

УДК 616.61-008 : 616.155

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В РЕАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЦИТАРНО-КЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹Осиков М.В., ²Тригорьев Т.А., ¹Федосов А.А.

¹ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», Челябинск, e-mail: mvo2003@list.ru;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, e-mail: aya111@mail.ru

Исследована тромбоцитарно-клеточная кооперация в крови в условиях дефицита эндогенного эритропоэтина (ЭПО) (группа II, $n = 24$) и при введении экзогенного ЭПО (группа III, $n = 38$) у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на постоянном лечении в отделении диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Контрольная группа (группа I, $n = 25$) – клинически здоровые добровольцы. Рекомбинантный человеческий ЭПО в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпоэтин бэта, «Roche», Швейцария) вводили в разовой дозе 2000–4000 МЕ, течение суммарная доза около 50000 МЕ. Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия исследовали на проточном цитофлюориметре с использованием моноклональных антител, меченных CD41-FITC; CD61-FITC; CD42b-PE. Эритроцитарно-тромбоцитарные коагрегаты определяли в камере Горяева после перемешивания и инкубации суспензии эритроцитов и тромбоцитов. Установлено, что при ХПН увеличивается количество тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагрегатов, уменьшается количество тромбоцитарно-лимфоцитарных и тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов. Применение ЭПО приводит к частичной (взаимодействие тромбоцитов с моноцитами) или полной (взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами, лимфоцитами и эритроцитами) нормализации клеточной кооперации. Механизм действия ЭПО, в том числе, обусловлен увеличением количества эритроцитов в периферической крови.

Ключевые слова: эритропоэтин, тромбоциты, кооперация клеток крови, хроническая почечная недостаточность

ROLE OF ERYTHROPOIETIN IN IMPLEMENTATION OF PLATELET-CELL INTERACTIONS IN THE BLOOD IN CASE OF CHRONIC RENAL FAILURE

¹Osikov M.V., ²Grigoryev T.A., ¹Fedosov A.A.

¹«Chelyabinsk State Medical Academy of Health Ministry of Russia», Chelyabinsk, e-mail: mvo2003@list.ru;

²Chelyabinsk Regional Hospital, Chelyabinsk, e-mail: aya111@mail.ru

The study presents platelet-cell interaction in the blood in case of endogenous erythropoietin deficiency (EPO) (group II, $n = 24$) and the administration of exogenous EPO (group III, $n = 38$) in patients with chronic renal failure (CRF) undergoing long-term treatment in dialysis unit of Chelyabinsk Regional Hospital. Clinically healthy volunteers were enrolled in control group (group I, $n = 25$). Recombinant human EPO in Recormon® (INN: epoetin beta, manufactured by Roche, Switzerland) was injected at a single dose of 2000–4000 IU, total dose of about 50,000 IU. Platelet-leukocyte interactions were studied by flow cytometry using monoclonal antibodies labeled with CD41-FITC; CD61-FITC; CD42b-PE. Having mixed and incubated the suspension of erythrocytes and platelets, erythrocyte-platelet co-aggregations were counted in Goryaev chamber. In case of chronic renal failure it was revealed that platelet-neutrophil and platelet-monocyte co-aggregation amount increases and platelet-lymphocyte and platelet-erythrocyte co-aggregations amount decreases. The administration of EPO results in partial (the interaction of platelets with monocytes) or complete (platelet interaction with neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes) normalization of cell cooperation. The mechanism of EPO action as well is due to the increase of erythrocyte production in the peripheral blood.

Keywords: erythropoietin, platelets, blood cells cooperation, chronic renal failure

Эритропоэтин (ЭПО) секретируется в кровь пери- и тубулярными клетками почек в физиологических условиях, что обеспечивает его постоянный базальный уровень в крови, который в свою очередь значительно возрастает при адаптации к гипоксии, когда синтез и секреция ЭПО повышаются в десятки раз. Наличие ЭПО в крови обеспечивает его постоянный контакт с эндотелиоцитами и клетками крови. Рецепторы для ЭПО обнаружены на эндотелиальных клетках, можно предположить их наличие на клетках крови, в первую очередь, на различных популяциях лейкоцитов и тромбоцитах, учитывая, в том

числе, тот факт, что многие протекторные эффекты ЭПО, особенно при токсическом и/или гипоксическом повреждении клеток, реализуются через рецептор-1 опухоли-некротизирующего фактора, а также сопряжены с активацией субъединицы β cR КСФ-ГМ, ИЛ-3, ИЛ-5 [15]. Это позволяет предположить вмешательство ЭПО в реализацию функциональной активности тромбоцитов, в том числе межклеточные взаимодействия, опосредованные изменением экспрессии адгезивных молекул, трансформацией мембранных фосфолипидов и др. факторами. Ранее нами продемонстрированы негемопоэтические эф-

фекты ЭПО при хронической почечной недостаточности (ХПН) [4].

Цель исследования – изучение влияния эритропоэтина на тромбоцитарно-клеточные взаимодействия в крови при хронической почечной недостаточности.

Материал и методы исследования

Первоначально обследовано 160 больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на постоянном лечении в отделении диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». После рандомизации в исследование включено 62 больных, в том числе 32 женщины и 30 мужчин, средний возраст $47,96 \pm 1,33$ лет. Критерии исключения: декомпенсация со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем; наличие в анамнезе туберкулеза, венерических заболеваний, гепатита, ВИЧ-инфекции, онкологической патологии; острые нарушения церебрального кровообращения; наличие острого воспалительного процесса; болезни с гематологическими заболеваниями и системными васкулитами; беременность. Все больные ХПН 3 раза в неделю в течение 4 часов получали гемодиализную терапию на аппарате «Искусственная почка» 4008S/VIBAG фирмы «Fresenius» (Германия). Контрольная группа (группа I, $n = 25$) представлена клинически здоровыми добровольцами – донорами областной станции переливания крови г. Челябинска, не имеющими соматической патологии и сопоставимыми по возрасту и полу с основными группами. Группа II – больные ХПН, находящиеся на гемодиализе ($n = 24$). Группа III – больные ХПН, находящиеся на гемодиализе и получающие рекомбинантный человеческий ЭПО в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпозтин бэта, «Roche», Швейцария) 2 раза в неделю внутривенно в дозе 2000–4000 МЕ в течение 2 месяцев ($n = 38$). Суммарная доза введенного ЭПО составила около 50000 МЕ. Кровь для исследований у больных ХПН забирали из артериального колена артерио-венозной фистулы до сеанса гемодиализа.

Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия исследовали на проточном цитофлюориметре «FACS Canto-II» (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител, меченных CD41- FITC (Beckman Coulter, США); CD61- FITC (Beckman Coulter, США); CD42b – PE (BD Pharmingen, США). Субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, моноциты и нейтрофилы) выделяли по интенсивности экспрессии CD45 и характеристикам светорассеяния. Учитывая, что гликопротеины CD41+, CD42b+, CD61 + присутствуют только тромбоцитам, свечение их на лейкоцитах свидетельствует о кооперации лейкоцитов с тромбоцитами. Оценка тромбоцитарно-лейкоцитарных коопераций осуществлялась по относительному количеству лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, взаимодействующих с тромбоцитами. Эритроцитарно-тромбоцитарные взаимодействия исследовали после перемешивания и инкубации суспензии эритроцитов и тромбоцитов с концентрацией $300 \cdot 10^9/\text{л}$ и $10 \cdot 10^{10}/\text{л}$ соответственно: в камере Горяева подсчитывали количество эритроцитарно-тромбоцитарных коагратов (ЭТК) в единице объема; коаграты дифференцировали на малые (количество эритроцитов и тромбоцитов в розетке не превышает 3 клеток) и большие (количество эритроцитов и тромбоцитов в розетке больше 3) [1, 2, 14]. Количество тромбо-

цитов определяли на гематологическом анализаторе фирмы «Orphee» (Япония) волнометрическим методом. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows». Характеристика выборок представлена в формате « $M \pm m$ », где M – среднее арифметическое значение признака, m – стандартная ошибка среднего. Для анализа вида распределения данных применяли критерий Шапиро-Уилка, для проверки равенства дисперсий в группах – критерий Левена. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Манна-Уитни (U), Вальда-Вольфовицка (WW). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связи между показателями использовали методы корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что у больных ХПН адгезия тромбоцитов с нейтрофилами и моноцитами увеличивается, причем в большей степени с моноцитами (прирост 84%), а не с нейтрофилами (прирост 31%) (табл. 1). В то же время количество тромбоцитарно-лимфоцитарных коагратов снижается в среднем на 27%. Показателен сам факт тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий, учитывая известные агрессивные свойства лейкоцитов, в первую очередь, фагоцитов. Оказывается, что структурное взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами и моноцитами приводит к взаимной активации этих клеток по аутокринному и паракринному механизмам. В частности, у нейтрофилов и моноцитов повышается адгезия, хемотаксис, хемокинез и фагоцитарная активность, у тромбоцитов активируется метаболизм, что отражается увеличением синтеза тромбосана A_2 и других факторов. Тромбоцитарно-моноцитарная коагрегация регулирует участие моноцитов не только в фагоцитарных реакциях, но и в коагуляционном каскаде в связи с экспрессией тканевого фактора, β_2 -интегринов и секрецией цитокинов [8]. Механизмы, опосредующие тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия, до конца не ясны. Полагают, что взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами определяются P-селектином на тромбоцитах и L-селектином на лейкоцитах, более прочные связи образуются между ICAM-2 и Gr Pb-IIIa на тромбоцитах и β_2 -интегрином на нейтрофилах [9].

Кроме взаимодействия с лейкоцитами, тромбоциты активно вступают в контакт с эритроцитами. В табл. 2 приведены данные о количестве тромбоцитарно-эритроцитарных коагратов у больных ХПН. Установлено, что количество тромбоцитарно-эритроцитарных коагратов уменьшается за счет малых и больших форм.

Возможно, что феномен тромбоцитарно-эритроцитарных взаимодействий в крови может отражать трофическую функцию эритроцитов по отношению к кровяным пластинкам, т.к эритроцитарные мембраны могут выступать в качестве доноров фосфолипидов для тромбоцитов. Показано, что в организме происходит прямой и быстрый обмен между плазменными и тромбоцитарными фосфолипидами с последующим их включением в мембранные липиды. Известно, что эритроциты при ХПН имеют количественные и качественные изменения фосфолипидного состава мембран: за счет активации процессов свободно-радикального окисления снижена подвижность ацильных цепей фосфолипидов и увеличена упорядоченность мембранных липидов и полярность липидного бислоя, повышается содержание фосфатидилсерина на поверхности эритроцита. Важным следствием экстернализации фосфатидилсерина является феномен повышенной адгезивности эритроцитов к сосудистому эндотелию и клеткам крови [6].

Кроме этого, нельзя исключить взаимные регуляторные влияния эритроцитов и тромбоцитов. В литературе есть данные о повышении функциональной активности тромбоцитов, контактирующих с эритроцитами, опосредованной увеличением синтеза тромбосана A_2 . Механизмы, обеспечивающие тромбоцитарно-эритроцитарные взаимодействия в крови, точно неизвестны. Полагают, что они могут быть связаны с тромбоцитарными рецепторами $GpIIIb$ (CD36) и $GpIb$, но не с vWF, тромбоспондином, Р-селектином и CD47 [10]. Экспози-

ция эритроцитов с тромбоцитами оказывает проагрегантный эффект, приводит к высвобождению тромбоцитарных факторов P_3 , P_4 , P_{10} . Механизмом активации тромбоцитов является усиление процессов перекисного окисления липидов не только в плазме, самих тромбоцитах, но и в эритроцитах [2]. Можно предположить, что формирование тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов вносит вклад в изменение гемореологии у больных ХПН, аналогично тому, как это установлено в патогенезе инсулинзависимого сахарного диабета и некоторой хирургической патологии.

Изменение кооперации тромбоцитов и эритроцитов у больных ХПН зависит от развития анемии. Ранее нами была зафиксирована нормохромная, нормоцитарная анемия у больных ХПН [3]. Обнаружено, что общее количество тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов до процедуры гемодиализа уменьшается по мере снижения количества эритроцитов в периферической крови (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,65$; $p < 0,05$). В то же время общеизвестно, что эритроцитам принадлежит ключевая роль в формировании гемореологии, особенно на уровне микроциркуляции, что определяется их количеством и поведением в кровотоке.

Установлено значимое влияние ЭПО на кооперацию тромбоцитов с другими клетками крови, лейкоцитами и эритроцитами, у больных ХПН (табл. 1, 2). Так, ЭПО уменьшает количество тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагрегатов и увеличивает количество тромбоцитарно-лимфоцитарных коагрегатов.

Таблица 1

Влияние эритропоэтина на тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия у больных ХПН ($M \pm m$)

Показатели	Группы	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН ($n = 24$)	Группа 3: ХПН + ЭПО ($n = 38$)
Тромбоцитарно-нейтрофильные агрегаты, % клеток		24,58 ± 0,93	32,16 ± 4,05 $p_1 < 0,001$ (WW)	24,78 ± 0,71 $p_2 < 0,001$ (WW)
Тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты, % клеток		23,12 ± 0,79	42,59 ± 5,54 $p_1 = 0,001$ (WW)	29,75 ± 1,96 $p_1 = 0,04$ $p_2 = 0,002$ (WW)
Тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты, % клеток		20,76 ± 0,63	15,17 ± 0,64 $p_1 < 0,001$	21,22 ± 0,76 $p_2 < 0,001$

Примечание. Здесь и далее p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни (WW –Вальда-Вольфовитца).

Полагаем, что снижение способности тромбоцитов к взаимодействию с нейтрофилами и моноцитами в определенной мере обусловлено уменьшением представительства $GpIIIb$ на поверхности тром-

боцитов. В то же время изменение тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий может быть связано с влиянием ЭПО не только на тромбоциты, но и на лейкоциты. Показано, что нейтрофилы, моноциты, Т-

и В-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности рецепторы к ЭПО, что предполагает участие ЭПО в важных внутриклеточных сигнальных путях, опосредующих функциональную активность и жизнеспособность этих клеток. В частности, ЭПО обладает способностью снижать адгезивную способность фагоцитов к эндотелию в патогенезе постишемической дисфункции миокарда [13]. У больных ХПН ЭПО предупреждает чрезмерную активацию фагоцитов в ходе диализной процедуры [12]. Кроме того, известно, что у больных ХПН, получающих гемодиализную терапию, усиливается апоптоз лимфоцитов, в особенности Т-лимфоцитов [7]. ЭПО как антиапоптогенный фактор может подавлять апоптоз и, как следствие, увеличивать количество функционально активных лимфоцитов,

способных взаимодействовать с тромбоцитами. Полагают, что такие эффекты ЭПО опосредованы рецептор I опухоленкротизирующего фактора и обеспечиваются внутриклеточной перекрестной сигнализацией через активацию антиапоптотического транскрипционного фактора NF-κB и JANUS-2/STAT киназы с последующей активацией экспрессии генов bcl-XL и синтеза антиапоптогенных белков [15]. Причем, эффекты ЭПО на экспрессию pSTAT5 в CD4 + лимфоцитах являются дозозависимыми [11].

Применение ЭПО у больных ХПН приводит к повышению, и как следствие, нормализации количества эритроцитарно-тромбоцитарных коагрегатов (табл. 2). Эффекты ЭПО реализуются за счет их влияния на формирование малых коагрегатов.

Таблица 2

Влияние эритропоэтина на тромбоцитарно-эритроцитарные взаимодействия у больных ХПН ($M \pm m$)

Показатели	Группы	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН ($n = 24$)	Группа 4: ХПН + ЭПО ($n = 38$)
Малые коагрегаты, $\cdot 10^9/\text{л}$		$109,82 \pm 8,15$	$76,84 \pm 8,08$ $p_1 < 0,01$	$98,18 \pm 5,36$ $p_2 = 0,005$ (WW)
Большие коагрегаты, $\cdot 10^9/\text{л}$		$10,73 \pm 1,87$	$7,48 \pm 1,19$ $p_1 = 0,05$ (WW)	$8,73 \pm 1,29$
Всего, $\cdot 10^9/\text{л}$		$120,55 \pm 9,55$	$84,32 \pm 9,12$ $p_1 = 0,01$	$106,91 \pm 6,32$ $p_2 = 0,005$ (WW)

Полученные результаты могут быть связаны с протекторными эффектами ЭПО в отношении эритроцитов в кровотоке. Имеются сведения о прямом антиоксидантном эффекте ЭПО в отношении эритроцитов, который связан с увеличением содержания глутатиона, снижением генерации кислородных радикалов, накоплением гидроперекисей липидов и, как следствие, стабилизацией цитоплазматической мембраны, маркируемой экстернализацией фосфатидилсерина [5]. Кроме этого, нельзя исключить тот факт, что восстановление тромбоцитарно-эритроцитарных взаимодействий, определяемое по количеству коагрегатов, может быть обусловлено увеличением количества тромбоцитов и эритроцитов в крови на фоне применения ЭПО. Обнаружена положительная слабая связь между количеством тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов и количеством эритроцитов в крови ($R = 0,27$; $p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, у больных ХПН изменяется кооперация тромбоцитов с другими клетками крови: увеличивается количество

тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагрегатов, уменьшается количество тромбоцитарно-лимфоцитарных и тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов. ЭПО вмешивается в реализацию тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови у больных ХПН и приводит к частичной или полной нормализации клеточной кооперации. Механизм действия ЭПО, в том числе, обусловлен увеличением количества эритроцитов в периферической крови.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 12-04-31726 «Механизм влияния эритропоэтина на функциональную активность тромбоцитов».

Список литературы

- Осиков М.В. К патогенезу нарушений гемореологии при печеночной недостаточности и их коррекция церулоплазмином / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 4. – С. 55–60.
- Осиков М.В. Реактивные изменения клеточно-гуморальной системы организма как типовой патологической процессии его регуляция реактантами острой фазы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2008. – 44 с.

3. Осиков М.В. Анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, К.В. Ахматов, В.Ю. Ахматов // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2009. – №20 (153), Вып. 19. – С. 79–82.

4. Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на активность систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 1. – С. 27–30.

5. Amer J. The antioxidant effect of erythropoietin on thalassemic blood cells / J. Amer, M. Dana, E. Fibach // Anemia. – 2010. – 978710. Epub 2010 Dec.

6. Bonomini M. Adherence of uremic erythrocytes to vascular endothelium decreases endothelial nitric oxide synthase expression / M. Bonomini, A. Pandolfi, N. Di Pietro et al. // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67, № 5. – P. 1899–1906.

7. Borges, A. Apoptosis of peripheral CD4(+) T-lymphocytes in end-stage renal disease patients under hemodialysis and rEPO therapies / A. Borges, M. Borges, J. Fernandes // Ren. Fail. – 2011. – Vol. 33, № 2. – P. 138–143.

8. Da Costa Martins, P. Platelet-monocyte complexes support monocyte adhesion to endothelium by enhancing secondary tethering and cluster formation / P. da Costa Martins, N. van den Berk, L.H. Ulfman et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 193–199.

9. Ehlers, R. Targeting Platelet-Leukocyte Interactions: Identification of the Integrin Mac-1 Binding Site for the Platelet Counter Receptor Glycoprotein Ib / R. Ehlers, V. Ustinov, Z. Chen et al. // J. Exper. Med. – 2003. – Vol. 198, № 7. – P. 1077–1088.

10. Goel M.S. Adhesion of normal erythrocytes at depressed venous shear rates to activated neutrophils, activated platelets, and fibrin polymerized from plasma / M.S. Goel, S.L. Diamond // Blood. – 2002. – Vol. 100, № 10. – P. 3797–3803.

11. Lisowska K.A. Flow cytometric analysis of STAT5 phosphorylation and CD95 expression in CD4(+) T lymphocytes treated with recombinanthuman erythropoietin / K.A. Lisowska, A. Dębska-Ślizień, A. Jasiulewicz // J. Recept. Signal. Transduct. Res. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 241–246.

12. Pereira R. Neutrophil and monocyte activation in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship with resistance to recombinant human erythropoietin and to the hemodialysis procedure / R. Pereira, E. Costa, M. Goncalves // Hemodial Int. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 295–301.

13. Schramm R. Erythropoietin inhibits post-ischemic leukocyte adhesion but does not affect rejection in murine cardiac allografts / R. Schramm, S. Kirsch, H.J. Schäfers // J. Heart Lung. Transplant. – 2010. – Vol. 29, № 10. – P. 1185–1192.

14. Sirolli V. Platelet activation and platelet-erythrocyte aggregates in end-stage renal disease patients on hemodialysis / V. Sirolli, L. Strizzi, S. Di Stante et al. // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 86, № 3. – P. 834–839.

15. Taoufik E. TNF receptor I sensitizes neurons to erythropoietin – and VEGF-mediated neuroprotection after ischemic and excitotoxic injury / E. Taoufik, E. Petit, D. Divoux et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 22, № 105. – P. 6185–6190.

References

1. Osikov M.V., Krivohizhina L.V. Tromboz, gemostaz i reologija., 2005, no. 4, pp. 55–60.

2. Osikov M.V. Reaktivny'e izmeneniya kletochnogomoral'noj sistemy' organizma kak tipovoj patologicheskoj processii ego regulyaciya reaktantami ostrojfazy' [Jet changes of cellular and humoral system of an organism as standard pathological processions its regulation by reactant of a sharp phase], Avtoref. dis. d-ra med. nauk. Chelyabinsk, 2008. 44 p.

3. Osikov M.V., Krivohizhina L.V., Ahmatov K.V., Ahmatov V.Ju. Analiz gematologicheskikh jeffektov jeritropojetina u bol'nyhh ronicheskoy pochechnoj nedotatochnost'ju, nahodjajwihjsja na dialize [Analysis of haematological effects of erythropoietin in patients with chronic renal failure on dialysis]. Vestnik Juzhno-Ural'skogogo sudarstvennogo universiteta. 2009, no. 20 (153), vol. 19. pp. 79–82.

4. Osikov M.V., Bjulleten'j eksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2012, vol. 153, no. 1, pp. 27–30.

5. Amer J., Dana M., Fibach E. Anemia, 2010, 978710, Epub 2010 Dec.

6. Bonomini M., Pandolfi A., Di Pietro N. Kidney Int., 2005, vol. 67, no 5, p. 1899–1906.

7. Borges A., Borges M., Fernandes J. Ren. Fail., 2011, vol. 33, no 2, p. 138–143.

8. Da Costa Martins P., van den Berk N., Ulfman L.H. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, vol. 24, no 1, p. 193–199.

9. Ehlers R., Ustinov V., Chen Z. J. Exper. Med., 2003, vol. 198, no 7, p. 1077–1088.

10. Goel M.S., Diamond S.L. Blood, 2002, vol. 100, no 10, p. 3797–3803.

11. Lisowska K.A., Dębska-Ślizień A., Jasiulewicz A.J. Recept. Signal. Transduct. Res., 2011, vol. 31, no 3, p. 241–246.

12. Pereira R., Costa E., Goncalves M. Hemodial. Int., 2010, vol. 14, no 3, p. 295–301.

13. Schramm R., Kirsch S., Schäfers H.J. J. Heart Lung. Transplant., 2010, vol. 29, no 10, p. 1185–1192.

14. Sirolli V., Strizzi L., Di Stante S. Thromb. Haemost., 2001, vol. 86, no 3, p. 834–839.

15. Taoufik E., Petit E., Divoux D. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, vol. 22, no 105, p. 6185–6190.

Рецензенты:

Цейликман В.Э., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», г. Челябинск;

Абрамовских О.С., д.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.