

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38.033.1-06 : 616.15-092

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹Осиков М.В., ¹Федосов А.А., ²Суровяткина Л.Г.

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

²МБУЗ ГКБ № 8, Челябинск, e-mail: slg74@rambler.ru

Исследована роль межклеточных взаимодействий в крови в патогенезе геморрагического синдрома у 24 больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на заместительной гемодиализной терапии в отделении диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Группа контроля – клинически здоровые люди – добровольцы, не имеющие соматической патологии и сопоставимые по возрасту и полу с основными группами ($n = 25$). 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. Выраженность геморрагического синдрома оценивали в манжеточной пробе Румпеля–Леёде–Кончаловского и по времени кровотечения по Дьюку. Установлено, что выраженность геморрагического синдрома по петехиально-пятнистому типу не зависит от нозологического профиля непосредственной причины ХПН, стажа гемодиализа, возраста и пола. У больных ХПН при исследовании до процедуры гемодиализа количество тромбоцитарно-нейтрофильных, тромбоцитарно-моноцитарных коагрегатов увеличивается, тромбоцитарно-лимфоцитарных и тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов – снижается; после процедуры гемодиализа количество тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов достигает уровня здоровых людей. Выраженность геморрагического синдрома у больных ХПН нарастает по мере увеличения количества тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагрегатов, снижения количества эритроцитов в периферической крови.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, межклеточные взаимодействия в крови, гемостаз

INTERCELLULAR INTERACTIONS IN THE PATHOGENESIS OF BLOOD HEMOSTATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS

¹Osikov M.V., ¹Fedosov A.A., ²Surovyatkina L.G.

¹South Ural State Medical University of Health Ministry of Russia, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

²City clinical hospital № 8, Chelyabinsk, e-mail: slg74@rambler.ru

The paper provides information about the role of blood intercellular interactions in pathogenesis of the hemorrhagic syndrome in 24 patients with chronic renal failure (CRF) on renal replacement therapy by hemodialysis in Chelyabinsk regional hospital. Clinically healthy individuals – volunteers without physical illnesses and matched by age and sex with main groups ($n = 25$) were enrolled in the control group. Platelet-leukocyte interactions were studied by flow cytometry using CD41-FITC; CD61-FITC; CD42b-PE monoclonal antibody labeling. Erythrocyte-platelet co-aggregates were determined by means of Goryaev chamber after suspension of erythrocytes and platelets having been mixed and incubated. Severity of hemorrhagic syndrome was evaluated in a cuffed sample Konchalovsky – Tiller – Leede and bleeding time by Duke's method. The severity of petechial hemorrhagic syndrome was found not to depend on the nosological profile of the direct cause of chronic renal failure, hemodialysis experience, age and sex. In patients with chronic renal failure before hemodialysis the amount of platelet-neutrophil, platelet-monocyte co-aggregates increases, platelet-lymphocyte and platelet-erythrocyte co-aggregates is reduced, and after hemodialysis the amount of platelet-neutrophil and platelet-erythrocyte co-aggregates reaches the indices of healthy people. The severity of hemorrhagic syndrome in patients with chronic renal failure becomes more marked with the increase of platelet-neutrophil and platelet-monocyte co-aggregates amounts and with the reduction of the erythrocyte amount in the peripheral blood.

Keywords: chronic renal failure, hemodialysis, intercellular interactions in the blood, hemostasis

Нарушения в системе гемостаза являются одним из распространенных осложнений заболеваний почек, их частота и тяжесть коррелируют со степенью утраты функции почек в ходе прогрессирования заболевания. При хронической почечной недостаточности (ХПН) описаны как геморрагические, так и тромбоэмболические осложнения [6, 15]. У больных ХПН возникают нарушения реологии крови, системы

свертывания и противосвертывания, сосудистой стенки, которые приводят к целому ряду клинических проявлений. Основной причиной этих нарушений является уремическая интоксикация, и соответственно их тяжесть уменьшается после начала адекватной заместительной терапии. В то же время гемодиализ как основной метод эфферентной терапии у больных ХПН может усугублять развитие тромбогеморрагиче-

ских нарушений. Хронический гемодиализ как процедура, связанная с подключением экстракорпорального круга кровообращения, с одной стороны, вносит свой вклад в протромбогенное состояние, вызывая активацию тромбоцитов при контакте с чужеродными поверхностями, снижая уровень кофакторов гепарина и повышая уровень факторов свертывания [18]. С другой стороны, процедура гемодиализа оказывает положительный эффект, снижая уровень уремической интоксикации. Кроме того, больные ХПН, находящиеся на гемодиализе, часто получают как антиагреганты, так и непрямые антикоагулянты с целью предотвращения тромбоза сосудистого доступа, а также в связи с рядом сопутствующих заболеваний. Нами установлено, что ряд эндогенных регуляторов гомеостаза, циркулирующих в крови, таких как эритропоэтин, церулоплазмин, альфа-1-кислый гликопротеин, оказывают положительное влияние на состояние системы гемостаза [1, 2, 5, 9].

Межклеточные взаимодействия в крови оказывают влияние на проявления функциональной активности клеток и имеют значение в осуществлении защитных, восстановительных и патологических реакций [4]. В литературе представлены сведения о роли тромбоцитарно-лейкоцитарных, тромбоцитарно-эритроцитарных и эритроцитарно-лейкоцитарных взаимодействий в патогенезе сепсиса, сердечно-сосудистой, акушерско-гинекологической патологии. Ранее нами были представлены результаты о роли тромбоцитарных рецепторов в реализации тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови [7, 8, 10]. Приводят данные о том, что у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, повышено содержание тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов с одновременным снижением экспрессии PSGL-1 (гликопротеидный лиганд Р-селектина) на моноцитах [12]. Полагаем, что межклеточные взаимодействия в крови могут вносить вклад в патогенез нарушений гемостаза у больных ХПН, находящихся на заместительной терапии. Цель работы – исследовать роль межклеточных взаимодействий в крови в патогенезе нарушений гемостаза у больных ХПН, находящихся на заместительной терапии.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели использована кровь больных людей с ХПН – пациентов отделения диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Первоначально обследовано 160 больных с терминальной стадией ХПН в возрасте от 22 до 72 лет (средний возраст 45,5 года), получающих гемодиализную терапию на аппаратах «Искусственная почка» 4008S/VIBAG фирмы «Fresenius» (Германия)

3 раза в неделю в течение 4 часов. После рандомизации в исследование включено 24 больных, из них 12 женщин и 12 мужчин. Группа 1 – контроль ($n = 25$) представлена клинически здоровыми людьми – донорами, не имеющими соматической патологии и сопоставимыми по возрасту и полу с основными группами. Группа 2 – больные ХПН до процедуры гемодиализа ($n = 24$). Группа 3 – больные ХПН после процедуры гемодиализа ($n = 24$). Кровь для исследований у больных забиралась из артериального колена артерно-венозной фистулы. Для клинической оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ХПН использовали манжеточную пробу Румпеля–Леёде–Кончаловского и измерение времени кровотечения по Дьюку. Количество тромбоцитов в периферической крови определяли на гематологическом анализаторе фирмы «Orphee» (Япония). Оценка тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий выполнялась методом проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре «FACS Canto-II» («Becton Dickinson», США). В качестве реактивов использовали моноклональные антитела: CD61+FIT («Beckman Coulter», США) – для определения Gp IIb/IIIa; CD41+FIT («Beckman Coulter», США) – для определения Gp IIb; CD42b+PE («Becton Dickinson Pharmingen», США) – для определения Gp Ib. Субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, моноциты и гранулоциты) выделяли на основании интенсивности экспрессии CD45 и характеристик светорассеяния клеток. Экспрессию на тромбоцитах CD61+; CD41+; CD42b+ оценивали по среднепиковому значению в условных единицах флюоресценции (у.е.ф.). Оценка тромбоцитарно-лейкоцитарных коопераций осуществлялась по относительному количеству лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, взаимодействующих с тромбоцитами. Тромбоцитарно-эритроцитарные взаимодействия исследовали в суспензии эритроцитов и тромбоцитов. Коагрегаты дифференцировали на малые (1–3 эритроцита и 1–3 тромбоцита) и большие (больше 3 эритроцитов и/или тромбоцитов) [4]. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ХПН оценивали по клиническим тестам времени кровотечения и манжеточной пробе Румпеля–Леёде–Кончаловского. Эти скрининговые методы позволяют при стандартизированных повреждениях микрососудов кожи (прокол, механическое сдавление извне) провести предварительную оценку сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и заподозрить нарушения количественного состава и/или функциональной активности тромбоцитов, а также нарушения гемостатических свойств сосудистой стенки. В авторитетном практическом «Руководстве по диализу» Дж. Даугирдаса и соавт. отмечено, что расстройства гемостаза у больных ХПН, находящихся на диализе, должны оцениваться по времени кожного кровотечения [11]. Особое значение в оценке тромбоцитарно-

сосудистых нарушений имеет проба Румпеля–Леде–Кончаловского, позволяющая в клинических условиях оценивать спонтанную и в ответ на механическое воздействие резистентность капилляров и функциональную способность тромбоцитов.

У больных ХПН до процедуры гемодиализа по сравнению с группой здоровых людей время кровотечения удлинится в среднем на 60%, количество петехий в манжеточной пробе увеличивается в среднем в 6 раз (табл. 1).

Таблица 1

Клинические тесты оценки гемостаза у больных ХПН (M ± m)

Показатели	Группа 1: здоровые (n = 16)	Группа 2: ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3: ХПН после диализа (n = 24)
Проба Румпеля–Леде–Кончаловского, количество петехий	1,69 ± 0,35	10,46 ± 1,54 p ₁ < 0,001	14,50 ± 2,89 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01
Время кровотечения, с	85,05 ± 4,11	132,60 ± 6,55 p ₁ < 0,001	141,11 ± 7,86 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01

Примечание. Здесь и далее p – показатель значимости различий между группами по критериям Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Вальда–Вольфовитца.

После процедуры гемодиализа время кровотечения удлинится, а количество петехий на ладонной поверхности предплечья увеличивается в среднем на 6,5%. Отметим, что ни у одного больного ХПН до процедуры гемодиализа время кровотечения и количество петехий не было меньшим, чем в контрольной группе. После гемодиализа картина становилась более разнородной: из 24 больных время кровотечения у 6 укорачивалось, количество петехий у 4 уменьшалось. Нами не обнару-

жено статистически значимой связи между клиническими тестами оценки гемостаза и такими показателями, как гемодиализный «стаж» (количество принятых процедур гемодиализа), возраст, пол больных ХПН (табл. 2). Кроме того, не выявлено статистически значимой связи между основными причинами ХПН (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, врожденные пороки развития) и показателями времени кровотечения и количества петехий у больных.

Таблица 2

Корреляционная матрица между показателями клинических тестов оценки гемостаза и некоторыми индивидуальными характеристиками больных ХПН

Показатели / психологические тесты	Количество гемодиализов	Возраст больного	Пол больного
Проба Румпеля–Леде–Кончаловского, количество петехий	R = 0,14 p > 0,05	R = 0,03 p > 0,05	R = –0,06 p > 0,05
Время кровотечения, с	R = 0,08 p > 0,05	R = 0 p > 0,05	R = 0,14 p > 0,05

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, p – показатель значимости связи.

Установлено, что у больных ХПН до процедуры гемодиализа адгезия тромбоцитов с нейтрофилами и моноцитами увеличивается, причем в большей степени с моноцитами (прирост 84%), а не с нейтрофилами (прирост 31%). В то же время количество тромбоцитарно-лимфоцитарных коагратов снижается в среднем на 27% (табл. 3). После процедуры гемодиализа количество тромбоцитарно-нейтрофильных коагратов достигает уровня

здоровых людей, а количество тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-лимфоцитарных коагратов значимо не изменяется.

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 [19]. В частности, у нейтрофилов и моноцитов повышается адгезия, хемотаксис, хемокинез и фагоцитарная активность, у тромбоцитов – активируется метаболизм, что отражается увеличением синтеза тромбоксана 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 тка-

невого фактора, β_2 -интегринов и секрецией цитокинов [14].

Механизмы, опосредующие тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия, до конца не ясны. Полагают, что взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами определяется Р-селектином на тромбоцитах и L-селектином на лейкоцитах, более прочные связи образуются между ICAM-2 и Gr Пв-IIIa на тромбоцитах и β_2 -интегрином на нейтрофилах [16].

Таблица 3

Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия у больных ХПН (M ± m)

Показатели	Группа 1: здоровые (n = 25)	Группа 2: ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3: ХПН после диализа (n = 24)
Тромбоцитарно-нейтрофильные агрегаты, % клеток	24,58 ± 0,93	32,16 ± 4,05 $p_1 < 0,001$	26,90 ± 1,58
Тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты, % клеток	23,12 ± 0,79	42,59 ± 5,54 $p_1 = 0,001$	32,40 ± 2,57 $p_1 < 0,001$
Тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты, % клеток	20,76 ± 0,63	15,17 ± 0,64 $p_1 < 0,001$	14,88 ± 0,94 $p_1 < 0,001$

Кроме взаимодействия с лейкоцитами, тромбоциты активно вступают в контакт с эритроцитами. В табл. 4 приведены данные о количестве тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов у больных ХПН. Установлено, что до процедуры гемодиализа количество тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов уменьшается за счет малых и больших форм. После процедуры гемодиализа их количество значимо не отличается от значений у здоровых людей. Вероятно, что увеличение тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов у больных ХПН после процедуры гемодиализа обусловлено активацией тромбоцитов при контакте с диализной мембраной [20].

Возможно, что феномен тромбоцитарно-эритроцитарных взаимодействий в крови может отражать трофическую функцию эритроцитов по отношению к кровяным пластинкам, т.к эритроцитарные мембра-

ны 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 у больных ХПН имеют количественные и качественные изменения фосфолипидного состава мембран: за счет активации процессов свободно-радикального окисления (СРО) снижена подвижность ацильных цепей фосфолипидов и увеличена упорядоченность мембранных липидов и полярность липидного бислоя, повышается содержание фосфатидилсерина на поверхности эритроцита [3]. Важным следствием экстернализации фосфатидилсерина является феномен повышенной адгезивности эритроцитов к сосудистому эндотелию и клеткам крови [13].

Таблица 4

Тромбоцитарно-эритроцитарные взаимодействия у больных ХПН (M ± m)

Показатели	Группа 1: здоровые (n = 25)	Группа 2: ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3: ХПН после диализа (n = 24)
Малые коагрегаты, $\cdot 10^9/\text{л}$	109,82 ± 8,15	76,84 ± 8,08 $p_1 < 0,01$	96,68 ± 9,28
Большие коагрегаты, $\cdot 10^9/\text{л}$	10,73 ± 1,87	7,48 ± 1,19 $p_1 = 0,05$	9,24 ± 1,49
Всего, $\cdot 10^9/\text{л}$	120,55 ± 9,55	84,32 ± 9,12 $p_1 = 0,01$	105,92 ± 10,51

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 тромбоксана A_2 . Механизмы, обеспечивающие тромбоцитарно-эритроцитарные взаимодействия в крови, точно неизвестны. Полагают, что они могут быть связаны с тромбоцитарными рецепторами $Gr\text{IIIb}$ (CD36) и $Gr\text{Ib}$, но не vWF, тромбоспондином, Р-селектином и CD47 [17]. Экспозиция эритроцитов с тромбоцитами оказывает проагрегантный эффект, приводит к высвобождению тромбоцитарных факторов P_3 , P_4 , P_{10} . Механизмом активации тромбоцитов является усиление процессов СРО не только в плазме, самих тромбоцитах, но и в эритроцитах.

Можно предположить, что формирование межклеточных коагратов в крови вносит вклад в изменение гемореологии у больных ХПН аналогично тому, как это установлено в патогенезе инсулинзависимого сахарного диабета и некоторой хирургической пато-

логии. Установлено, что выраженность геморрагического синдрома, оцениваемая по времени кровотечения и количеству петехий в пробе Румпеля–Леёде–Кончаловского, нарастает по мере увеличения количества тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагратов, статистически значимых связей с количеством тромбоцитарно-лимфоцитарных и тромбоцитарно-эритроцитарных коагратов не обнаружено (табл. 5).

Кроме того, изменение кооперации тромбоцитов и эритроцитов у больных ХПН зависит от выраженности анемии. Нами обнаружено, что общее количество тромбоцитарно-эритроцитарных коагратов до процедуры гемодиализа уменьшается по мере снижения количества эритроцитов в периферической крови (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,65$; $p < 0,05$). Общеизвестно, что эритроцитам принадлежит ключевая роль в формировании гемореологии, особенно на уровне микроциркуляции, что определяется их количеством и поведением в кровотоке.

Таблица 5

Корреляционная матрица между клиническими тестами геморрагического синдрома и гематологическими показателями у больных ХПН

Показатели	Проба Румпеля–Леёде–Кончаловского, петехий	Время кровотечения, мин
Тромбоцитарно-нейтрофильные агрегаты, % клеток	$R = 0,38$ $p < 0,05$ $R = 0,41$ $p < 0,05$	$R = 0,44$ $p < 0,05$ $R = 0,56$ $p > 0,05$
Тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты, % клеток	$R = 0,42$ $p < 0,05$ $R = 0,43$ $p < 0,05$	$R = 0,51$ $p < 0,05$ $R = 0,46$ $p > 0,05$
Тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты, %	$R = -0,17$ $p > 0,05$ $R = -0,09$ $p > 0,05$	$R = -0,14$ $p > 0,05$ $R = -0,11$ $p > 0,05$
Тромбоцитарно-эритроцитарные агрегаты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$R = 0,08$ $p > 0,05$ $R = -0,16$ $p > 0,05$	$R = 0,04$ $p > 0,05$ $R = -0,07$ $p > 0,05$

Примечание. В числителе значения R – коэффициента корреляции Спирмена, p – показателя значимости связи до процедуры гемодиализа, в знаменателе – после гемодиализа.

Выводы

1. У больных ХПН, находящихся на гемодиализе, зафиксирован геморрагический синдром по петехиально-пятнистому типу. Выраженность геморрагического синдрома не зависит от нозологического профиля непосредственной причины ХПН, стажа гемодиализа, возраста и пола.

2. Установлено, что у больных ХПН до процедуры гемодиализа количество тромбоцитарно-нейтрофильных, тромбоцитарно-моноцитарных коагратов увеличивается, тромбоцитарно-лимфоцитарных и тромбоцитарно-эритроцитарных коагратов – снижается; после процедуры гемодиализа количество тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-эритроцитарных коагратов достигает уровня здоровых людей.

3. Выраженность геморрагического синдрома у больных ХПН нарастает по мере увеличения количества тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагратов, снижения 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. Анализ эфферентных свойств церулоплазмина и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, А.В. Мальцев // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 36–39.
- Осиков М.В. Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 29–31.

3. Осиков М.В. Влияние гемодиализа на процессы свободно-радикального окисления у больных хронической почечной недостаточностью / М.В. Осиков, В.Ю. Ахмагов, Л.В. Кривохижина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2007. – № 16 (71). – С. 95–97.
4. Осиков М.В. Реактивные изменения клеточно-гуморальной системы организма как типовой патологической процесс и его регуляция реактантами острой фазы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2008. – 44 с.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Влияние эритропоэтина на функциональную активность тромбоцитов / Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А., Козочкин Д.А., Ильиных М.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 195–195.
9. Осиков М.В. Современные представления о гемостазиологических эффектах эритропоэтина / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5–1. – С. 196–200.
10. 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.
11. Руководство по диализу : пер. с англ / под ред. А.Ю. Денисова, В.Ю. Шило. – 3-е изд. – Тверь: ООО Триад, 2003. – 744 с.
12. Ashman N. Increased platelet-monocyte aggregates and cardiovascular disease in end-stage renal failure patients / N. Ashman, M.G. Macey, S.L. Fan et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 10. – P. 2088–2096.
13. Bonomini M. Removal of uremic plasma factor(s) using different dialysis modalities reduces phosphatidylserine exposure in red blood cells / M. Bonomini, E. Ballone, S. Di Stante et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 68–74.
14. 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.
15. Eberst M.E. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management / M.E. Eberst, L.R. Berkowitz // *Am. J. Med.* – 1994. – Vol. 96, № 2. – P. 168–179.
16. 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.
17. 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.
18. Kaw D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease / D. Kaw, D. Malhotra // *Semin. Dial.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 317–322.
19. Merhi Y. Selectin Blockade Reduces Neutrophil Interaction With Platelets at the Site of Deep Arterial Injury by Angioplasty in Pigs / Y. Merhi, P. Provost, P. Chauvet et al. // *Arterioscler. Thromb. and Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 372–377.
20. 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.
3. Osikov M.V., Ahmatov V.Ju., Krivohizhina L.V., VestnikJuzhno-Ural'skogogosudarstvennogouniversiteta. Serija: Obrazovanie, zdravooohranenie, fizicheskajakul'tura, 2007, Vol. 16 (71), pp. 95–97.
4. Osikov M.V. Reaktivny'e izmeneniya kletochnogumoral'noj sistemy' organizma kak tipovoj patologicheskoj processi i ego regulyaciya reaktantamiostroj fazy' [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.
5. Osikov M.V. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2009, vol. 148, no.7, pp. 27–30.
6. 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.
7. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A. Fundamental'nye issledovanija. – 2012, no. 10–2, pp. 285–289.
8. 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, p. 195–195.
9. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A. Fundamental'nye issledovanija. – 2013, no. 5–1, pp. 196–200.
10. 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.
11. Handbook Of Dialysis. John T. Daugirdas, Peter Gerard Blake, Todd S. Ing / Translation from English. Ed. Denisov A.Y. and Shilo V.Y. 3-rd edition – Tver, LTD «Publishing» Triad «, 2003, p. 744.
12. Ashman N. Increased platelet-monocyte aggregates and cardiovascular disease in end-stage renal failure patients / N. Ashman, M.G. Macey, S.L. Fan et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 10. – P. 2088–2096.
13. Bonomini M. Removal of uremic plasma factor(s) using different dialysis modalities reduces phosphatidylserine exposure in red blood cells / M. Bonomini, E. Ballone, S. Di Stante et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 68–74.
14. 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.
15. Eberst M.E. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management / M.E. Eberst, L.R. Berkowitz // *Am. J. Med.* – 1994. – Vol. 96, № 2. – P. 168–179.
16. 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.
17. 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.
18. Kaw D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease / D. Kaw, D. Malhotra // *Semin. Dial.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 317–322.
19. Merhi Y. Selectin Blockade Reduces Neutrophil Interaction With Platelets at the Site of Deep Arterial Injury by Angioplasty in Pigs / Y. Merhi, P. Provost, P. Chauvet et al. // *Arterioscler. Thromb. and Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 372–377.
20. 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.

References

Рецензенты:

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

Работа поступила в редакцию 03.06.2013.