© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 616-008.9:616.611-002-036.12-037

И.Г.Каюков, Н.Г.Хадикова, Ю.А.Ермаков, Ю.А.Никогосян, А.М.Есаян, А.Г.Кучер

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПОРТА КАЛЬЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

При динамическом наблюдении за характеристиками функционального состояния почек у 160 больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) в доазотемическом периоде с помощью множественного пошагового регрессионного и дискриминантного анализов было показано, что пациенты с меньшим уровнем суточной экскреции кальция с мочой имеют значительно больший риск развития азотемии в ближайшем будущем. У 19 пациентов с ХГН, у которых появление азотемии фиксировалось в течение 5 последующих лет наблюдения, суточная экскреция кальция оказалась достоверно ниже, чем у 114 больных, которым это не угрожало (1,78 ± 0,03 и 2,54 ± 0,14 ммоль/сут, соответственно; $p < 0,04$). Ремиссия нефротического синдрома сопровождалась значимым нарастанием мочевой концентрации, суточной экскреции, концентрационного индекса и клиренса кальция, а также увеличением клиренса и экскретируемой фракции фосфора. Все эти данные, наряду со сведениями об увеличении фракционной реабсорбции кальция у больных ХГН и информацией о возможной роли повышения внутриклеточной концентрации данного катиона в развитии повреждений тубулярных клеток позволили предположить возможность участия нарушений почечного транспорта кальция в прогрессировании ХГН.

ABSTRACT

Long time observations of 160 patients with chronic glomerulonephritis (CGN) in preazothemic stage were performed. The patients with higher levels of urinary calcium excretion had less hazzard of azothemia development. In 19 patients with azothemia revealed during 5 years observation urinary calcium excretion was significantly lower than in 114 persons without chronic kidney failure development. The nephrotic syndrome remission accompaned by increasing of urinary concentration, renal excretion, concentration index and clearance of calicium. Fractional excretion and phosphorus clearance in these cases also rose in these cases. Obtained results, datas of other investigations about increasing of fractional tubular calcium reabsorption in CGN and participation of enhanced cytosolic-free calcium level in development of cells injuries taking together may suppose a pathogenic role of renal calcium transport disturbances in CGN progression.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, прогноз, прогрессирование, кальций, почечная экскреция.

Key words: chronic glomerulonephritis, prognosis, progression, calcium renal excretion.

Введение

Изменениям транспорта ионов кальция на уровне клеток почечных канальцев придают существенное значение в патогенезе острой почечной недостаточности (ОПН). При этом предполагается, что гипоксия, переохлаждение или перегревание вызывают увеличение входа ионов кальция в тубулярные клетки, что в свою очередь приводит к повышению их свободной концентрации в цитозоле. Последнее, за счет активации фосфолипаз, гидролаз и нуклеаз вызывает деструкцию мембран клеток и их составляющих, а также нарушает функции цитоскелета. Все это в конечном итоге может привести к повреждению и гибели клетки [5, 16, 17]. Существенно, что назначение верапамила перед индукцией экспериментальной ОПН ишемического типа может предотвратить ее развитие [16].

С другой стороны, накоплено немало сведений о значительных изменениях почечной экскреции кальция у пациентов с хроническим гломеруло-нефритом (ХГН). Они возникают уже в доазотемическом периоде заболевания и наиболее выражены при нефротическом синдроме (НС) [2, 4, 8, 10, 14]. Учитывая это и возможную роль нарушений целлюлярного гомеостаза кальция в развитии повреждений тубулярных клеток, мы попытались оценить прогностическое и возмож-ное патогенетическое значение изменений почеч-ного транспорта данного катиона у больных с ХГН.

Пациенты и методы

Основную группу обследованных составили 160 больных ХГН в возрасте от 14 до 60 лет, на момент включения в разработку не имевшие выраженной азотемии (концентрация креатинина сыворотки крови не более 0,177 ммоль/л). Среди

них было 84 мужчины и 76 женщин. Диагноз заболевания во всех случаях подтверждался с помощью нефробиопсии. Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит выявлен в 81 случае, мембранозно-пролиферативный - в 33, мембранозный - в 26, гломерулонефрит с минимальными изменениями - в 13, фокально-сегментарный гломерулосклероз - в 7. По клиническим вариантам заболевания эти пациенты распределились следующим образом: ХГН с НС - 33 человека, ХГН с НС в сочетании с вторичной артериальной гипертензией (ВАГ) - 51; ХГН с ВАГ, но без НС - 41; ХГН с изолированным мочевым синдромом - 35.

В отдельную группу было выделено 38 больных ХГН с НС, у которых функциональные исследования (в том числе и оценка характеристик кальций-фосфорного гомеостаза) были выпол-нены в динамике дважды. В зависимости от степени регрессии суточной протеинурии (СП) к моменту повторного тестирования все 38 пациентов были разделены на три подвыборки. В первую вошло 13 человек со снижением СП до 0 - 0,5 г/сут; во вторую - 8 больных с протеинурией от 0,51 до 3,0 г/сут; в третью - 17 пациентов, у которых экскреция белка с мочой превышала 3,0 г/сут.

Все больные первоначально тщательно обследовались в условиях нефрологического стационара. Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными и клинико-инструментальными исследованиями у всех изучалось функциональное состояние почек, в условиях обычного водно-пищевого режима (ОВПР), 36-часовой водной депривации (ВД) и водной нагрузке (ВН) в 22 мл/кг массы тела [1]. У испытуемых в ОВПР в сыворотке крови и моче, собранной за сутки, устанавливались концентрации общего кальция и неорганического фосфора, а также калия, натрия, хлора, мочевины и эндогенного креатинина. Кроме того, определялся уровень ионизированного кальция в плазме. На максимуме ВД и ВН измерялись сывороточные и мочевые концентрации мочевины, креатинина, натрия, калия, хлора и осмоляльность. Все измерения выполнялись с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов. По обычным правилам рассчитывались величины абсолютной экскреции, концентрационные индексы, клиренсы и экскретируемые фракции соответствующих веществ.

После проведения функционального обследования пациенты поступали под наблюдение городского консультативного нефрологического центра. Сроки такого наблюдения составили от нескольких месяцев до 10 лет. При этом у 24 больных зарегистрировано развитие азотемии.

Для статистической обработки использовались различные статистические методы, включая многомерные: t-критерий Стьюдента для парных и непарных сравнений, мно-жественный пошаговый регрессионный и дис-криминантный анализ.

Результаты

На первом этапе работы с помощью множественного пошагового регрессионного анализа в общей группе больных была предпринята попытка выявить показатели функционального состояния почек, связанные с возможным временем развития последующей азотемии. При таком подходе существенное место среди прогностически значимых параметров заняли характеристики кальций-фосфорного гомеостаза. Чем выше оказывалось выделение кальция с мочой за сутки в условиях ОВПР у пациентов с ХГН, тем больше времени должно пройти до выявления азотемии (табл. 1). Включение таких параметров (по отдельности не достигавших заданного уровня достоверности), как суточная экскреция и концентрационный индекс фосфора в условиях ОВПР, по крайней мере, не ухудшало надежности стохастической модели (см. табл. 1), причем уровень суточной экскреции фосфора вне нагрузок влиял противоположно по сравнению с выведением кальция (см. табл. 1), а воздействие концентрационного индекса фосфора было аналогичным последнему (см. табл. 1).

Результаты пошагового регрессионного анализа дали указания на высокую прогностическую роль характеристик почечной экскреции кальция и фосфора у больных ХГН в смысле развития последующей азотемии. Тем не менее, они основывались на изучении большой совокупности довольно разнородных пациентов, одни из которых в финале наблюдения достигли азотемии, другие - нет. В этой связи была предпринята попытка поиска различий в средних тенденциях параметров кальций-фосфорного гомеостаза у больных с появлением хронической почеченой недостаточности (ХПН) в итоге наблюдения и отсутствием ее.

С учетом того, что отдельные больные весьма существенно различались по срокам наблюдения, было принято решение рандомизировать их по этому показателю. При построении гистограмм

Таблица 1

Показатели почечной экскреции кальция и фосфора, позволяющие прогнозировать развитие азотемии у больных ХГН (результаты множественного пошагового регрессионного анализа; n=160)

Показатели	Условия определения	C	t	$p_{инд.}$	η^2, %	$p_{групп.}$
Uca	ОВПР	2,46	2,98	0,003	5	<0,004
Uca24	ОВПР	2,81	3,36	0,001		
Up24	ОВПР	-0,27	-1,71	0,09	6	<0,005
Up/Pp	ОВПР	0,37	1,84	0,07		

распределения оказалось, что у 19 (группа А) из 24 больных, достигших азотемии, ХПН регистрировалась в течение 5 лет наблюдения. Пациентов, у которых за это же время обнаружить увеличение концентрации сывороточного креатинина не удалось, оказалось 114 (группа Б). В выборке А суточная экскреция кальция в условиях ОВПР оказалась достоверно меньше, чем в субгруппе Б (1,78 ± 0,03 и 2,54 ± 0,14 ммоль/сут; соответственно $p< 0,04$).

Высокая значимость параметров почечного транспорта кальция и фосфора для прогнозирования появления азотемии у больных ХГН была подтверждена и при дискриминантном анализе. С его помощью выведена дискриминантная функция вида:

$$D = 0,099 \cdot Uca24 + 0,0005 \cdot Ucl24 + 0,024 \cdot Up24 - 0,025 \cdot EFur + 0,193 \cdot Uosm/Posm + 1,55 \cdot UNa/PNa.$$

В нее вошло шесть статистически существенных компонентов: суточная экскреция кальция (Uca24), фосфора (Up24), хлора (Ucl24) и экскретируемая фракция мочевины (EFur) при ОВПР, осмотический концентрационный индекс (Uosm/Posm) на фоне ВД и концентрационный индекс натрия (UNa/PNa) в условиях ВН. При высоком риске выявления ХПН в течение ближайших 5 лет после тестирования значение D после подстановки соответствующих величин должно быть менее 2,202; при низком - более 3,585.

Наконец, высокая прогностическая значимость тех же параметров, за исключением фракционной экскреции мочевины, вновь нашла подтверждение при применении многомерного пошагового регрессионного анализа уже только в группе из 24 пациентов, заведомо достигших азотемии за время наблюдения (табл. 2). При таком подходе оказалось, что скорость развития азотемии с вероятностью почти 60% совокупно зависит от этих показателей.

К моменту повторного исследования у 13 пациентов с ХГН с НС, у которых практически достигалась ремиссия синдрома (уровень СП к моменту второго тестирования до 0,5 г/сут), в условиях ОВПР отмечалось достоверное нарастание мочевой концентрации (Uca), суточной экскреции, концентрационного индекса (Uca/Pca) и клиренса (Cca) кальция (табл. 3). Увеличивались у них же клиренс (Cp) и экскретируемая фракция (EFp) фосфора (см. табл. 3). В других подвыборках пациентов с НС (с уровнем протеинурии 0,51 - 3,0 г/сут и более 3,0 г/сут ко времени повторного обследования) сколь-нибудь заметных изменений характеристик почечной экскреции кальция или фосфора не отмечалось.

Обсуждение

Наличие гипокальциийурии у больных ХГН, особенно сопровождающимся НС, выявляли во многих исследованиях [2, 4, 8, 10, 14]. Данные, полученные в настоящей работе, показали, что в целом пациенты с ХГН имеют шанс более быстрого достижения азотемии при меньших величинах суточной экскреции кальция (см. табл. 1). Больные с установленным развитием азотемии через пять лет от начала наблюдения отличаются от пациентов с отсутствием ее достоверно более низким уровнем выведения кальция за сутки. Наконец, наличие активности (развернутой картины нефротического синдрома) также ассоциируется с меньшими величинами показателей экскреции кальция, тогда как ремиссия НС приводит к закономерному их повышению (см. табл. 3), т. е., полученные данные позволяют рассматривать гипокальциийурию в качестве неблагоприятного симптома при ХГН.

Снижение почечной экскреции кальция у больных ХГН может быть связано как с уменьшением фильтрационного заряда, так и его обратного всасывания в канальцах. Второй механизм, по-видимому, имеет более важное

Таблица 2

Показатели функционального состояния почек, позволяющие прогнозировать скорость развития азотемии у больных ХГН, достигших ХПН при длительном наблюдении (результаты множественного пошагового регрессионного анализа; n=24)

Показатели	Условия определения	C	t	$p_{инд.}$	η^2, %	$p_{групп.}$
Uca24	ОВПР	-14,47	-3,01	<0,01		
Ucl24	ОВПР	-0,29	-2,36	<0,04		
Up24	ОВПР	1,29	3,03	<0,01	59	<0,003
Uosm/Posm	ВД	19,71	2,6	<0,02		
UNa/PNa	ВД	319,7	2,27	<0,04		

значение в развитии гипокальцийурии, по крайней мере, у пациентов с ХГН в доазотемическом периоде. В свое время мы предложили оригинальную методику определения уровня ультрафильтруемого кальция в плазме крови, что давало возможность более точно рассчитать характеристики внутрипочечной кинетики данного катиона у больных ХГН [2]. В проведенных наблюдениях, действительно, было зарегистрировано достоверное нарастание фракционной тубулярной реабсорбции кальция, особенно отчетливо выраженное у пациентов с ХГН с НС. Существенно, при этом, что абсолютное количество реабсорбируемого кальция при ХГН оказывалось даже заметно меньше, чем у здоровых лиц, за счет некоторого снижения количества функционирующих нефронов у первых [2]. Сходные данные в отношении состояния тубулярного транспорта кальция у больных ХГН с НС привели и другие авторы [14].

Результаты этих работ отчетливо свидетельствуют, что в доазотемической стадии ХГН одна канальцевая клетка может транспортировать в намного больше кальция и перегружаться им со всеми вытекающими отсюда отрицательными последствиями. Такие данные в сочетании с полученными в настоящей разработке указаниями на высокую прогностическую значимость характеристик почечной экскреции кальция у пациентов с ХГН могут быть серьезным аргументом в пользу действительного участия изменений почечного транспорта этого катиона в прогрессировании заболевания.

Отдельным вопросом являются механизмы нарастания тубулярного транспорта кальция у больных ХГН. Можно допустить, что неизбежно возникающие в почках при ХГН структурные изменения, в частности интерстициальный отек и склероз, приводят к частичной ишемии канальцев, что согласно приведенным выше патофизиологическим данным должно сопровождаться увеличением входа кальция в тубулярные клетки (схема), т. е., здесь в определенной мере могут участвовать те же механизмы, что и при экспериментальной ОПН.

Однако, важная роль почек в поддержании гомеостаза кальция позволяет рассматривать и иной путь развития перегрузки клеток почечных канальцев данным элементом у больных ХГН (см. схему). При паренхиматозных повреждениях почек [3], в том числе и ХГН, может нарушиться переход 25(OH)Д3 в 1,25(OH)Д3, происходящий в проксимальных извитых канальцах с помощью фермента 1-альфа-гидроксилазы, активность которой, в свою очередь, контролируется паратгормоном (ПТГ) [11]. 1,25(OH)Д3 является основным регулятором всасывания кальция в кишечнике. При снижении продукции активного метаболита Д3 кишечная абсорбция кальция

Таблица 3

Динамика показателей почечной экскреции кальция и фосфора у больных ХГН с НС со снижением СП до 0 - 0,5 г/сут к моменту повторного функционального обследования (n=13)

Параметры	Обследования		p
	Первое	Второе	
Uur, ммоль/л	229 ± 24	302 ± 25	<0,02
Uca, ммоль/л	1,16 ± 0,2	2,56 ± 0,5	<0,02
Uca24, ммоль/сут	1,72 ± 1,2	3,66 ± 0,8	<0,05
Uca/Pca	0,49 ± 0,14	1,05 ± 0,2	<0,02
Cca, мл/мин	0,45 ± 0,08	0,88 ± 0,2	<0,04
Cp, мл/мин	9,7 ± 0,8	12,0 ± 0,8	<0,04

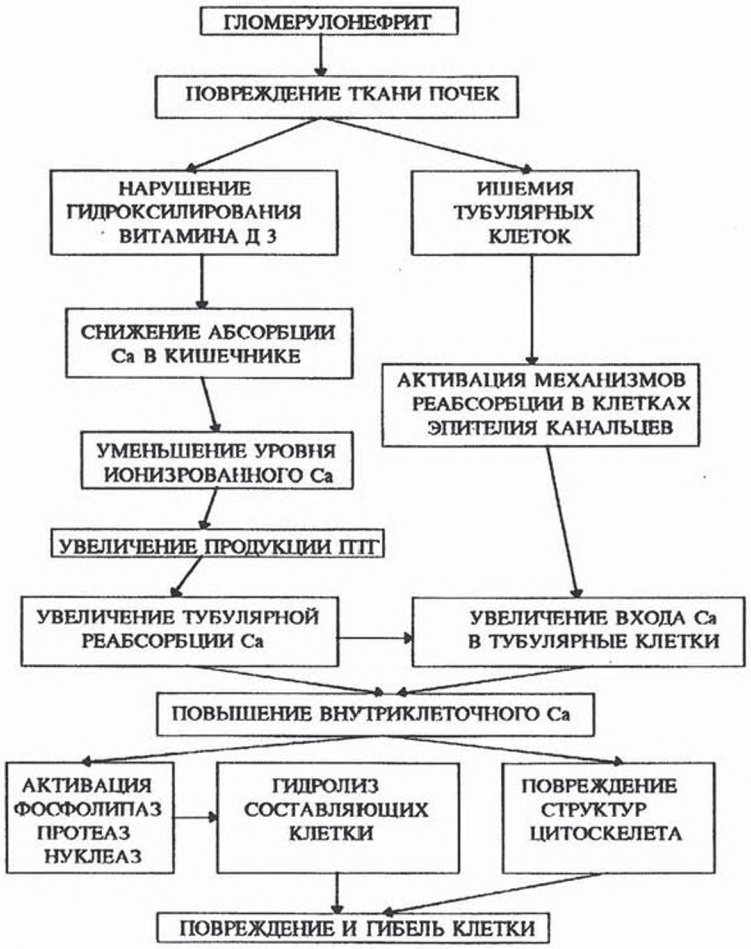

Схема. Возможные механизмы увеличения концентрации кальция в клетках почечных канальцев и его участия в прогрессировании ХГН.

падает. Уровень ионизированного кальция начинает уменьшаться, что стимулирует секрецию ПТГ. В этой связи существенно, что, по крайней мере, при ХГН с НС, действи-тельно, зачастую выявляли ту или иную степень снижения ионизированного кальция в плазме крови, уменьшения уровня 1,25(ОН)Д3, в том числе его физиологически значимых, несвязанных форм [6], всасывания кальция в кишечнике и нарастание концентрации (ПТГ) [7]. Последнее, с одной стороны, увеличивает гидроксилирование 25(ОН)Д3, повышая концентрацию активной формы холекальцеферола, с другой - оказывает стимулирующее влияние на реабсорбцию кальция в почках, повышая его порог [12]. Такой механизм компенсации дефицита кальция в организме может срабатывать до тех пор, пока почки в ответ на стимуляцию ПТГ способны наращивать продукцию 1, 25(ОН)Д3 и увеличивать реабсорбцию кальция. Тем не менее, эти процессы неизбежно должны привести к тому, что у больных ХГН клетки соответствующего отдела нефрона, скорее всего соединительного канальца, ответственного за реабсорбцию кальция в почках [12], оказываются перегруженными транспортируемым катионом.

Любой из двух рассмотренных возможных путей увеличения входа кальция в тубулярные клетки у пациентов с ХГН, наряду с вероятностью уменьшения активности базолатеральных АТФ-азного насоса или Na / Ca обменника, удаляющих избыток этого катиона [16], может привести и к нарастанию концентрации свободного кальция в цитозоле. Последнее за счет активации фосфолипаз, протеаз, гидро-лаз и нарушений функций цитоскелета будет способствовать повреждению и даже гибели клеток [5, 16, 17],тем самым усиливая проявления тубуло-интерстициального компонента.

Результаты проведенного исследования могут свидетельствовать и о том, что изменения почеч-

ного транспорта кальция у доазотемичных пациентов с ХГН происходят в несколько стадий. На это может указывать инверсия направления связи между суточной экскрецией кальция и прогнозируемоей длительностью последующего доазотемического периода в общей группе больных и пациентов, заведомо достигших ХПН в процессе наблюдения (см. табл. 1 и 2). Действительно, у больных ХГН, большинству из которых до появления азотемии было еще достаточно далеко, высокая суточная экскреция кальция является благоприятным прогностическим признаком (см. табл. 1). Напротив, на фоне нарастания повреждений почек, при приближении азотемии в ближайшем будущем начинает выявляться резкое уменьшение гидроксилирования 25(OH)Д3 и неспособность канальцев увеличивать реабсорбцию кальция адекватно запросам организма. В развернутой стадии ХПН, оба эти фактора входят в группу причин, приводящих к резким нарушениям кальциевого гомеостаза, характерных для данного состояния.

Соображения, представленные выше, казалось бы, обосновывают целесообразность применения блокаторов кальциевых каналов для торможения прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с ХГН и другими нефропатиями. Однако попытки изолированного использования данных препаратов с этой целью в целом не дали однозначно положительных результатов [15]. Причин таких относительных неудач может быть несколько: начало подобной терапии в слишком поздней стадии заболевания, излишне высокая селективность к отдельным каналам входа кальция конкретных фармакологических агентов, их сопутствующее воздействие на клубочковую гемодинамику, способное усилить проявления гломерулярной гиперперфузии/гиперфильтрации и тем самым нивелировать положительный эффект от уменьшения перегрузки тубулярных клеток кальцием. Тем не менее, результаты некоторых недавних наблюдений внушают осторожный оптимизм в отношении дальнейших поисков в этом направлении. В частности, было показано усиление положительного влияния подключения недигидропиридиновых кальциевых антагонистов (верапамил, дилтиазем) к ингибиторам ангиотензин-I-превращающего фермента на течение диабетической нефропатии, патогенез которой тесно связан с нарушениями гомеостаза кальция в клетках почек [13].

В пользу значимости нарушений почечного транспорта кальция в прогрессировании ХГН косвенно может свидетельствовать и торможение темпов нарастания ХПН при заболеваниях почек на фоне малобелковой диеты. Последняя также способна уменьшать перегрузку ренальных клеток кальцием и фосфором за счет еще не вполне установленных механизмов [9].

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что параметры почечной экскреции кальция, наряду с некоторыми другими характеристиками функционального состояния почек, обладают весьма существенной значимостью для прогнозирования развития последующей азотемии у больных ХГН в доазотемическом периоде. Насколько нам известно, ранее показатели почечного транспорта кальция в качестве предикторов прогрессирования ХГН не рассматривались. Однако важнейшая роль данного катиона в обеспечении основных клеточных функций, большая вероятность увеличения его транспорта в тубулярных клетках у пациентов с ХГН и существенное значение нарастания интрацеллюлярной концентрации этого элемента в развитии клеточных повреждений позволяют предположить и определенное патогенетическое участие нарушений внутрипочечной кинетики кальция в прогрессировании хронического гломерулонефрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каюков И.Г., Дегтерева О.А. Методы диагностики функционального состояния почек (методические рекомендации)/Под ред. С.И. Рябова. - Л., 1988. - 48 с.

2. Каюков И.Г., Эмануэль В.Л., Старикова И.О. О патогенезе нарушений почечного транспорта кальция при гломерулонефрите//Урол. нефрол. - 1986.- N 1.- С. 25-28.

3. Левин Б.С., Кобурн Д.В. Физиология эндокринной системы витамина D и нарушение его метаболизма//Гормоны и почки/Ред. Б.М. Бреннер, Дж.Г. Стейн.- М., 1983.- С. 250-290.

4. Мельман Н.Я. Почечный механизм нарушений обмена кальция и магния у больных хроническим гломерулонефритом//Тер. арх. - 1970.- Вып.1.- С. 67-70.

5. Наточин Ю.В. Гомеостаз кальция и почки//Тер. арх.- 1987.- N 8. - С. 7-14.

6. Auwerx J., De Keyser L., Bouillon R. et al. Decreased free 1, 25- dehydroxycholecalciferol index in patients with the nephrotic syndrome//Nephron.- 1986.- Vol. 42, N 2.- P. 231-235.

7. Bernard D.B. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome// Kindey Int.- 1988.- Vol. 33, N 6.- P. 1184-1202.

8. Goldstein D.A., Oda J., Kurokawa K. et al. Blood levels of 25 - hydroxy vitamin D in nephrotic syndrome/ /Ann. Intern. Med.-1977.- Vol. 87, N 6.- P. 664-667.

9. Heidland A., Sebekova K., Lind H. Effect of low-protein diets on renal disease: are nonhaemodynamic factors involved?//Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol. 10, N 9.- P. 1512-1514.

10. Jones J.H., Peters D.K., Morgan D.B. et al. Observation on calcium metabolism in the nephrotic syndrome//Quart. J. Med.-1967.- Vol. 36, N 143.- P. 301-320.

11. Kawashima H., Kurokawa K. Metabolism and sites of action of vitamin D in the kidney//Kidney Int.- 1986.- Vol. 29, N 1.- P. 98-107.

12. Kurokawa K. The kidney and calcium homeostasis// Kidney Int.-1994, Supll. 44.- P. S97-S105.

13. Lash J.P., Barkis G.L. Effects of ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined on progression of diabetic nephropathy// Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol. 10, Sappl. 9. - P. 56-62.

14. Pedersen E.B., Danielsen H., Sorensen S.S., Jespercen B. Renal water excretion before and after remission of nephrotic syndrome: relationship between free wate clearance and kidney function, arginine vasopressin, angiotensin II and aldosterone in plasma before and after oral water loading//Clin. Sci.- 1986. - Vol. 71, N 1.- P. 97-104.

15. Rodicio J.L., Campo C., Ruilope L.M. Renal effects of calcium antagonists//Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol. 10, Suppl. 9.- P. 17-22.

16. Schrier R.W., Burke T.J. New aspects in pathogenesis of acute renal failure//Nephrol. Dial. Transplant.- 1994.- Vol. 9, Suppl.4.- P. 9-14.

17. Vencatachalam M.A., Weinberg J.M. Mechanisms of cell injury in ATP depleted proximal tubules. Role of glycine, calcium and polyphosphoinositides//Nephrol. Dial. Transplant.- 1994.- Vol. 9, Suppl.4. - P. 15-21.