.С. Vpliv vvedennya sterilnoï zhovchi v ocherevinnu porozhninu na funkcionalnij stan nirok // *Buk. med. visnik.* — 2004. — T.8, №3. — S. 172-176.

5. Pishak V.P., Bilookij V.V., Rogovij Yu.Є. Universalnist uskodzhennya proksimalnogo kanalya pri zaxvoryuvannyax nirok // Buk. med. visnik. — 2005. — T.4, №1. — S. 72-76.
6. Pishak V.P., Gozhenko A.I., Rogovij Yu.Є. Rol katepsinu D kirkovoï rehovini nirok u prignichenni proksimalnoï reabsorbcii ioniv natriyu za umov masivnoï proteïnuriï // Ukr. med. Almanax. — 2000. — T.3, №1. — S. 135-138.
7. Pishak V.P., Gozhenko A.I., Rogovij Yu.Є. Tubulo-interstecijnij sindrom. — Chernivci: Medakademiya, 2002. — 221s.
8. Pishak V.P., Rogovij Yu.Є., Dikal. M.V. ta in. Bioximichni aspekti disregeneracii za umov rozvitku tubulo-intersticijnogo sindromu // Buk. med. visnik. — 2005. — T.4, №1. — S. 201-203.
9. Rogovij Yu.Є., Bojko O.V., Filipova L.O. Funkcionalno-strukturna xarakteristika segmentiv nefronu // Fiziol. zh. — 2003. — T.49, №6. — S. 94-100.
10. Bojakowski K., Abramczyk P., Bojakowska M. et al. Fucoidan improves the renal blood flow in the early stage of renal ischemia/reperfusion injury in the rat // J. Physiol. Pharmacol. — 2001. — V. 52, N 1. — P. 137-143.
11. Debbagh A., Dassouli B., Hafiani M. et al. Acute renal insufficiency due to hydronephrosis // Ann. Urol. — 2001. — V. 35, N 1. — P. 26-29.
12. Jorres A., Frei U. Acute kidney failure // Internist. — 2001. — V.42, N3. — P. 379-388.
13. Khanna N., Nguyen H. Reversible acute renal failure in association with bilateral ureteral obstruction and hydronephrosis in pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — V.184, N2. — P. 239-240.
14. Kim S.J., Lim Y.T., Kim B.S. et al. Mechanism of reduced GFR in rabbits with ischemic acute renal failure // Ren. Fail. — 2000. — V.22, N2. — P. 129-141.
15. Knotek M., Esson M., Gengaro P. et al. Desensitization of soluble guanylate cyclase in renal cortex during endotoxemia in mice // J. Am. Soc. Nephrol. — 2000. — V. 11, N 11. — P. 2133-2137.

16. Kooman J.P., Barendregt J.N., van der Sande F.M. et al. Acute pyelonephritis: a cause of acute renal failure? // *Neth. J. Med.* — 2000. — V.57, N5. — P. 185-189.
17. Lalau J.D. Metformin retention independent of renal failure in intestinal occlusion // *Diabetes Metab.* — 2001. — V.27, N1. — P. 24-28.
18. Lins R.L., Elseviers M., Daelemans R., De Broe M.E. Problems in the development, validation and adaptation of prognostic models for acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — V.16, N6. — P. 1098-1101.
19. Mashiach E., Sela S., Weinstein T. et al. Mesna: a novel renoprotective antioxidant in ischaemic acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — V.16, N3. — P. 542-551.
20. Melnikov V.Y., Ecder T., Fantuzzi G. et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* — 2001. — V.107, N9. — P. 1145-1152.
21. Okusa M.D., Linden J., Huang L. et al. Adenosine receptor-mediated inhibition of renal injury and neutrophil adhesion // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2000. — V.279, N5. — P. 809-818.
22. Perazella M.A. COX-2 inhibitors and the kidney // *Hosp. Pract.* — 2001. — V.36, N3. — P. 43-55.
23. Rabb H., Chamoun F., Hotchkiss J. Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure // *Contrib. Nephrol.* — 2001. — V. 3, N 132. — P. 41-52.
24. Rabb H., Wang Z., Postler G., Soleimani M. Possible molecular basis for changes in potassium handling in acute renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — V. 35, N 5. — P. 871-877.
25. Rabkin R., Fervenza F., Tsao T. et al. Hepatocyte growth factor receptor in acute tubular necrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — V. 12, N 3. — P. 531-540.

26. Romano G., Giagu P., Favret G., Bartoli E. Effect of endothelin 1 on proximal reabsorption and tubuloglomerular feedback // *Kidney Blood Press. Res.* — 2000. — V. 23, N 6. — P. 360-365.
27. Sheridan A.M., Bonventre J.V. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2000. — V. 9, N 4. — P. 427-434.
28. Sheridan A.M., Bonventre J.V. Pathophysiology of ischemic acute renal failure // *Contrib. Nephrol.* — 2001. — V. 3, N 132. — P. 7-21.