

УДК 616.61 – 008 – 085.38.033.1 – 092

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**¹Осиков М.В., ²Ахматов В.Ю., ¹Телешева Л.Ф., ¹Федосов А.А.,
¹Агеев Ю.И., ³Суровяткина Л.Г.***¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;**²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, e-mail: k.ahmatov@gmail.com;**³МБУЗ ГКБ № 8, Челябинск, e-mail: slg74@rambler.ru*

В работе представлены результаты многолетних исследований авторов плеiotропных эффектов эритропоэтина при хронической почечной недостаточности. Исследования выполнены за период 2007–2013 гг. на 134 больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализной терапии 3 раза в неделю на аппаратах «искусственная почка» 4008S/BIBAG фирмы «Fresenius» в течение 4 часов в отделении диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Эритропоэтин (ЭПО) получали в составе препаратов «Эпрекс» (МНН: эпоэтин альфа, «Янсен Силаг АГ», Швейцария) и «Рекормон» (МНН: эпоэтин бэта, «Roche», Швейцария) в суммарной дозе около 40000 МЕ. Исследовали аффективный статус, психофизиологический статус, функциональное состояние вегетативной нервной системы, количественный состав клеток крови, сосудистый, плазменный и клеточный гемостаз, врожденный иммунитет, тромбоцитарно-клеточные взаимодействия в крови, экспрессию тромбоцитарных гликопротеинов, нитроксидагические процессы и процессы свободно-радикального окисления. Установлено, что применение эритропоэтина приводит к частичному восстановлению показателей аффективного, психофизиологического статуса, функционального состояния вегетативной нервной системы. ЭПО снижает выраженность геморрагического синдрома у больных ХПН в связи с повышением количества тромбоцитов в периферической крови, восстановлением тромбоцитарно-клеточных взаимодействий, функциональной активности тромбоцитов и эндотелиоцитов. ЭПО восстанавливает поглотительную способность и кислород-зависимый метаболизм фагоцитов периферической крови у больных хронической почечной недостаточностью, а также повышает функцию фагоцитов в условиях *in vitro*. Механизм нейротропных, иммунотропных и гемостазиологических эффектов эритропоэтина при хронической почечной недостаточности реализуется за счет антианемического, ПОЛ-ограничивающего и дезинтоксикационного действия.

Ключевые слова: эритропоэтин, хроническая почечная недостаточность, плеiotропные эффекты**PLEIOTROPIC EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN IN CHRONIC RENAL FAILURE****¹Osikov M.V., ²Akhmatov V.Y., ¹Telesheva L.F., ¹Fedosov A.A.,
¹Ageev Y.I., ³Surovyatkina L.G.***¹South Ural State Medical University of Health Ministry of Russia, Chelyabinsk,
e-mail: prof.osikov@yandex.ru;**²Chelyabinsk Regional Hospital, Chelyabinsk, e-mail: k.ahmatov@gmail.com;**³City clinical hospital № 8, Chelyabinsk, e-mail: slg74@rambler.ru*

The paper provides information about the results of the long-term authors' research of the erythropoietin pleiotropic effects in patients with chronic renal failure. The research had been carried out for the period 2007–2013 on 134 patients with chronic renal failure on hemodialysis using the Fresenius 4008 S/BIBAG Dialysis Machine three times a week for 4 hours at the dialysis unit of Chelyabinsk Regional Hospital. Erythropoietin (EPO) was administered in the preparations «Eprex» (INN: epoetin alpha «Janssen Cilag AG», Switzerland) and «Recormon» (INN: epoetin beta, «Roche», Switzerland) at a total dose of about 40.000 IU. The affective status, psycho-physiological status, functional status of the autonomic nervous system, the quantitative composition of the blood cells, vascular, plasma and cellular homeostasis, innate immunity, cell-platelet interactions in the blood, the expression of platelet glycoprotein nitroxidergic processes and processes of free radical oxidation were investigated. The use of erythropoietin was found to result in a partial recovery of the indicators of affective, psycho-physiological status and functional status of the autonomic nervous system. EPO reduces the severity of hemorrhagic syndrome in patients with chronic renal failure due to the increased number of platelets in the peripheral blood and the restoration of platelet-cell interactions, the functional activity of platelets and endothelial cells. EPO restores the absorption capacity and oxygen-dependent metabolism of peripheral blood phagocytes in patients with chronic renal failure and enhances the function of phagocytes *in vitro*. Neurotrophic mechanism and immune hemostatic effects of erythropoietin in patients with chronic renal failure is implemented through the anti-anemic, Lipid peroxidation-limiting and detoxifying action.

Keywords: erythropoietin, chronic renal failure, pleiotropic effects

Эритропоэтин (ЭПО) – гликопротеин с молекулярной массой 30400 Д, отвечающий за регуляцию продукции эритроидных клеток и обладающий рядом других функциональных потенций. В эмбриональном периоде ЭПО в основном продуцируется

клетками печени, в дальнейшем – перитубулярными клетками почек. Функция ЭПО осуществляется на поздних стадиях развития клеток в костном мозге, основной точкой приложения его действия являются бурст- и колониеобразующие единицы

гранулоцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарно-эритроцитарные, отвечающие на действие ЭПО пролиферацией, дифференцировкой и угнетением апоптоза [2]. Рецепторы к ЭПО обнаружены не только на эритроидных элементах костного мозга, но и на клетках нервной ткани, яичников и яичек, матки, гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, эпителии легких и почечных канальцев и др. клетках [2, 3, 25, 27]. Наличие таких потенциалов позволяет предположить, что ЭПО выполняет ряд функций, отличных от гемопоэтической. Поиск и расшифровка механизма действия эндогенных регуляторов гомеостаза является актуальной задачей современной фундаментальной медицины и позволяет расширить спектр лекарственных средств, используемых для коррекции изменений гомеостаза при различной патологии в клинических условиях [4, 5, 6, 8, 10, 14, 18].

Рекомбинантный человеческий ЭПО успешно применяется для коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), когда продукция эндогенного ЭПО критически снижается. В 1987 году Eschbach J.W. et al. впервые сообщили о положительных результатах клинических испытаний ЭПО при лечении анемии у больных ХПН [23]. В 1997 году были выработаны доказательно обоснованные рекомендации по лечению анемии при ХПН, а в 2000 году Eschbach J.W. опубликовал основные принципы лечения анемии с помощью ЭПО [24]. Несомненно, клиническая важность коррекции нарушений эритропоэза у больных ХПН первостепенна, тем не менее в последнее время появились сведения о других, плейотропных, эффектах ЭПО, а глобальные изменения гомеостаза при ХПН позволяют предположить роль ЭПО в их коррекции. Цель настоящей работы – представить собственные результаты многолетних исследований плейотропных эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на заместительной терапии.

Материалы и методы исследования

Контрольная группа (группа I) представлена здоровыми людьми – донорами областной станции переливания крови г. Челябинска и студентами ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Для формирования основных групп (группы II–V) с 2007 по 2013 гг. обследовано 267 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на постоянном лечении в отделении диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». С учетом критериев отбора в исследование включены 134 больных (средний возраст $45,72 \pm 2,06$ лет). Больные ХПН II (исследования до процедуры гемодиализа) и III групп (исследования после процеду-

ры гемодиализа) получали гемодиализную терапию 3 раза в неделю на аппаратах «искусственная почка» 4008S/VIBAG фирмы «Fresenius» в течение 4 часов. Величина диализной дозы Kt/V составила от 0,89 до 2,06 мл/мин (в среднем $1,37 \pm 0,06$ мл/мин). Больные ХПН IV (исследования до процедуры гемодиализа) и V (исследования после процедуры гемодиализа) групп получали ЭПО в составе препарата «Эпрекс» (МНН: эпоэтин альфа, «Янсен Силаг АГ», Швейцария) или препарата «Рекормон» (МНН: эпоэтин бэта, «Roche», Швейцария) 2 раза в неделю внутривенно в средней дозе 2000 МЕ в течение 2 месяцев, суммарная доза ЭПО составила около 40000 МЕ.

Эксперименты в условиях *in vitro* проведены с использованием цельной крови клинически здоровых людей и больных ХПН, не принимающих ЭПО. ЭПО в форме препарата «Рекормон» применяли в концентрациях 30; 15; 7,5; 3,75; 1,88 МЕ/л. После добавления ЭПО кровь инкубировали в условиях термостаба при температуре 37°C в течение 30 мин.

Оценка аффективного и психофизиологического статуса проведена с использованием компьютерного комплекса для оценки психологических и психофизиологических свойств и функций «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Россия, Иваново). Оценка функционального состояния вегетативного отдела нервной системы проводилась по показателям вариабельности сердечного ритма с использованием ритмокардиографа («ВНС-ритм» производства ООО «НейроСофт», Россия, г. Иваново). На гематологическом анализаторе фирмы «Ogrhee» (Япония) определяли основные количественные и морфологические показатели клеток крови. Для клинической оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ХПН использовали манжеточную пробу Румпеля–Леёде–Кончаловского и измерение времени кровотечения по Дьюку.

Состояние системы гемостаза оценивали по показателям агрегации тромбоцитов, активности фактора фон Виллебранда (vWF) в сыворотке, тромбинового времени, активированного парциального тромбопластинового времени, активности антитромбина, XHa-зависимого фибринолиза с использованием двухканального лазерного анализатора «LA-230» (Россия), коагулометра «АПГ2-02» (Россия), наборов реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул). Оценка экспрессии тромбоцитарных рецепторов Gr Пб/Ша, Gr Пб, Gr Ib-Ix и тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий выполнялась на цитофлюориметре «FACS Canto-II» (Becton Dickinson, США) с использованием соответствующих моноклональных антител. В плазме определяли мочевину, мочевую кислоту, креатинин, уровень конечных стабильных метаболитов NO, вещества низкой и средней молекулярной массы с использованием спектрофотометра «СС – 104» (Россия), аппарата «Roki-6T» (Россия, Санкт-Петербург) и реактивов фирмы «Human» (Германия). Уровень продуктов ПОЛ в плазме и обогащенной тромбоцитами плазме определяли спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [1]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.) – E232/E220 (относительное содержание диеновых конъюгатов), E278/E220 (уровень кетодиенов и сопряженных триенов) и E400/E220 (уровень оснований Шиффа). О состоянии антиоксидантной защиты судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы сыворотки

крови. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «Statistica for Windows 6.0» и «SPSS for Windows 13.0». Проверку статистических гипотез проводили с использованием критериев Крускала–Уоллиса, Манна–Уитни, Вальда–Вольфовитца, Вилкоксона. Для выявления связи между параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Отличия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Нейротропные эффекты эритропоэтина. Применение ЭПО у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, приводит к изменению аффективного статуса, психофизиологического статуса, функционального состояния вегетативной нервной системы [11, 16].

Частично или полностью нормализовались показатели тестов «самочувствие» и «активность», их значения соответствовали благоприятному уровню, улучшалась когнитивная функция при исследовании объема и скорости переключения внимания. Наиболее значимые изменения отмечены после процедуры диализа: сочетание применения ЭПО и эфферентных эффектов диализной процедуры приводило к нормализации теста Люшера по величине суммарного отклонения от аутогенной нормы и снижению общего уровня тревожности. Отдельного внимания заслуживает влияние ЭПО на показатели психофизиологического статуса. Наиболее значимые эффекты ЭПО также отмечены после процедуры гемодиализа, они связаны с восстановлением способности зрительного анализатора различать поступающую к нему информацию, ассоциативных взаимоотношений между двумя, а также несколькими нервными центрами в пределах взаимодействий зрительного, моторного, слухового и вестибулярного анализаторов. Однако эффективность работы системы обратной связи между нервными центрами, отражающая наиболее развитые в функциональном отношении способности нервной ткани, не восстанавливалась.

Применение ЭПО приводило к частичному восстановлению функциональной активности вегетативной нервной системы у больных ХПН, оцениваемой по временным и частотным показателям вариабельности сердечного ритма. Влияние ЭПО преимущественно направлено на временные характеристики вариабельности ритма сердца, среди показателей спектрального анализа отмечено увеличение общей мощности спектра, без значимых изменений спектральных составляющих. Эффекты ЭПО до процедуры гемодиализа не отличались от таковых после применения диализа.

Позитивное влияние ЭПО на аффективный статус, психофизиологические параметры и функциональное состояние вегетативной нервной системы может быть опосредовано разными механизмами [17]. Во-первых, антианемическим действием и, как следствие, коррекцией гемической гипоксии и восстановлением функциональной активности нейронов. Применение ЭПО у больных ХПН приводит к увеличению содержания в крови эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцита и среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците [9]. На фоне применения ЭПО количество эритроцитов, уровень гематокрита и гемоглобина не достигают нормальных величин. Согласно рекомендациям рабочей группы National Kidney Foundation – Dialysis Outcomes Quality Initiative, полная коррекция анемии у диализных больных нецелесообразна из-за увеличения количества осложнений [28]. Необходимо учитывать, что в патогенезе анемии при ХПН, кроме дефицита ЭПО, имеют значение и другие факторы (гемолиз, дефицит железа, витаминов, белка и др.). Показано усиление процессов свободно-радикального окисления в эритроцитах после процедуры гемодиализа [7].

Во-вторых, установлено, что применение ЭПО у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, оказывает дезинтоксикационный эффект. ЭПО статистически значимо снижает концентрацию креатинина в сыворотке (в группе II – $713,60 \pm 41,05$ мкмоль/л; в группе IV – $606,54 \pm 30,58$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Данный факт может быть связан с увеличением количества эритроцитов – основных транспортеров различных веществ в плазме. Кроме того, в экспериментальных условиях ЭПО оказывает цитопротекторный эффект, блокирует апоптоз нефроэпителия и способствует восстановлению функции почек, оцениваемой по уровню креатинина плазмы [29]. Наконец, нельзя исключить прямой механизм нейропротекторного действия ЭПО за счет изменения метаболизма нейронов, активации кальциевых каналов, высвобождения нейромедиаторов, стимуляции неогенеза в нервной ткани, созревания и дифференцировки клеток глии [26]. Показательным в плане дифференциации механизмов нейротропного действия ЭПО является факт реализации нейропротекции уже в первые часы после воздействия повреждающего фактора [31], а для ответа костного мозга на ЭПО, приводящего к усилению продукции эритроцитов и увеличению кислородной емкости крови, требуется несколько суток.

С использованием метода логистической регрессии установлено, что у больных ХПН, находящихся на гемодиализе и принимающих ЭПО, изменения аффективного статуса обусловлены собственными эффектами ЭПО, а не сочетанным действием терапии ЭПО и гемодиализной терапии [20].

2. Гемостазиологические эффекты эритропоэтина. Применение ЭПО у больных ХПН приводит к снижению выраженности геморрагического синдрома: время кровотечения укорачивается, количество петехий при проведении манжеточной пробы уменьшается. Данный факт связан с увеличением количества эритроцитов (соответственно $R = -0,50$; $R = -0,49$; $p < 0,05$), гемоглобина (соответственно $R = -0,73$; $R = -0,51$; $p < 0,05$) и гематокрита (соответственно $R = -0,76$; $R = -0,60$; $p < 0,05$). Однако укорочение времени кровотечения у больных ХПН наблюдается менее чем через месяц после начала терапии ЭПО, когда уровни гемоглобина и гематокрита еще существенно не изменяются, что свидетельствует о прямых гемостазиологических эффектах ЭПО при ХПН.

ЭПО у больных ХПН увеличивает количество тромбоцитов, тромбокрит, средний объем тромбоцитов. После гемодиализа у больных ХПН снижается количество тромбоцитов и уменьшается их средний объем, что является следствием механизма негативной селекции тромбоцитов в ходе процедуры гемодиализа. Механизм действия ЭПО может быть связан со стимуляцией мегакарио- и/или тромбоцитопоэза, принимая во внимание общие предшественники эритроцитов и тромбоцитов, на которые ЭПО оказывает пролиферативное и антиапоптотическое влияние.

ЭПО у больных ХПН восстанавливает скорость агрегации тромбоцитов [15]. Сразу после гемодиализа скорость агрегации тромбоцитов вновь падает, вероятно, за счет избыточной активации и удаления функционально полноценных молодых форм тромбоцитов. Полагаем, что ЭПО напрямую, через связывание с рецепторами вмешивается в реализацию активности тромбоцитов, о чем свидетельствуют данные в экспериментах *in vitro*, где ЭПО дозозависимо ($R = -0,44$; $p < 0,05$) ускоряет агрегацию интактных и от больных ХПН тромбоцитов в диапазоне доз от 1,88 до 30 МЕ/л. Причем наибольшей стимулирующей активностью обладают малые дозы ЭПО, а в максимальной дозе 30 МЕ/л ЭПО вообще не оказывает влияния на тромбоциты больных ХПН. Эндотелиотропные эффекты ЭПО у больных ХПН проявляются снижением продукции NO и vWF, вероятно, за счет прямого вме-

шательства в метаболизм эндотелиоцитов, т.к. на их поверхности обнаружены специфические рецепторы, инициирующие активацию внутриклеточных сигнальных путей с последующей регуляцией активности ферментов, в т.ч. eNOS [30]. Концентрация NO_x в сыворотке снижается за счет нитратов, процедура гемодиализа не оказывает значимого влияния на выраженность нитросидергических процессов. Активность vWF под влиянием ЭПО снижается, но остается выше, чем в группе здоровых людей. Данные эффекты ЭПО находят свое отражение в восстановлении функциональной активности тромбоцитов при ХПН: увеличение скорости агрегации тромбоцитов под влиянием ЭПО нарастает по мере снижения NO_x ($R = -0,82$; $p < 0,05$).

Влияние ЭПО на функциональную активность тромбоцитов и эндотелиоцитов в определенной мере опосредовано изменением процессов свободно-радикального окисления и выраженности азотемии [12]. ЭПО при ХПН проявляет ПОЛ-ограничивающий эффект в плазме и в тромбоцитах. В гептановой и изопропанольной фракциях липидного экстракта плазмы, а также обогащенной тромбоцитами плазмы снижается содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. В плазме больных ХПН повышается активность ферментов антиокислительной защиты СОД и каталазы. Эффект ЭПО наиболее выражен до процедуры гемодиализа, вероятно, прооксидантный потенциал плазмы возрастает в ходе гемодиализа при контакте фагоцитов и тромбоцитов с мембраной диализатора и элементами экстракорпорального контура [7]. Полагают, что ЭПО может оказывать антиоксидантный эффект за счет активации антиоксидантного транскрипционного ядерного фактора-2 и, как следствие, изменения активности НАД(Ф)Н-оксидоредуктазы, глутатион-S-трансферазы α-1, глутатионпероксидазы, гемоксигеназы-1, а также снижения внутриклеточного содержания железа (II) [32]. Дезинтоксикационный эффект ЭПО при ХПН проявляется, кроме снижения концентрации мочевины и креатинина, о чем было указано выше, снижением концентрации в плазме ВНиСММ [13].

ЭПО у больных ХПН снижает представительство рецептора Ib и комплекса Pb-IIIa, причем последнего до уровня, наблюдаемого у здоровых людей и, вероятно, за счет субъединицы IIIa, т.к. экспрессия субъединицы Ib значимо не изменяется. Установлено, что представительство Gr Pb-IIIa и Gr Ib на тромбоцитах уменьшается по мере снижения продуктов ПОЛ в плазме

и в тромбоцитах, увеличения активности каталазы и СОД, а также снижения в плазме концентрации ВНиСММ, креатинина и мочевины. ЭПО уменьшает количество тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагрегатов в связи со снижением представительства Gr Pb-IIIa на тромбоцитах, увеличивает количество тромбоцитарно-лимфоцитарных коагрегатов до нормы [19, 21]. Полагаем, что восстановление тромбоцитарно-лимфоцитарной кооперации обусловлено антиапоптогенными свойствами ЭПО в отношении лимфоцитов. Известно, что процедура гемодиализа инициирует апоптоз лимфоцитов, а лимфоциты экспрессируют рецепторы ЭПО и опухоленекротизирующего фактора, через которые ЭПО активирует антиапоптотические сигналы, включая NF- κ B, JANUS-2/STAT, гены bcl-XL [22]. ЭПО у больных ХПН приводит к восстановлению количества эритроцитарно-тромбоцитарных коагрегатов за счет малых форм розеток. Эффект ЭПО в том числе обусловлен увеличением количества эритроцитов в кровотоке ($R = 0,27$; $p < 0,05$), а возможно, и антиоксидантным эффектом и, как следствие, стабилизацией цитоплазматической мембраны, маркируемой экстернализацией фосфатидилсерина. Установлено, что скорость агрегации тромбоцитов возрастает по мере снижения тромбоцитарно-нейтрофильных (коэффициент корреляции Спирмена $R = -0,39$; $p < 0,05$) и тромбоцитарно-моноцитарных взаимодействий ($R = -0,37$; $p < 0,05$) в крови.

3. Иммунотропные эффекты эритропоэтина. Установлено, что у больных ХПН в периферической крови наблюдаются неоднозначные изменения количественного состава лейкоцитов. В относительных величинах возрастает количество нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, однако пересчет показателей на 10^9 клеток/л не обнаружил значимых различий ($p > 0,05$). Одновременно зафиксирована лимфоцитопения в относительных и абсолютных величинах. Активируется функциональная активность фагоцитов: поглотительная активность и кислород-зависимый метаболизм по показателям спонтанного НСТ-теста. Выраженность индуцированного НСТ-теста не отличалась от группы контроля ($p > 0,05$). При исследовании активности системы компонента С3. Между концентрацией креатинина, мочевины в плазме обнаружена прямая слабая корреляция с выраженностью лимфоцитопении, а также обратная слабая корреляция с активностью спонтанного НСТ-теста.

В экспериментальных условиях *in vitro* при добавлении ЭПО к цельной крови установлено, что в диапазоне концентраций от 3,75 до 30 МЕ/л возрастает активность и интенсивность фагоцитоза, а в минимальной концентрации 1,88 МЕ/л – только интенсивность фагоцитоза. Кроме усиления поглотительной активности возрастает кислород-зависимый метаболизм фагоцитов при оценке НСТ-теста: статистически значимо увеличивается активность и индекс НСТ-теста при использовании ЭПО в концентрации 3,75 и 15 МЕ/л. Нами не обнаружен дозозависимый эффект ЭПО на показатели активности и интенсивности фагоцитоза и активности и индекса НСТ-теста.

Таким образом, применение эритропоэтина у больных ХПН в суммарной дозе около 40000 МЕ приводит к частичному восстановлению показателей аффективного, психофизиологического статуса, функционального состояния вегетативной нервной системы. ЭПО снижает выраженность геморрагического синдрома у больных ХПН в связи с повышением количества тромбоцитов в периферической крови, восстановлением тромбоцитарно-клеточных взаимодействий, функциональной активности тромбоцитов и эндотелиоцитов. ЭПО восстанавливает поглотительную способность и кислород-зависимый метаболизм фагоцитов периферической крови у больных хронической почечной недостаточностью, а также повышает функцию фагоцитов в условиях *in vitro*. Механизм нейротропных, иммунотропных и гемостазиологических эффектов эритропоэтина при хронической почечной недостаточности реализуется за счет антианемического, ПОЛ-ограничивающего и дезинтоксикационного действия.

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

Список литературы

1. Волчегорский И.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников и др. – Челябинск : Изд-во ЧелГПУ, 2000. – 167 с.
2. Захаров Ю.М. Неэритропоэтические эффекты эритропоэтина // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93, № 6. – С. 592–608.
3. Захаров Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 16–21.
4. Осиков М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните / М.В. Осиков, Л.В. Кривожикина, А.В. Мальцев // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 36–39.

5. Осиков М.В. Церулоплазмин устраняет нарушение гемостаза при экспериментальной гипераммониемии / М.В. Осиков, Е.В. Макаров, Л.В. Кривохижина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 10. – С. 396–399.

6. Осиков М.В. Гемостазиологические эффекты а-кислого гликопротеина при экспериментальном септическом перитоните / М.В. Осиков, Е.В. Макаров, Л.В. Кривохижина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 8. – С. 143–145.

7. Осиков М.В. Влияние гемодиализа на процессы свободно-радикального окисления у больных хронической почечной недостаточностью / М.В. Осиков, В.Ю. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2007. – № 16 (71). – С. 95–97.

8. 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.

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

10. Осиков М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 7. – С. 27–30.

11. Осиков М.В. Механизмы изменения аффективного статуса у больных хронической почечной недостаточностью / М.В. Осиков, В.Ю. Ахматов, К.В. Ахматов // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2011. – № 26 (243). – С. 74–78.

12. Осиков М.В. Патохимические паттерны дисфункции тромбоцитов у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, Григорьев Т.А. // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2011. – № 26 (243). – С. 79–84.

13. Осиков М.В. Эфферентные и антиоксидантные свойства эритропоэтина при хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, Ю.И. Агеев // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 7–13.

14. 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.

15. Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на функциональную активность тромбоцитов / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов, Д.А. Козочкин, М.А. Ильиных // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 195–195.

16. Осиков М.В. Изменения аффективного статуса и цитокиновый профиль крови у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, А.А. Федосов // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 116–117.

17. Осиков М.В. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, А.А. Федосов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7-1. – С. 140–145.

18. Осиков М.В. К механизму иммунотропных эффектов эпидермального фактора роста у больных с термической травмой / М.В. Осиков, А.Г. Лихачева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4. – С. 211–212.

19. Осиков М.В. Роль эритропоэтина в реализации тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови при хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10-2. – С. 285–289.

20. Осиков М.В. Дифференциация роли эритропоэтина и процедуры гемодиализа в коррекции аффективных расстройств у больных хронической почечной недостаточностью / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, А.А. Федосов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3-1. – С. 138–142.

21. Осиков М.В. Эритропоэтин как регулятор экспрессии тромбоцитарных гликопротеинов / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов, Д.А. Козочкин, М.А. Ильиных // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 5-5.

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

23. Eschbach J.W. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial / J.W. Eschbach, J.C. Egrie, M.R. Downing et al. // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316, № 2. – P. 73–78.

24. Eschbach J.W. Current concepts of anemia management in chronic renal failure: impact of NKF-DOQI / J.W. Eschbach // Semin. Nephrol. – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 320–329.

25. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors / T. Lappin // The Oncologist. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 15–18.

26. Milano M. Erythropoietin and neuroprotection: a therapeutic perspective / M. Milano, R. Collomp // J. Oncol. Pharm. Pract. – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 145–149.

27. Miskowiak K. Erythropoietin reduces neural and cognitive processing of fear in human models of antidepressant drug action / K. Miskowiak, U. O'Sullivan, C.J. Harmer // Biol. Psychiatry. – 2007. – Vol. 62, № 11. – P. 1244–1250.

28. NKF-DOQI Work Group. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure // Am. J. Kidney Dis. – 1997. – Vol. 30, № 3. – P. 192–240.

29. Sharples E.J. Erythropoietin in experimental acute renal failure / E.J. Sharples, M.M. Yaqoob // Nephron. Exp. Nephrol. – 2006. – Vol. 104, № 3. – P. 83–88.

30. Teng R. Acute erythropoietin cardioprotection is mediated by endothelial response / R. Teng, J.W. Calvert, N. Sibmooh // Basic. Res. Cardiol. – 2011. – Vol. 106, № 3. – P. 343–354.

31. Yoo J.Y. Neuroprotective effects of erythropoietin post-treatment against kainate-induced excitotoxicity in mixed spinal cultures / J.Y. Yoo, Y.J. Won, J.H. Lee et al. // J. Neurosci. Res. – 2009. – Vol. 87, № 1. – P. 150–163.

32. Zhang J. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Nrf2-ARE pathway / J. Zhang, Y. Zhu, D. Zhou // Cytokine. – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 252–257.

References

1. Volchegorskij I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Jeksperimental'noemodelirovaniye i laboratornaja ocenka adaptivnyh reakcij organizma-Experimental simulation and laboratory evaluation of Adaptive reactions of the organism. Chelyabinsk, Chelyabinsk State Pedagogical University, 2000. 167 p.

2. Zaharov Ju.M. Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova, 2007, vol. 93, no.6, pp. 592–608.

3. Zaharov Ju.M. Klinicheskaja nefrologija, 2009, vol. 1, pp. 16–21.

4. Osikov M.V., Krivohizhina L.V., Malcev A.V. Jefferentnajat erapija – Efferent therapy, 2006, vol. 12, no. 4, pp. 36–39.

5. Osikov M.V., Makarov E.V., Krivohizhina L.V. Bjul'leten' jeksperimental'noj biologii i mediciny, 2006, vol. 142, no. 10, pp. 396–399.

6. Osikov M.V., Makarov E.V., Krivohizhina L.V. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 144, no.8, pp. 143–145.
7. Osikov M.V., Ahmatov V.Ju., Krivohizhina L.V., Vestnik Juzhno-Ural'skogo sudarstvennogo universiteta. Serija: Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskajakul'tura, 2007, vol. 16 (71), pp. 95–97.
8. Osikov M.V. Reaktivny'e izmeneniya kletchnogumoral'noj sistemy' organizma kak tipovoj patologicheskoj processii ego reguljaciya 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.
9. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Krivohizhina L.V., Ahmatov V.Ju. Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskaja kul'tura, 2009, vol. 20, pp. 79–82.
10. Osikov M.V. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2009, vol. 148, no. 7, pp. 27–30
11. Osikov M.V., Ahmatov V.Ju., Ahmatov K.V. Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. 2011, no. 26 (243). pp. 74–78.
12. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. 2011, no. 26 (243). pp. 79–84.
13. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Ageev Ju.I. Jefferentnaterapija. – Efferent therapy, 2011, vol. 17. no. 4, pp. 7–13.
14. Osikov M.V., Grigor'ev T.A. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2012, vol. 153, no.1, pp. 27–30
15. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A., Kozochkin D.A., Il'inyh M.A. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – Modern problems of science and education, 2012, no. 6, pp. 195–195.
16. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Fedosov A.A. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. – Russian journal of immunology, 2012, vol. 6, no. 3, pp. 116–117.
17. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Fedosov A.A. Fundamentalnie issledovaniã – Fundamental research, 2012, no. 7–1, pp. 140–145.
18. Osikov M.V., Lihacheva A.G. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki, 2012, no. 4, pp. 211–212.
19. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A. Fundamental'nye issledovaniã. – 2012, no. 10–2, pp. 285–289.
20. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Fedosov A.A. Fundamental'nye issledovaniã. – 2013, no. 3–1, pp. 138–142.
21. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A., Kozochkin D.A., Il'inyh M.A. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – Modern problems of science and education, 2013, no. 1, p. 5–5.
22. Borges A. Apoptosis of peripheral CD4(+) T-lymphocytes in end-stage renal disease patients under hemodialysis and rhEPO therapies / A. Borges, M. Borges, J. Fernandes // Ren. Fail. 2011. Vol. 33, no. 2. pp. 138–143.
23. Eschbach J.W. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial / J.W. Eschbach, J.C. Egrie, M.R. Downing et al. // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 316, no. 2. pp. 73–78.
24. Eschbach J.W. Current concepts of anemia management in chronic renal failure: impact of NKF-DOQI / J.W. Eschbach // Semin. Nephrol. 2000. Vol. 20, no. 4. pp. 320–329.
25. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors / T. Lappin // The Oncologist. 2003. Vol. 8, no. 1. pp. 15–18.
26. Milano M. Erythropoietin and neuroprotection: a therapeutic perspective / M. Milano, R. Collomp // J. Oncol. Pharm. Pract. 2005. Vol. 11, no. 4. pp. 145–149.
27. Miskowiak K. Erythropoietin reduces neural and cognitive processing of fear in human models of antidepressant drug action / K. Miskowiak, U. O'Sullivan, C.J. Harmer // Biol. Psychiatry. 2007. Vol. 62, no. 11. pp. 1244–1250.
28. NKF-DOQI Work Groop. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure // Am. J. Kidney Dis. 1997. Vol. 30, no.3. pp. 192–240.
29. Sharples, E.J. Erythropoietin in experimental acute renal failure / E.J. Sharples, M.M. Yaqoob // Nephron. Exp. Nephrol. 2006. Vol. 104, no. 3. –pp. 83–88.
30. Teng R. Acute erythropoietin cardioprotection is mediated by endothelial response / R. Teng, J.W. Calvert, N. Sibmooh // Basic. Res. Cardiol. 2011. Vol. 106, no. 3. pp. 343–354.
31. Yoo J.Y. Neuroprotective effects of erythropoietin post-treatment against kainate-induced excitotoxicity in mixed spinal cultures / J.Y. Yoo, Y.J. Won, J.H. Lee et al. // J. Neurosci. Res. 2009. Vol. 87, no. 1. pp. 150–163.
32. Zhang J. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Nrf2-ARE pathway / J. Zhang, Y. Zhu, D. Zhou // Cytokine. 2010. Vol. 52, no. 3. pp. 252–257.

Рецензенты:

Куренков Е.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск;

Цейликман В.Э., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 27.05.2013.