

УДК 617 – 001.17 – 06: 617 – 001.28

ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РАННИЕ СРОКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Кишкин А.М., Федосов А.А.

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

Плейотропные эффекты эритропоэтина (ЭПО) являются объектом пристального изучения многих научных групп. ЭПО может обладать иммунотропными эффектами в ранние сроки термической травмы (ТТ), когда его действие не связано со стимуляцией эритро- и миелопоэза. Работа выполнена на 66 белых нелинейных половозрелых крысах. ТТ моделировали при контакте кожи в течение 30 с с нагретым до температуры 100 °С предметом (ожог III-A степени), площадь ожога составляла около 4%. ЭПО («Рекормон», МНН: эпоэтин бэта, «Roche», Швейцария) вводился внутривентриально, начиная с 1 суток, ежедневно в дозе 500 МЕ/кг массы в течение 5 дней. Контрольной группе животных с ТТ вводилось эквивалентное количество стерильного физиологического раствора. Исследования проводили на 1, 2, 3, 4, 5 сутки. В периферической крови общепринятыми методами определяли количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, функциональную активность фагоцитов оценивали по поглощению частиц монодисперсного (диаметр 1,7 мкм) полистерольного латекса с учетом активности фагоцитоза, интенсивности фагоцитоза и фагоцитарного числа; кислород-зависимый метаболизм фагоцитов исследовали в спонтанном и индуцированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесте) с учетом активности и интенсивности. Установлено, что при экспериментальной ТТ на 2–4 сутки наблюдается лейкопения, обусловленная снижением количества лимфоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови, к 5 суткам нормализуется только количество нейтрофилов, сохраняется лимфоцитопения и моноцитопения, на 1–5 сутки ТТ увеличивается поглотительная способность и кислород-зависимый метаболизм фагоцитирующих клеток в периферической крови. Применение ЭПО при экспериментальной ТТ приводит к снижению выраженности лейкопении на 2–4 сутки наблюдения за счет увеличения представительства в периферической крови сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. ЭПО уменьшает количество активных фагоцитов и способность отдельного фагоцита к генерации активных кислородных метаболитов в спонтанном и индуцированном режимах на 4–5 сутки и не оказывает влияния на поглотительную способность фагоцитов.

Ключевые слова: эритропоэтин, врожденный иммунитет, термическая травма

EFFECT OF ERYTHROPOIETIN ON INNATE IMMUNITY INDICES IN EARLY EXPERIMENTAL THERMAL INJURIES

Osikov M.V., Telesheva L.F., Kishkin A.M., Fedosov A.A.

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

Pleiotropic erythropoietin effects (EPO) are under strenuous research nowadays. In the early stages of thermal injury EPO may have immunotropic effects, when its action isn't related to erythro- and myelopoiesis stimulation. The study analyzed 66 white sexually mature non-linear rats. Skin burn injury was modeled by 100°C heat source application for 30 seconds (III-A degree burn) covering 4% of the surface. EPO («NeoRecormon»: epoetin beta, «Roche», Switzerland) was introduced intraperitoneally from the 1st day at a dose of 500 IU/kg for 5 days. Equal volume of sterile saline was injected to controls with burn injury. Leukocyte count and leukocyte formula was counted in the peripheral blood, the phagocyte functional activity was assessed by absorbance of monodisperse polystyrene latex particles (diameter 1,7 mm) considering phagocytosis activity, phagocytosis intensity; oxygen-dependent metabolism of phagocytes was studied in spontaneous and induced nitroblue tetrazolium test by its activity and intensity. In experimental burn injury leukopenia caused by lymphocytes, monocytes, segmented neutrophils decrease in the peripheral blood is revealed on 2–4 days, the amount of neutrophils comes to normal by 5 day, lymphopenia and monocytopenia persists, absorbency and oxygen-dependent metabolism of phagocytes in the peripheral blood increases on 1–5 days. EPO application in experimental burn injury leads to reduction of leukopenia on 2–4 days due to segmented neutrophils, lymphocytes and monocytes increase in the peripheral blood. EPO reduces active phagocytes amount and a separate phagocyte ability to generate reactive oxygen metabolites in spontaneous and induced modes on 4–5 days and doesn't influence on the phagocytic absorbability.

Keywords: erythropoietin, innate immunity, burn (thermal) injury

В настоящее время достаточно распространённой разновидностью травматических повреждений кожи является термическая травма (ТТ). Результаты многочисленных отечественных и международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о неуклонном росте числа обожженных больных с определенными различиями в зависимости от

расы, пола, возраста, региона проживания; в РФ в 2009 году ожоги зарегистрированы у 313,5 тыс. человек, их распространенность не имеет тенденции к уменьшению; по данным ВОЗ, термические поражения занимают 3 место среди других травм, в РФ на долю ТТ приходится 10–11%. Изменение иммунореактивности при ТТ является ключевым звеном развития гнойно-септи-

ческих осложнений, неэффективной репарации и др. неблагоприятных последствий. Одной из актуальных задач современной медицинской науки является поиск эффективных средств фармакологической коррекции метаболических, функциональных и структурных изменений в организме при различных заболеваниях человека. Особый интерес в этом отношении вызывают лекарственные препараты, созданные на основе эндогенных регуляторов гомеостаза. Ранее нами были продемонстрированы протекторные свойства церулоплазмина и альфа-1-кислого гликопротеина [1, 2]. Эритропоэтин (ЭПО) – гликопротеин, эритропоэтические свойства которого известны с 1906 года, когда P. Carnot и J.W. Deflandre продемонстрировали, что плазма крови экспериментальных животных после кровопотери содержит фактор, вызывающий ретикулоцитоз у интактных животных. Современные представления о механизмах действия ЭПО на молекулярном уровне позволяют отнести его одновременно к гормонам, факторам роста и цитокинам [11]. Основной точкой приложения для действия ЭПО являются клетки эритроидного ряда в костном мозге, на которых имеются специфические рецепторы. Открытие рецепторов ЭПО на клетках незритроидных тканей, таких как нейроны, кардиомиоциты, клетки почек, эндотелиоциты позволило обнаружить новые биологические эффекты ЭПО [3, 5, 6]. В последние годы внимание многих исследователей сосредоточено на негемопоэтических, плейотропных эффектах ЭПО, а обнаружение экспрессии гена рецепторов ЭПО и мРНК рецепторов ЭПО в различных популяциях лейкоцитов позволяет предположить иммуностропные эффекты ЭПО. **Цель работы** – исследовать влияние эритропоэтина на показатели врожденного иммунитета в ранние сроки экспериментальной термической травмы.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 66 белых нелинейных крысах массой 180–220 г. находящихся в стандартных условиях вивария на типовом рационе в соответствии с нормами, утвержденными Приказом Минздрава СССР № 1179 от 10.10.1983 г., при свободном доступе к пище и воде при 12–14-часовом световом дне. Все манипуляции с экспериментальными животными выполнялись 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). Для создания модели ТТ использовали плоскодонный стеклянный стакан из химического стекла с диаметром дна 4 см, наполненный дистиллированной водой

с температурой 100 °С, время контакта с кожей для моделирования ТТ IIIA степени составило 30 с. Площадь ожога вычисляли по формуле площади круга, в нашем эксперименте она составила 12,56 см². Для расчета поверхности тела у крыс использовали формулу Мее-Рубнера в модификации Lee:

$$S = K \cdot W^{0,6},$$

где S – поверхность тела в квадратных сантиметрах; K – коэффициент, равный 12,54; W – вес животного в граммах. Площадь поверхности тела животных в нашем эксперименте составила $336,44 \pm 12,67$ см². Так как абсолютная площадь ожога была одинаковой во всех случаях (12,56 см²), то относительная площадь ожога составила $3,97 \pm 0,14\%$, т.е. около 4%. ЭПО в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпозин бэта, «Roche», Швейцария) вводился внутривенно, начиная с 1 суток, ежедневно в дозе 500 МЕ/кг массы в течение 5 дней, суммарная доза 2500 МЕ/кг. Контрольной группе животных с ТТ вводилось эквивалентное количество стерильного физиологического раствора. Исследования проводили на 1, 2, 3, 4, 5 сутки.

Количество лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарную формулу определяли общепринятыми методами, лейкоформулу рассчитывали в абсолютных ($10^9/л$) величинах. Исследование поглотительной способности лейкоцитов периферической крови проводили на модели поглощения частиц монодисперсного (диаметр 1,7 мкм) полистерольного латекса. С помощью иммерсионной микроскопии учитывали активность фагоцитоза (ФА) – % клеток, захвативших хотя бы одну частицу латекса, интенсивность фагоцитоза (ФИ) – число поглощенных микросфер латекса в 100 подсчитанных клетках и фагоцитарное число (ФЧ) – число поглощенных микросфер латекса на один фагоцит. Исследование кислород-зависимого метаболизма фагоцитов периферической крови проводили, учитывая интенсивность восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) в его нерастворимую форму – диформаза по методу А.Н. Маянского и М.Е. Виксмана (1979). Проводили спонтанный и индуцированный НСТ-тест (НСТТ) с учетом активности (% клеток) и интенсивности (у.е.). Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v.10.0. Проверку статистических гипотез проводили с использованием критериев Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, Вальда – Вольфовитца.

Результаты исследования и их обсуждение

При экспериментальной ТТ изменяется количественный состав лейкоцитов в периферической крови (табл. 1, 2). Общее количество лейкоцитов снижается в 1 сутки на правах тенденции, на 2–4 сутки – статистически значимо, к 5 суткам количество лейкоцитов не отличалось от группы интактных животных. При анализе лейкоцитарной формулы установлено, что на 1 сутки увеличивается количество палочкоядерных нейтрофилов, лейкопения на 2–4 сутки обусловлена снижением количества сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, на 5 сутки количество нейтрофилов не отличалось от группы интактных животных, сохранялась лимфоцитопения

и моноцитопения. Преимущественно снижалось количество лимфоцитов (на 88,5; 85,6; 93,5% соответственно на 2, 3 и 4 сутки) и моноцитов (на 80,0; 81,3; 90,7% соответственно), в меньшей степени – нейтрофилов (на 56,2; 49,0; 76,5% соответственно). Увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов на 1 сутки ТТ может быть связано с выходом этой популяции нейтрофилов из костномозгового пула. Полагаем, что снижение количества фагоцитов в периферической крови на

2–4 сутки связано с выходом этих клеток первой линии обороны в очаг повреждения, восстановление количества нейтрофилов к 5 суткам связано с результатом реакции миелоидного ростка костного мозга на стимулирующие воздействия из очага повреждения. Развитие лимфоцитопении может быть обусловлено как выходом лимфоцитов в очаг термического повреждения (в меньшей степени, учитывая ранние сроки наблюдения), так и активацией гибели лимфоцитов в кровотоке.

Таблица 1

Влияние эритропоэтина на количественный состав лейкоцитов на 1–3 сутки экспериментальной термической травмы ($M \pm m$)

Показатели	Интактные (n = 6)	ТТ 1 сутки		ТТ 2 сутки		ТТ 3 сутки	
		контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	8,34 \pm 0,98	4,89 \pm 0,30	3,40 \pm 0,64*	2,29 \pm 0,49*	6,54 \pm 0,51#	3,42 \pm 0,59*	5,75 \pm 0,63#
ПЯН, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,27 \pm 0,06	0,56 \pm 0,08*	0,19 \pm 0,03#	0,28 \pm 0,06	0,38 \pm 0,05	0,24 \pm 0,07	0,32 \pm 0,04
СЯН, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,06 \pm 0,39	2,90 \pm 0,20	1,86 \pm 0,40	1,34 \pm 0,30*	3,60 \pm 0,48#	1,56 \pm 0,43*	3,02 \pm 0,33
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,16 \pm 0,49	1,12 \pm 0,12*	0,98 \pm 0,20*	0,48 \pm 0,10*	1,62 \pm 0,21* #	0,60 \pm 0,18*	1,77 \pm 0,20*
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,75 \pm 0,16	0,30 \pm 0,03*	0,31 \pm 0,04*	0,15 \pm 0,04	0,52 \pm 0,06#	0,14 \pm 0,04*	0,49 \pm 0,07#
Базофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0	0,01 \pm 0,01	0,01 \pm 0,01	0,03 \pm 0,00	0,09 \pm 0,05	0	0,04 \pm 0,02
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,11 \pm 0,14	0,03 \pm 0,02	0,05 \pm 0,02	0,02 \pm 0,01	0,12 \pm 0,02	0,03 \pm 0,02	0,11 \pm 0,06

Примечание. Здесь и далее * – статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой интактных животных, # – с группой контроля.

Таблица 2

Влияние эритропоэтина на количественный состав лейкоцитов на 4–5 сутки экспериментальной термической травмы ($M \pm m$)

Показатели	Интактные (n = 6)	ТТ 4 сутки		ТТ 5 сутки	
		контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	8,34 \pm 0,98	2,43 \pm 0,36*	8,89 \pm 1,75#	5,36 \pm 0,65	6,03 \pm 0,56
ПЯН, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,27 \pm 0,06	0,15 \pm 0,07	0,42 \pm 0,21	0,34 \pm 0,07	0,29 \pm 0,02
СЯН, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,06 \pm 0,39	0,72 \pm 0,36*	3,29 \pm 1,59#	2,97 \pm 0,38	3,02 \pm 0,21
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,16 \pm 0,49	0,27 \pm 0,15*	1,76 \pm 0,75* #	1,32 \pm 0,13*	1,98 \pm 0,26*
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,75 \pm 0,16	0,07 \pm 0,03*	0,29 \pm 0,10*	0,42 \pm 0,07*	0,71 \pm 0,09
Базофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0	0,03 \pm 0,02	0,02 \pm 0,02	0,04 \pm 0,04	0,02 \pm 0,01
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,11 \pm 0,14	0,02 \pm 0,01	0,14 \pm 0,06	0,06 \pm 0,02	0,04 \pm 0,02

При ТТ зафиксировано увеличение поглотительной способности и активация кислород-зависимого метаболизма фагоцитов (табл. 3, 4). Активность фагоцитоза значительно не изменяется во все сроки наблюдения, отметим, что, несмотря на снижение представительства фагоцитов в крови, % активно захватывающих частицы латекса клеток не уменьшился. Более того, на 1–5 сутки наблюдения возросла поглотительная ак-

тивность отдельно взятого фагоцита по показателям интенсивности фагоцитоза и фагоцитарного числа. Кислород-зависимый метаболизм фагоцитов, оцениваемый в спонтанном НСТ-тесте, возрастал во все сроки наблюдения, при этом увеличивалось как количество активных клеток, так и способность к генерации активных кислород-содержащих метаболитов отдельной клеткой. Функциональный резерв фагоцитов,

косвенно презентуемый показателями индуцированного НСТ-теста, также возрастал на 1–5 сутки наблюдения.

Показано, что активация циркулирующих фагоцитов при ТТ, особенно на 3–7 сутки, связана с Толл-подобными рецепторами (TLR), особенно TLR-2 и TLR-4 [12]. Гиперергия нейтрофилов после ТТ может лежать в основе повреждения многих органов и систем, развития синдрома полиорганной недостаточности за счет воздействия кислородных радикалов и ферментов лизосомального происхождения

[13]. Избыточная активация нейтрофилов, повышение ими продукции АФК и ферментов имеют определяющее значение в повышении проницаемости сосудов не только *in situ*, но и отдаленно и приводить к развитию отеков тканей и органов после ТТ. В эксперименте показана прогностическая роль мониторинга НСТ-теста после ТТ: выживаемость выше, если первоначально НСТ-тест повышается, а затем постепенно снижается, непрерывный рост НСТ-теста приводит к неблагоприятным исходам [14].

Таблица 3

Влияние эритропоэтина на функциональную активность фагоцитов на 1–3 сутки экспериментальной термической травмы (M ± m)

Показатели	Интактные (n = 6)	ТТ 1 сутки		ТТ 2 сутки		ТТ 3 сутки	
		контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)
АФ, %	31,23 ± 2,76	30,43 ± 2,53	36,83 ± 2,15	26,33 ± 1,23	25,60 ± 1,63	21,33 ± 3,65	30,13 ± 1,52
ИФ, у.е.	0,69 ± 0,07	1,14 ± 0,05*	1,15 ± 0,05	0,96 ± 0,09*	0,95 ± 0,17	0,96 ± 0,11*	1,08 ± 0,04
ФЧ, у.е.	2,23 ± 0,13	3,87 ± 0,33*	3,02 ± 0,27	3,63 ± 0,23*	3,74 ± 0,48	4,63 ± 0,33*	3,56 ± 0,11
СНСТТ, акт-ть, %	18,00 ± 2,46	32,43 ± 1,69*	34,40 ± 2,11	31,33 ± 2,46*	40,40 ± 2,16	24,71 ± 1,57	27,00 ± 1,04
СНСТТ, инт., у.е.	0,27 ± 0,04	1,07 ± 0,03*	0,99 ± 0,21	0,56 ± 0,05*	0,52 ± 0,03	1,00 ± 0,16*	1,19 ± 0,03
ИНСТТ, акт-ть, %	28,90 ± 4,21	55,71 ± 3,45*	69,50 ± 2,46#	54,83 ± 6,16*	52,80 ± 7,71	41,25 ± 3,00*	51,88 ± 2,54
ИНСТТ, инт., у.е.	0,40 ± 0,08	1,17 ± 0,01*	1,47 ± 0,10*	1,16 ± 0,19*	0,75 ± 0,15* #	1,76 ± 0,10*	1,94 ± 0,03*

Таблица 4

Влияние эритропоэтина на функциональную активность фагоцитов на 4–5 сутки экспериментальной термической травмы (M ± m)

Показатели	Интактные (n = 6)	ТТ 4 сутки		ТТ 5 сутки	
		контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)
АФ, %	31,23 ± 2,76	32,60 ± 1,44	23,75 ± 0,48* #	27,71 ± 2,20	22,83 ± 0,95*
ИФ, у.е.	0,69 ± 0,07	0,85 ± 0,15	1,10 ± 0,04*	0,91 ± 0,07	0,85 ± 0,04
ФЧ, у.е.	2,23 ± 0,13	3,54 ± 0,37*	4,03 ± 0,29*	3,46 ± 0,29*	3,73 ± 0,19
СНСТТ, акт-ть, %	18,00 ± 2,46	27,83 ± 2,20*	22,75 ± 0,48#	31,57 ± 4,16*	22,67 ± 0,99#
СНСТТ, инт., у.е.	0,27 ± 0,04	1,02 ± 0,05*	0,54 ± 0,05* #	0,96 ± 0,07*	0,74 ± 0,06*
ИНСТТ, акт-ть, %	28,90 ± 4,21	48,33 ± 4,64*	32,75 ± 0,48#	46,47 ± 10,13*	31,17 ± 0,95#
ИНСТТ, инт., у.е.	0,40 ± 0,08	0,93 ± 0,20*	0,75 ± 0,06*	1,33 ± 0,19*	0,75 ± 0,11* #

Применение при экспериментальной ТТ ЭПО приводит к повышению общего количества лейкоцитов на 2–4 сутки эксперимента, снижению выраженности лейкопении в ранние сроки ТТ (табл. 1, 2). Эффект ЭПО проявился за счет увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов (на 2 сутки эксперимента), увеличения количества моноцитов (на 3 сутки), увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов

(на 4 сутки). ЭПО изменяет функциональную активность фагоцитов при экспериментальной ТТ (табл. 3, 4). Наиболее значимо эффект ЭПО проявился в отношении кислород-зависимого метаболизма фагоцитов на 4 и 5 сутки эксперимента: снижались активность и интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста, значения показателей приближались к соответствующим значениям в группе интактных животных. Нами не обнаружено статистически

значимого влияния ЭПО на поглотительную способность фагоцитов при экспериментальной ТТ во все сроки наблюдения.

Полагаем, что ЭПО обладает прямым специфическим действием на фагоциты в периферической крови, т.к. с использованием метода проточной цитометрии и обратной ПЦР были обнаружены экспрессия гена EPOR и мРНК EPOR на различных популяциях лейкоцитов [10]. Kristal B. et al. приводят данные о том, что ЭПО вызывает снижение продукции супероксид-анион-радикала *in vivo* и *ex vivo* и увеличивает стабильность (срок жизни) нейтрофилов *in vitro*. На системном уровне ЭПО снижает количество лейкоцитов за счет нейтрофилов и уровень щелочной фосфатазы плазмы [9]. Ранее нами был продемонстрирован антиоксидантный эффект ЭПО в плазме и в тромбоцитах у больных с терминальной стадией ХПН [4]. Полагают, что ЭПО может оказывать антиоксидантный эффект за счет активации внутриклеточных механизмов, в том числе в фагоцитирующих клетках, таких как гемоксигеназа-1 и глутатионпероксидаза, также может снижать внутриклеточное содержание железа (II) [8]. Вскрыты и более интимные механизмы прямого антиоксидантного действия ЭПО, который реализуется посредством активации антиоксидантного транскрипционного ядерного фактора-2 и, как следствие, изменением активности НАД(Ф)Н-оксидоредуктазы, глутатион-S-трансферазы α -1 и гемоксигеназы-1, что позволило авторам обозначить ЭПО как фактор с антиоксидантным и дезинтоксикационным действием [7, 15].

Выводы

1. При экспериментальной термической травме на 2–4 сутки наблюдается лейкопения, обусловленная снижением количества лимфоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови, к 5 суткам нормализуется только количество нейтрофилов, сохраняется лимфоцитопения и моноцитопения.

2. При оценке функциональной активности фагоцитов установлено, что на 1–5 сутки термической травмы увеличиваются поглотительная способность и кислород-зависимый метаболизм фагоцитирующих клеток в периферической крови.

3. Применение ЭПО при экспериментальной термической травме приводит к снижению выраженности лейкопении на 2–4 сутки наблюдения за счет увеличения представительства в периферической крови сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов.

4. ЭПО при экспериментальной термической травме уменьшает количество и способность отдельного фагоцита к генерации активных кислородных метаболитов в спонтанном и индуцированном режимах на 4–5 сутки и не оказывает влияния на поглотительную способность фагоцитов.

Список литературы

1. Осиков М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмينا 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.
2. Осиков М.В. Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности / М.В. Осиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 29–31.
3. 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.
4. 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.
5. 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: 25.04.2014).
6. 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.
7. Jin W. Erythropoietin administration modulates pulmonary Nrf2 signaling pathway after traumatic brain injury in mice / W. Jin, J. Wu, H. Wang // J. Trauma. – 2011. – Vol. 71(3). – P. 680–686.
8. Katavetin P. Antioxidative effects of erythropoietin / P. Katavetin, K. Tungsanga, S. Eiam-Ong // Kidney Int. Suppl. – 2007. – Vol. 107. – P. 10–15.
9. Kristal B. Epoetin-alpha: preserving kidney function via attenuation of polymorphonuclear leukocyte priming / B. Kristal, R. Shurtz-Swirski, O. Tanhilevski et al. // Origin. Articles. – 2008. – Vol. 10. – P. 266–272.
10. Lisowska K.A. Erythropoietin receptor is expressed on human peripheral blood T and B lymphocytes and monocytes and is modulated by recombinant human erythropoietin treatment / K.A. Lisowska, A. Debska-Slizieñ, E. Bryl et al. // Artif. Organs. – 2010. – Vol. 34(8). – P. 654–62.
11. Maiese K. Erythropoietin: elucidating new cellular targets that broaden therapeutic strategies / K. Maiese, Z.Z. Chong, F. Li, Y.C. Shang // Prog. Neurobiol. – 2008. – Vol. 85(2). – P. 194–213.
12. Schwacha M.G. Burn enhances toll-like receptor induced responses by circulating leukocytes / M.G. Schwacha, Q. Zhang, M. Rani, Craig T. et al. // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2012. – Vol. 5(2). – P. 136–144.
13. Sener G. 2-Mercaptoethane sulfonate (MESNA) protects against burn-induced renal injury in rats / G. Sener, O. Sehirli, G. Erkanli et al. // Burns. – 2004. – Vol. 30(6). – P. 557–64.
14. Wang Y. The prognostic implication of determination of activation of leucocyte in severe burns / Y. Wang, K. Zhao,

X. Wu // *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi.* – 1994. – Vol. 10(4). – P. 286–289.

15. 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. Osikov M.V., Krivohizhina L.V., Mal#cev A.V. Jefferentnaterapija Efferent therapy, 2006, vol. 12. no. 4, pp. 36–39.

2. Osikov M.V. Bjulleten' jeksperimental'nojbiologiiim ediciny. Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 144, no.7, pp. 29–31.

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

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

5. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A., Kozochkin D.A., Il'inyh M.A. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. Modern problems of science and education, 2012, vol. 6, Available at: <http://science-education.ru/106-7450/> (accessed 25.04.2014)

6. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Fedosov A.A. Fundamentalniissledovaniâ Fundamental research, 2012, no. 7–1, pp. 140–145.

7. Jin, W. Erythropoietin administration modulates pulmonary Nrf2 signaling pathway after traumatic brain injury in mice / W. Jin, J. Wu, H. Wang // *J. Trauma.* 2011. Vol. 71(3). pp. 680–686.

8. Katavetin, P. Antioxidative effects of erythropoietin / P. Katavetin, K. Tungsanga, S. Eiam-Ong // *Kidney Int. Suppl.* 2007. Vol. 107. pp. 10–15.

9. Kristal, B. Epoetin-alpha: preserving kidney function via attenuation of polymorphonuclear leukocyte priming / B. Kristal, R. Shurtz-Swirski, O. Tanhilevski et al. // *Origin. Articles.* 2008. Vol. 10. pp. 266–272.

10. Lisowska, K.A. Erythropoietin receptor is expressed on human peripheral blood T and B lymphocytes and monocytes

and is modulated by recombinant human erythropoietin treatment / K.A. Lisowska, A. Debska-Slizieñ, E. Bryl et al. // *Artif. Organs.* 2010. Vol. 34(8). pp. 654–662.

11. Maiese, K. Erythropoietin: elucidating new cellular targets that broaden therapeutic strategies / K. Maiese, Z.Z. Chong, F. Li, Y.C. Shang // *Prog. Neurobiol.* 2008. Vol. 85(2). pp. 194–213.

12. Schwacha, M.G. Burn enhances toll-like receptor induced responses by circulating leukocytes / M.G. Schwacha, Q. Zhang, M. Rani, Craig T. et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2012. Vol. 5(2). pp. 136–144.

13. Sener, G. 2-Mercaptoethane sulfonate (MESNA) protects against burn-induced renal injury in rats / G. Sener, O. Sehirli, G. Erkanli et al. // *Burns.* 2004. Vol. 30(6). pp. 557–64.

14. Wang Y. The prognostic implication of determination of activation of leucocyte in severe burns / Y. Wang, K. Zhao, X. Wu // *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi.* 1994. Vol. 10(4). pp. 286–289.

15. 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:

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;

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 07.05.2014