

УДК 616.61 – 008 + 616.155 – 097

ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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, fedosov.76@mail.ru;
²МБУЗ ГКБ № 8, Челябинск, e-mail: slg74@rambler.ru

Ранее установленный нами протекторный эффект альфа-1-кислого гликопротеина (КГП) при острой почечной недостаточности (ОПН) в отношении количества, функциональной активности клеток крови, функции эндотелиоцитов, активности плазменных протеолитических систем и процессов свободно-радикального окисления может быть связан с его иммунорегуляторными свойствами. Цель работы – исследовать влияние КГП на показатели врожденного и адаптивного иммунитета при экспериментальной ОПН – реализована на 96 белых нелинейных крысах. ОПН моделировали подкожным введением хлорида ртути (II) и верифицировали морфологическими и биохимическими методами. КГП в составе препарата «Орозин» (Челябинская областная станция переливания крови) применяли трехкратно в суммарной дозе 450 мг/кг. Исследования проводили на 5 сутки. Общепринятыми методами определяли количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, поглотительную способность фагоцитов, уровень общей гемолитической активности комплемента. Генерацию активных форм кислорода (АФК) фагоцитами оценивали с помощью спонтанной и индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции. Адаптивный иммунитет у крыс оценивали по выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа и по количеству антителообразующих клеток в селезенке после повторной иммунизации аллогенными эритроцитами. Установлено, что при ОПН наблюдается нейтрофильный и лимфоцитарный лейкоцитоз в периферической крови, активация поглотительной и киллинговой способности фагоцитов, активация системы комплемента, подавление клеточного и усиление гуморального адаптивного иммунного ответа. Применение КГП при ОПН приводит к восстановлению количества лейкоцитов в крови, снижению фагоцитарной способности, включая генерацию АФК, снижению активности системы комплемента, восстановлению Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.

Ключевые слова: альфа-1-кислый гликопротеин, иммунный статус, почечная недостаточность

IMMUNOTROPIC EFFECTS OF ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN IN EXPERIMENTAL RENAL FAILURE

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

¹State Funded Educational Institution of Higher Professional Education «South Ural State
Medical University» of Health Ministry of Russian Federation, Chelyabinsk,
e-mail: prof.osikov@yandex.ru fedosov.76@mail.ru; ;
²City hospital № 8, Chelyabinsk, e-mail: slg74@rambler.ru

Previously established alpha-1-acid glycoprotein (AAG) protective effect in acute renal failure (ARF) in relation to blood cells amount, functional activity, endothelial function, activity of proteolytic plasma systems and free radical oxidation processes may be bound to its immunoregulatory properties. Purpose – AAG impact on innate and adaptive immunity in experimental ARF – was implemented on 96 white nonlinear rats. ARF was simulated by subcutaneous mercury chloride (II) and verified by morphological and biochemical methods. AAG as ingredient of «Orozin» (Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station) was used thrice (450 mg/kg). Investigations were performed in 5 days. Conventional methods determined leukocytes amount, formula, phagocytes absorption capacity, total hemolytic complement activity. Reactive oxygen species (ROS) generation by phagocytes was assessed by spontaneous and induced luminol-dependent chemiluminescence. Rats' adaptive immunity was assessed by manifestation of delayed hypersensitivity reaction and antibody producing cells in spleen after secondary immunization with allogeneic erythrocytes. Neutrophil and lymphocytic leukocytosis in peripheral blood, phagocytes absorptive and killing capacity activation, complement system activation, cellular adaptive immune response suppression and strengthening of humoral ones were revealed in ARF. AAG application in ARF restores leukocytes amount, reduces phagocytic ability, including ROS generation, reduces complement system activity, restores Th1- and Th2- dependent immune response.

Keywords: alpha-1-acid glycoprotein, immune status, renal failure

Изменения иммунного статуса организма являются ключевым фактором патогенеза при многих заболеваниях и типовых патологических процессах. Факторы врожденного и адаптивного иммунитета могут выступать в качестве мишеней, эффекторов и регуляторов изменения гомеостаза при патологии. Взаимосвязь между составными частями иммунной системы

осуществляется посредством цитокинов, гормонов, аутокоидов и др. соединений. В связи с этим актуальной и востребованной в клинических условиях проблемой современной фундаментальной медицины является поиск регуляторов гомеостаза, в том числе иммунного ответа, эндогенной природы. В качестве регуляторов могут выступать реактанты острой фазы, для которых

характерна специфическая временная динамика, определяющая активацию или ингибирование отдельных клеточных и гуморальных представителей иммунной системы. Вызывает интерес участие реактантов острой фазы в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета при изменении гомеостаза. Ранее нами продемонстрировано участие церулоплазмينا, альфа-1-кислого гликопротеина, эритропоэтина, эпидермального фактора роста в регуляции функциональной активности клеток крови, эндотелиоцитов, плазменных протеолитических систем, процессов свободно-радикального окисления при различной патологии в клинических и экспериментальных условиях [4–11, 15]. Протекторный эффект альфа-1-кислого гликопротеина (КГП) может быть связан с его иммунорегуляторными свойствами. Цель работы – исследовать влияние КГП на показатели врожденного и адаптивного иммунитета при экспериментальной почечной недостаточности.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 96 белых нелинейных крысах массой 200–240 г. в соответствии с правилами гуманного отношения к животным, методическими рекомендациями по их выведению из опыта и эвтаназии, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.) и положениями Хельсинской Декларации ВОЗ (1997). ОПН моделировали подкожным однократным введением хлорида ртути (II) [13]. Развитие ОПН верифицировали на основании результатов морфологических и биохимических исследований. Критериями служили некроз эпителия канальцев нефрона, статистически значимое увеличение концентрации в сыровотке мочевины и креатинина. КГП применяли трехкратно через 48 ч, 72 ч и 96 ч от индукции ОПН, суммарная доза КГП – 450 мг/кг. Исследования проводили на 5 сутки. Для выяснения иммуотропных эффектов КГП использовали препарат «Орозин» (Челябинская областная станция переливания крови). Согласно технологии препарат «Орозин» получали из отходов производства альбумина [1]. Общепринятыми методами определяли количество лейкоцитов в периферической крови, лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных азур II-эозином по методу Романовского-Гимза. Фагоцитарную способность лейкоцитов периферической крови оценивали по поглощению частиц монодисперсного (1,7 мкм) полистирольного латекса, учитывали активность (% клеток) и интенсивность (у.е./клетку) фагоцитоза. Уровень общей активности компонента в плазме определяли методом титрования по 50% гемолизу, результат выражали в у.е. 50% гемолиза (CH50, у.е.). Для оценки генерации активных форм кислорода (АФК) фагоцитами периферической крови использовали метод хемилюминесценции (ХЛ), исследования проводили в среде, содержащей 2 мл фосфатно-солевого раствора с люминолом ($1 \cdot 10^{-6}$ М) и 0,1 мл крови. Регистрировали спонтанное и индуцированное свечение, на хемилуминограммах оце-

нивали светосумму свечения (у.е.·мин). Клеточный Т-хелпер-1-зависимый иммунный ответ исследовали по реакции гиперчувствительности замедленного типа, интенсивность ГЗТ у крыс оценивали по выраженности воспалительного отека стопы после повторной иммунизации аллогенными эритроцитами, используя волюмометрический подход. Гуморальный Т-хелпер-2-зависимый иммунный ответ оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке крыс, иммунизированных аллогенными эритроцитами. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0. Проверку статистических гипотез проводили с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда-Вольфовитца, Краскела-Уоллиса.

Результаты исследования и их обсуждение

При экспериментальной ОПН в периферической крови развивается лейкоцитоз, обусловленный повышением количества зрелых нейтрофилов и лимфоцитов (табл. 1).

Полагаем, что лейкоцитоз обусловлен активацией костного мозга за счет мобилизации и синтеза лейкоцитов в ответ на повреждение тканей почек. При оценке функциональной активности лейкоцитов отмечено усиление способности фагоцитов захватывать частицы латекса. Генерация АФК в пересчете на фагоцит возрастает более чем в 2 раза как в спонтанном режиме, так и при стимуляции. Полагают, что ключевые этапы фагоцитарного процесса при уремии неоднозначны и зависят от длительности и выраженности уремической интоксикации. Увеличение более чем в 5 раз генерации АФК фагоцитами отмечено у больных с уремией, одновременно повышается содержание внутриклеточной миелопероксидазы и активность апоптоза [2, 14]. Как возможный механизм усиления продукции АФК нейтрофилами рассматривается накопление в уремической плазме метилглиоксала. Увеличение генерации АФК фагоцитами при ОПН может быть связано с возрастанием в периферической крови сегментоядерных нейтрофилов – основных продуцентов АФК. Кроме этого, ранее нами установлено, что мочевины, но не креатинин вносит определенный вклад в повышение ХЛ лейкоцитов при ОПН. Несмотря на то, что мочевины традиционно рассматривают в качестве водорастворимого антиоксиданта, ее влияние на процессы свободно-радикального окисления зависит от дозы и времени контакта с клетками или плазмой. Прооксидантный эффект реализуется при концентрации мочевины от 10 ммоль/л и выше и связан со снижением активности СОД и каталазы. При ОПН повышается активность системы компонента. Полагают, что накопление уремических

токсина в крови приводит к активации системы комплемента по альтернативному пути с отложением СЗ вдоль канальцев нефрона.

Специфический иммунный ответ крыс исследовали по показателям ГЗТ (клеточный иммунный ответ) и количеству АОК

в селезенке (гуморальный иммунный ответ) на 5 сутки после иммунизации эритроцитами барана. При ОПН зафиксирован дуализм адаптивного иммунного ответа, связанный с подавлением клеточного иммунитета и стимуляцией гуморального (табл. 2).

Таблица 1

Влияние КГП на показатели врожденного иммунитета при ОПН ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 Контроль ($n = 12$)	Группа 2 ОПН ($n = 10$)	Группа 3 ОПН + КГП ($n = 10$)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$5,09 \pm 0,37$	$8,14 \pm 0,95^*$	$5,24 \pm 0,77^{**}$
П/ядерные нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,15 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,04$
С/ядерные нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,99 \pm 0,08$	$1,52 \pm 0,18^*$	$1,00 \pm 0,16$
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	$1,14 \pm 0,09$	$1,70 \pm 0,19^*$	$1,10 \pm 0,16$
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,09 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,06$	$0,06 \pm 0,02$
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$3,74 \pm 0,28$	$5,87 \pm 0,71^*$	$3,83 \pm 0,49^{**}$
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,27 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,09$
Активность фагоцитоза, %	$41,25 \pm 0,45$	$44,00 \pm 1,30$	$43,20 \pm 1,32$
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	$1,48 \pm 0,02$	$2,39 \pm 0,11^*$	$2,07 \pm 0,07^{***}$
Светосумма спонтанной ХЛ, у.е.·мин	$2,98 \pm 0,38$	$5,09 \pm 0,56^*$	$1,26 \pm 0,25^{**}$
Светосумма индуцированной ХЛ, у.е.·мин	$15,79 \pm 1,79$	$28,59 \pm 3,99^*$	$6,10 \pm 1,93^{***}$
СН50, у.е.	$60,18 \pm 1,06$	$84,08 \pm 2,88^*$	$73,20 \pm 0,60^{***}$

Примечания: здесь и в табл. 2 * – статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1; ** – с группой 2 по критериям Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Вальда–Вольфовитца.

Таблица 2

Влияние КГП на показатели адаптивного иммунитета при ОПН ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 Контроль ($n = 12$)	Группа 2 ОПН ($n = 10$)	Группа 3 ОПН + КГП ($n = 10$)
АОК в селезенке, $\cdot 10^4$ ед.	$53,89 \pm 4,06$	$79,82 \pm 7,18^*$	$38,32 \pm 6,41^{**}$
АОК в селезенке, $\cdot 10^6$ ЯСК	$183,00 \pm 24,22$	$299,80 \pm 29,28^*$	$176,20 \pm 20,89^{**}$
Интенсивность ГЗТ, см^3	$0,31 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,01^*$	$0,33 \pm 0,01^{**}$

Первые сообщения об иммунодефиците при уремии появились достаточно давно. Полагали, что Т-клеточная дисфункция при уремии связана с нарушением процесса пролиферации Т-клеток. Исследования последних лет подтвердили представления о преимущественном повреждении при уремии клеточного иммунитета, расстройствах Т-клеточной активации. Показано, что наиболее вероятной причиной такой дисфункции является снижение экспрессии костимулирующих молекул В7-2 (CD86) на поверхности уремических моноцитов на 30–40% по сравнению с нормой. Первичный характер дисфункции антигенпрезентирующих клеток при уремии подтверждается исследованиями *in vitro*, при сохраненной костимуляции функциональная активность Т-клеток при уремии не нарушается. Полагают, что одним из механизмов нарушения

активности Т-клеток является снижение продукции фактора роста Т-клеток интерлейкина-2 и/или других цитокинов в условиях повреждения процесса костимуляции.

Применение КГП при ОПН уменьшает количество лейкоцитов в крови до уровня интактных животных, эффект КГП связан со снижением представительства в крови лимфоцитов (табл. 1). КГП выступает в роли регулятора функции фагоцитов и иммуноцитов при ОПН (табл. 1, 2). В условиях применения КГП функциональная активность фагоцитов нормализуется или приближается к норме: снижается интенсивность фагоцитоза, генерация АФК фагоцитами снижается, причем функциональный резерв фагоцитов, оцениваемый по показателям индуцированной ХЛ, становится ниже нормы. В условиях применения КГП при ОПН снижается, но не достигает

значений в группе интактных животных активность системы комплемента.

Характер действия КГП может быть связан с гетерогенностью молекулярного строения и присутствием в составе препарата «Орозин» различных фракций КГП [12]. Фракция КГП, содержащая молекулы с «недостроенными» двухантенными углеводными цепями, оказывает противовоспалительный эффект, молекулы с трех- и четырехантенными цепями обладают противоположным действием [3]. Таким образом, КГП регулирует активность фагоцитов по принципу отрицательной обратной связи прямым или опосредованным образом. На роль одного из механизмов претендует изменение функции эндотелиоцитов. Необходимо отметить, что в самих лейкоцитах происходит синтез КГП. ИЛ-1бета и TNF-альфа при введении их в культуру мононуклеаров через 18–24 часа вызывают экспрессию мРНК, ответственной за синтез КГП. Синтез КГП активированными фагоцитами *in situ* создает предпосылки для прямого действия КГП.

КГП активно вмешивается в реализацию специфических механизмов защиты организма. Как и в отношении фагоцитов, суммарный результат действия КГП на показатели клеточного и гуморального иммунитета носит модулирующий характер. КГП увеличивает интенсивность реакции ГЗТ, после введения КГП показатели приближались к значениям интактных животных, снижает повышенное количество АОК в селезенке до уровня интактных животных.

Итак, иммунотропная активность КГП проявляется на правах регуляции: препарат стимулирует сниженные или неизменные показатели, но подавляет увеличенные, функционируя в качестве эндогенного иммуномодулятора. Полагаем, что обнаруженные иммунотропные эффекты КГП, в том числе, могут быть опосредованы цитокинами. Boutten A. et al. показали, что КГП в дозе 250 мкг/мл – 500 мкг/мл усиливает синтез ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF-альфа человеческими моноцитами, но только в присутствии липополисахарида *E. Coli*. Su S.J. et al. опровергают факт опосредованной стимуляции моноцитов КГП и сообщают о его способности самостоятельно увеличивать продукцию TNF-альфа. КГП повышает синтез перитонеальными макрофагами фактора, ингибирующего активность ИЛ-1, что отражает феномен отрицательной обратной связи в регуляции продукции ИЛ-1 клетками. Ранее нами установлено, что КГП повышает продукцию мононуклеарами периферической крови ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, снижает синтез ИЛ-3. Эффекты КГП

статистически значимо проявились в диапазоне доз 50–100% от его физиологического уровня в крови. Таким образом, изменяя концентрацию ключевых цитокинов, КГП может вмешиваться в реализацию врожденных и адаптивных защитных механизмов через регуляцию количества, активацию или подавление функциональной активности иммунокомпетентных и вспомогательных клеток.

Выводы

1. При экспериментальной ОПН наблюдается нейтрофильный и лимфоцитарный лейкоцитоз в периферической крови, активация поглотительной и киллинговой способности фагоцитов, активация системы комплемента, подавление клеточного Th1-зависимого и усиление гуморального Th2-зависимого иммунного ответа.

2. Применение при экспериментальной ОПН альфа-1-кислого гликопротеина в суммарной дозе 450 мг/кг оказывает иммунорегуляторный эффект: восстанавливается количественный состав лейкоцитов в периферической крови, снижается фагоцитарная способность лейкоцитов, включая генерацию активных кислородных метаболитов, снижается активность системы комплемента, восстанавливается Th1-зависимый и Th2-зависимый иммунный ответ.

Список литературы

1. Лютов А.Г. Получение α 1-кислого гликопротеина из отходов производства альбумина / А.Г. Лютов, В.А. Алешкин, С.А. Еникеева и др. // Гематология и трансфузиология. – 1987. – Т. 32, № 5. – С. 58–61.
2. 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.
3. Осиков М.В. Влияние альфа1-кислого гликопротеина на процессы свободно-радикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 29–31.
4. Осиков М.В. Гемостазиологические эффекты альфа-1-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.
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. Роль эритропоэтина в коррекции нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9–3. – С. 462–466.
7. 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.

8. 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; URL: www.science-education.ru/106-7450 (дата обращения: 23.02.2014).

9. Осиков М.В. К механизму иммуотропных эффектов эпидермального фактора роста у больных с термической травмой / М.В. Осиков, А.Г. Лихачева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4 (41). – С. 211–212.

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; URL: www.science-education.ru/107-7731 (дата обращения: 23.02.2014).

11. 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.

12. Ceciliani F. The acute phase protein α -acid glycoprotein: a model for altered glycosylation during diseases / F. Ceciliani, V. Pocacqua // Curr. Protein. Pept. Sci. – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 91–108.

13. Gstraunthaler G. Glutathione depletion and in vitro lipid peroxidation in mercury or maleate induced acute renal failure / G. Gstraunthaler, W. Pfaller, P. Kotanko // Biochem. Pharmacol. – 1983. – Vol. 32, № 19. – P. 2969–2972.

14. Mahajan S. Phagocytic polymorphonuclear function in patients with progressive uremia and the effect of acute hemodialysis / S. Mahajan, O.P. Kalra, K.T. Asit et al. // Ren. Fail. – 2005. – Vol. 27, № 4. – P. 357–360.

15. Osikov M.V. Effects of α 1-acid glycoprotein on hemostasis in experimental septic peritonitis / M.V. Osikov, E.V. Makarov, L.V. Krivokhizhina // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2007. – № 2. – P. 178–180.

References

1. Ljutov A.G., Aleshkin V.A., Enikeeva S.A. et al. // Gematologija i transfuziologija. – Hematology and transfusiology, 1987, vol. 32, no.5, pp. 58–61.

2. Osikov M.V., Ahmatov V.Ju., Krivokhizhina L.V., Vestnik Juzhno-Ural'skogogosudarstvennogouniversiteta. Serija: Obrazovanie, zdravooohranenie, fizicheskajakul'tura, 2007, vol. 16 (71), pp. 95–97.

3. Osikov M.V. B'ulleten' jeksperimental'nojbiologiiimedicy. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 144, no.7, pp. 29–31

4. Osikov M.V., Makarov E.V., Krivokhizhina L.V. B'ulleten' jeksperimental'nojbiologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 144, no.8, pp. 143–145.

5. Osikov M.V. B'ulleten' jeksperimental'nojbiologiiimedicy. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2009, vol. 148, no.7, pp. 27–30.

6. Osikov M.V., Grigor'ev T.A. Fundamentalniessledovaniâ – Fundamental research, 2011, no. 9–3, pp. 462–466.

7. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Ageev Ju.I. Jeffferentnaja terapija. – Efferent therapy, 2011, vol. 17. no. 4, 7–13.

8. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A., Kozochkin D.A., Il'inyh M.A. Sovremennyeproblemynaukiioobrazovanija. – Modern problems of science and education, 2012, vol. 6, p. 195., available at: <http://science-education.ru/106-7450/> (accessed 23.02.2014).

9. Osikov M.V., Lihacheva A.G. // Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki, 2012, no.4 (41), pp. 211–212.

10. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A., Kozochkin D.A., Il'inyh M.A. Sovremennyeproblemynaukiioobrazovanija. – Modern problems of science and education, 2013, vol. 1, available at: <http://science-education.ru/107-7731/> (accessed 23.02.2014).

11. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A. Fundamentalniessledovaniâ – Fundamental research, 2013, no. 5–1, pp. 196–200.

12. Ceciliani F. The acute phase protein α -acid glycoprotein: a model for altered glycosylation during diseases / F. Ceciliani, V. Pocacqua // Curr. Protein. Pept. Sci. 2007. Vol. 8, no. 1. pp. 91–108.

13. Gstraunthaler, G. Glutathione depletion and in vitro lipid peroxidation in mercury or maleate induced acute renal failure / G. Gstraunthaler, W. Pfaller, P. Kotanko // Biochem. Pharmacol. 1983. Vol. 32, no. 19. pp. 2969–2972.

14. Mahajan S. Phagocytic polymorphonuclear function in patients with progressive uremia and the effect of acute hemodialysis / S. Mahajan, O.P. Kalra, K.T. Asit et al. // Ren. Fail. 2005. Vol. 27, no. 4. pp. 357–360.

15. Osikov, M.V. Effects of α 1-acid glycoprotein on hemostasis in experimental septic peritonitis / M.V. Osikov, E.V. Makarov, L.V. Krivokhizhina // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2007. no. 2. pp. 178–180.

Рецензенты:

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

Гизингер О.А., д.б.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.