

УДК 616.447-097-07 + 612.017.1.08

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

Осиков М.В., Черепанов Д.А., Гизингер О.А., Федосов А.А.

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

Одним из факторов изменений иммунитета при экспериментальном гиперпаратиреозе может быть активация процессов свободнорадикального окисления. Проверка гипотезы выполнена на 72 белых нелинейных крысах-самцах, разделенных на группы: 1 – интактные крысы, 2 – экспериментальный гиперпаратиреоз, который создавали содержанием животных на синтетической гиперфосфатной смеси (0,6% кальция и 4,2% фосфора) в течение 120 дней. В периферической крови определяли количественный состав лейкоцитов, функциональную активность фагоцитов по поглотительной способности к частицам латекса и генерации активных форм кислорода в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте. Th1- и Th2-зависимый ответ оценивали в реакции гиперчувствительности и по количеству антителообразующих клеток в селезенке крыс после иммунизации. В гептановой и изопропанольной фракциях липидного экстракта лимфоцитов крови определяли содержание первичных (диеновые конъюгаты), вторичных (кетодиены и сопряженные триены) и конечных (основания Шиффа) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Установлено, что при диета-индуцированном экспериментальном гиперпаратиреозе у крыс снижается количество лимфоцитов в периферической крови, увеличивается поглотительная способность и генерация кислородных радикалов фагоцитами периферической крови, снижается выраженность Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа. В лимфоцитах периферической крови крыс с экспериментальным гиперпаратиреозом увеличивается содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фракции и первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта. Выявлено, что при гиперпаратиреозе снижается по мере увеличения количества первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов, а количество лимфоцитов в периферической крови снижается по мере увеличения концентрации первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов и первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фракции липидного экстракта лимфоцитов.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, врожденный и адаптивный иммунитет, свободнорадикальное окисление, перекисное окисление липидов

THE ROLE OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE PATHOGENESIS OF IMMUNE STATUS CHANGES IN EXPERIMENTAL HYPERPARATHYROIDISM

Osikov M.V., Cherepanov D.A., Gizinger O.A., Fedosov A.A.

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

In experimental hyperparathyroidism free radical oxidation activation is one of immunity change factors. Hypothesis was tested on 72 white nonlinear male rats divided into groups: 1 – intact rats, 2 – with experimental hyperparathyroidism experimentally induced by hyperphosphate synthetic mixture (0,6% calcium and 4,2% phosphorus). Leukocyte number, phagocyte functional activity by absorbance to latex particles and reactive oxygen species generation in spontaneous and induced NBT-test were measured in peripheral blood. Th1- and Th2-dependent response was evaluated in a hypersensitivity reaction and by antibody producing cells number in rats' spleen after immunization. Primary (diene conjugates), secondary (ketodienes and conjugated trienes) and end products (Schiff base) of lipid peroxidation (LPO) amounts were measured in heptane and isopropanol fractions of lipid extract of blood lymphocytes. In rats with diet-induced hyperparathyroidism peripheral blood lymphocytes number was reduced, absorption capacity and oxygen radical generation by phagocytic cells in peripheral blood was increased, Th1- and Th2-dependent immune response expression was decreased. In peripheral blood lymphocytes of rats with hyperparathyroidism the amount of primary and secondary LPO products in heptane fraction and of primary LPO products in isopropanol fraction of lipid extract increases. Th1- and Th2-dependent immune response expression in hyperparathyroidism decreases as primary LPO products number in the isopropanol fraction of lipid extract of lymphocytes increases and lymphocytes number in the peripheral blood decreases as concentration of the primary LPO products in the isopropanol fraction of lipid extract of lymphocytes and primary and secondary LPO products in heptane fraction of lipid extract of lymphocytes increases.

Keywords: hyperparathyroidism, innate and adaptive immunity, free radical oxidation, lipid peroxidation

Изучение механизмов регуляции гомеостаза является актуальной проблемой современной фундаментальной медицинской науки и предпосылкой для создания средств патогенетической коррекции при различной патологии [2–5]. Ранее нами убедительно

продемонстрировано участие эритропоэтина в регуляции гомеостаза при хронической почечной недостаточности (ХПН) в клинических и экспериментальных условиях [6–8]. Одним из неблагоприятных последствий и причиной гнойно-септических осложне-

ний при ХПН является развитие вторичного иммунодефицита, патогенез которого является многофакторным и до конца не изученным. На роль одного из патогенетических факторов претендует вторичный гиперпаратиреоз, и связанные с ним изменения гомеостаза кальция и фосфора могут оказывать влияние на состояние иммуноцитов, регулируя иммунного ответа. Гиперпаратиреоз и высокие концентрации ПТГ в крови связывают с повышенным риском смертности, в том числе из-за активации эффекторов врожденного иммунитета, эскалации системного воспаления, атеросклероза и кардиоваскулярной патологии, а также депрессии адаптивного иммунитета, приводящей к инфекционным осложнениям [10]. Патогенез изменений иммунного статуса при гиперпаратиреозе до конца не ясен, сведения по этому вопросу крайне противоречивы. Цель работы – исследовать роль процессов свободнорадикального окисления в лимфоцитах периферической крови в патогенезе изменений иммунного статуса при экспериментальном гиперпаратиреозе.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 72 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–220 г, находящихся в стандартных условиях вивария. Все манипуляции с экспериментальными животными выполнялись при строгом соблюдении требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента с последующей утилизацией. В постановке опытов руководствовались требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609. Гиперпаратиреоз у крыс моделировали содержанием на гиперфосфатной диете по методу Н.Н. Draper et al. [11] в нашей модификации. В течение 120 дней рацион крыс состоял из синтетической гиперфосфатной смеси (0,6% кальция и 4,2% фосфора). Развитие гиперпаратиреоза верифицировали по увеличению концентрации ПТГ в плазме. Кровь для исследований через 120 дней забирали пункцией левого желудочка сердца. В периферической крови общепринятыми методами определяли общее количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Поглотительную способность фагоцитов исследовали с частицами монодисперсного (диаметр 1,7 мкм) полистирольного латекса, учитывали активность, интенсивность фагоцитоза и фагоцитарное число. Генерацию активных форм кислорода оценивали в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте с учетом активности (% клеток) и интенсивности (у.е.) и расчетом функционального резерва клеток. Оценку гуморального Th2-зависимого иммунного ответа у крыс проводили по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке крыс, иммунизированных аллогенными эритроцитами, оценку клеточного Th1-зависимого иммунного ответа – по реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) у крыс,

иммунизированных аллогенными эритроцитами. Уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в лимфоцитах определяли спектрофотометрически с раздельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [1]. Результаты выражали – у.е./мл исследуемой пробы и в единицах индексов окисления (е.и.о.) – E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгатов – ДК, первичных продуктов ПОЛ), E_{278}/E_{220} (уровень кетодиенов и сопряженных триенов – КД и СТ, вторичных продуктов ПОЛ) и E_{400}/E_{220} (уровень оснований Шиффа – ШО, конечных продуктов ПОЛ). Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0. Для оценки различий между группами применяли критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, Вальда – Вольфовица, для установления связей между показателями – коэффициент корреляции Спирмена, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что при экспериментальном гиперпаратиреозе в периферической крови снижается количество лейкоцитов, абсолютное количество лимфоцитов (табл. 1). Общее количество лейкоцитов не выходит за пределы допустимых референсных значений. Отмечено усиление функциональной активности фагоцитов в периферической крови по способности клеток захватывать частицы латекса и генерации ими активных форм кислорода (табл. 2). Интенсивность фагоцитоза возрастает на 28%, фагоцитарное число – на 118%, интенсивность спонтанного НСТ-теста – на 86%, интенсивность индуцированного НСТ-теста – на 84%. На 45% возрастает функциональный резерв фагоцитов в крови, оцениваемый по активности НСТ-теста. Показатели адаптивного иммунитета у крыс при экспериментальном гиперпаратиреозе представлены в табл. 3. Интенсивность реакции ГЗТ, косвенно отражающая интенсивность Th1-зависимого иммунного ответа, снижается на 25%. Количество антителообразующих клеток в селезенке снижается как в абсолютных величинах (на 54%), так и в пересчете на 10^6 ядросодержащих клеток (ЯСК) (на 29%), что демонстрирует угнетение Th2-зависимого иммунного ответа. Полагаем, что депрессия показателей адаптивного иммунитета в определенной мере обусловлена лимфоцитопенией. При проведении корреляционного анализа нами установлена прямая средней силы статистически значимая связь между количеством лимфоцитов в периферической крови и абсолютным количеством АОК в селезенке (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,62$; $p < 0,05$).

Таблица 1

Количественный состав лейкоцитов в периферической крови при экспериментальном гиперпаратиреозе (M ± m)

Показатели	Группы	Группа 1 Контроль (n = 12)	Группа 2 ГПТ (n = 6)
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л		8,59 ± 0,78	6,84 ± 1,09 *
Эозинофилы, ·10 ⁹ /л		0,21 ± 0,04	0,17 ± 0,03
Базофилы, ·10 ⁹ /л		0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,02
Нейтрофилы п/ядерные, ·10 ⁹ /л		0,29 ± 0,06	0,40 ± 0,06
Нейтрофилы с/ядерные, ·10 ⁹ /л		3,19 ± 0,35	3,24 ± 0,25
Нейтрофилы всего, ·10 ⁹ /л		3,49 ± 0,39	3,64 ± 0,30
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л		4,27 ± 0,41	2,59 ± 0,36 *
Моноциты, ·10 ⁹ /л		0,62 ± 0,12	0,41 ± 0,08

Пр и м е ч а н и е . Здесь и далее * статистически значимые (p < 0,05) различия с группой контроля.

Таблица 2

Показатели врожденного иммунитета при экспериментальном гиперпаратиреозе (M ± m)

Показатели	Группы	Группа 1 Контроль (n = 12)	Группа 2 ГПТ (n = 6)
Активность фагоцитоза, %		32,37 ± 2,01	29,00 ± 1,75
Интенсивность фагоцитоза, у.е.		0,65 ± 0,05	0,83 ± 0,09 *
Фагоцитарное число, у.е.		2,21 ± 0,09	4,81 ± 0,59 *
НСТ-тест спонт., активность, %		8,67 ± 1,69	7,67 ± 0,49
НСТ-тест спонт., интенсивность, у.е.		0,14 ± 0,03	0,26 ± 0,13 *
НСТ-тест инд., активность, %		15,05 ± 2,79	19,33 ± 0,61
НСТ-тест инд., интенсивность, у.е.		0,19 ± 0,04	0,35 ± 0,11 *
Функц. резерв (активность НСТ-теста)		1,74 ± 0,08	2,52 ± 0,05 *
Функц. резерв (интенсивность НСТ-теста)		1,36 ± 0,04	1,35 ± 0,05

Полагаем, что ПТГ может оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на иммунокомпетентные клетки и формирование иммунного статуса при гиперпаратиреозе. Рецепторы к ПТГ обнаружены на гранулоцитах и лимфоцитах периферической крови [14]. Активация фагоцитов в периферической крови при гиперпаратиреозе может быть многофакторной. В частности, связана с изменением цитокинового профиля в крови. Показано, что при гиперпаратиреозе в крови возрастает концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-6, TNF-альфа [13]. На роль ключевого механизма дисфункции фагоцитов при гиперпаратиреозе претендует повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺ и сопутствующие изменения активности внутриклеточных мессенджеров (аденилатциклазы), интенсивности углеводного обмена, захвата и утилизации кислорода и др. факторы [9].

В литературе представлены сведения о депрессии гуморального и клеточного звеньев адаптивного иммунитета при

гиперпаратиреозе: снижение количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, количества В-лимфоцитов, пролиферативной активности клеток, синтеза антител и др. ПТГ дозозависимо ингибирует пролиферацию В-лимфоцитов здоровых людей. Полагают, что данные эффекты ПТГ опосредованы повышением концентрации цАМФ и внутриклеточной концентрации кальция, а применение блокаторов кальциевых каналов, таких как нифедипин или верапамил, или паратиреоидэктомия восстанавливают функциональную активность Т- и В-лимфоцитов [12]. С учетом факта о том, что кальций может активировать фосфолипазу А2 и деградацию мембранных фосфолипидов, участвовать в изменении редокс-статуса клетки и, как следствие, приводить к инициации гибели лимфоцитов путем некроза/апоптоза, изменению функциональной активности клеток, нами исследована концентрация продуктов ПОЛ в лимфоцитах при экспериментальном гиперпаратиреозе. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 3

Показатели адаптивного иммунитета
при экспериментальном гиперпаратиреозе ($M \pm m$)

Показатели	Группы	Группа 1 Контроль ($n = 12$)	Группа 2 ГПТ ($n = 6$)
ГЗТ		0,36 ± 0,03	0,27 ± 0,05 *
ЯСК, ·10 ⁶ ЯСК		192,2 ± 24,7	137,40 ± 321,39 *
ЯСК, ·10 ⁴		125,3 ± 33,5	57,90 ± 13,71 *

Таблица 4

Содержание продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фракции
липидного экстракта лимфоцитов периферической крови
при экспериментальном гиперпаратиреозе

Показатели	Группа 1 Контроль ($n = 12$)	Группа 2 ГПТ ($n = 6$)
E220 (г), у.е./мл	0,57 ± 0,11	0,78 ± 0,23 *
E232 (г), у.е./мл	0,18 ± 0,07	0,37 ± 0,08 *
E278 (г), у.е./мл	0,011 ± 0,005	0,079 ± 0,015 *
E400 (г), у.е./мл	0,012 ± 0,005	0,044 ± 0,013
ДК (г), е.и.о.	0,18 ± 0,04	0,64 ± 0,13 *
КД и СТ (г), е.и.о.	0,013 ± 0,005	0,466 ± 0,248 *
ШО (г), е.и.о.	0,047 ± 0,017	0,326 ± 0,182
E220 (и), у.е./мл	2,65 ± 0,17	5,42 ± 0,49 *
E232 (и), у.е./мл	0,72 ± 0,11	5,71 ± 0,78 *
E278 (и), у.е./мл	0,54 ± 0,04	0,74 ± 0,06 *
E400 (и), у.е./мл	0,041 ± 0,009	0,156 ± 0,044
ДК (и), е.и.о.	0,25 ± 0,03	0,99 ± 0,06 *
КД и СТ (и), е.и.о.	0,204 ± 0,011	0,228 ± 0,019
ШО (и), е.и.о.	0,017 ± 0,005	0,022 ± 0,008

Примечание. г – гептановая, и – изопропанольная фракции.

Установлено, что в гептановой фракции липидного экстракта лимфоцитов периферической крови, которая аккумулирует большую часть резервных липидов (триацилглицеридов), возрастает абсолютное содержание общих липидов, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов. Пересчет показателей на единицы индексов окисления выявил повышение относительного содержания диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, т.е. соответственно первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Последний подход, отражающий уровень продуктов ПОЛ относительно ненасыщенных жирнокислотных ацилов, позволяет предотвратить ошибку завышения, обусловленную частичным перекрытием «пиков» поглощения изолированных двойных связей и диеновых конъюгатов [1]. В изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов, концентрирующей основное количество мембранных фосфолипидов, увеличивается абсолютное содержание общих липидов, диеновых конъюгатов, кето-

диенов и сопряженных триенов, в единицах индексов окисления увеличивается только количество диеновых конъюгатов – первичных и вторичных продуктов ПОЛ.

С использованием методов корреляционного анализа установлено, что интенсивность реакции ГЗТ и абсолютное количество АОК в селезенке крыс снижаются по мере увеличения относительного количества первичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов ($R = -0,62$; $p < 0,05$; $R = -0,77$; $p < 0,05$ соответственно). Отрицательная слабая, на правах тенденции ($p > 0,05$) связь отмечена между показателями адаптивного иммунитета и относительным содержанием продуктов в гептановой фракции липидного экстракта лимфоцитов. Кроме того, количество лимфоцитов в периферической крови снижается по мере увеличения количества первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов ($R = -0,54$; $p < 0,05$)

и первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фракции липидного экстракта лимфоцитов ($R = -0,47$; $p < 0,05$; $R = -0,49$; $p < 0,05$ соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления в лимфоцитах и их количеством в периферической крови, а также участием в реализации адаптивного иммунитета, регистрируемого по количеству АОК в селезенке и интенсивности реакции ГЗТ. Тем не менее следует учитывать, что обнаруженные с помощью корреляционного анализа связи между показателями иммунного статуса и интенсивностью процессов свободнорадикального окисления не указывают на направление причинно-следственной связи в патогенезе изменений иммунитета при экспериментальном гиперпаратиреозе.

Выводы

1. При диета-индуцированном экспериментальном гиперпаратиреозе у крыс снижается количество лимфоцитов в периферической крови, увеличивается плотностная способность и генерация кислородных радикалов фагоцитами периферической крови, снижается выраженность Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.

2. В лимфоцитах периферической крови крыс с экспериментальным гиперпаратиреозом увеличивается содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фракции и первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта.

3. Установлено наличие связи между содержанием продуктов ПОЛ в липидном экстракте лимфоцитов и их количеством в периферической крови, а также выраженностью Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.

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. 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 свободнорадикального 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 орозоумукоида 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. Уровень эритропоэтина и иммунный статус организма у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, Л.Ф. Телешева, Ю.И. Агеев, А.А. Федосов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4; URL: www.science-education.ru/110-9973 (дата обращения: 31.01.2015).

7. 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.

8. Осиков М.В. Эритропоэтин как регулятор экспрессии тромбоцитарных гликопротеинов / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – URL: www.science-education.ru/107-7731 (дата обращения: 31.01.2015).

9. Alexiewicz J.M. Impaired phagocytosis in dialysis patients: studies on mechanisms / J.M. Alexiewicz, M. Smogorzewski, G.Z. Fadda et al. // American Journal of Nephrology. – 1991. – Vol. 11(2). – P. 102–111.

10. van Ballegooijen A.J. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoom study / A.J. van Ballegooijen, I. Reinders, M. Visser et al. // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98. – P. E638-E645.

11. Draper H.H. Osteoporosis in aging rats induced by high phosphorus diets / H.H. Draper, T.L. Sie, J.G. Bergan // J. Nutr. – 1972. – Vol. 102(9). – P. 1133–1141.

12. Geara, A.S. Effects of parathyroid hormone on immune function / A.S. Geara, M.R. Castellanos, C. Bassil et al. // Clin Dev Immunol. – 2010. – doi: 10.1155/2010/418695. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886005> (дата обращения: 31.01.2015).

13. Emam A.A. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism / A.A. Emam, S.G. Mousa, K.Y. Ahmed et al. // Medical Principles and Practice. – 2012. – Vol. 21(3). – P. 249–253.

14. Seeliger S. The parathyroid hormone-2 receptor is expressed on human leukocytes and down-regulated in hyperparathyroidism / S. Seeliger, M. Hausberg, I. Eueet et al. // Clin Nephrol. – 2003. – Vol. 59(6). – P. 429–435.

References

1. Volchegorski I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L. Eksperimentalnoye modelirovaniye i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma [Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism]. Chelyabinsk, 2000. 167 p.
2. Osikov M.V., Ahmatov V.Ju., Krivohizhina L.V. Vestnik Juzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdoravoohranenie, fizicheskajakul'tura, 2007, vol. 16, pp. 95–97.
3. Osikov M.V. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 144, no.7, pp. 29–31.
4. 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.
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., Telesheva L.F., Ageev Yu.I., Fedosov A.A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – Modern problems of science and education, 2013, vol. 4, Available at: <http://science-education.ru/110-9973/> (accessed 31.01.2015)
7. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A. *Fundamentalnie issledovaniâ – Fundamental research*, 2013, no. 5–1, pp. 196–200.
8. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – Modern problems of science and education, 2013, vol. 1, Available at: <http://science-education.ru/107-7731/> (accessed 31.01.2015)
9. Alexiewicz J.M. Impaired phagocytosis in dialysis patients: studies on mechanisms / J.M. Alexiewicz, M. Smogorzewski, G.Z. Fadda et al. // *American Journal of Nephrology*. 1991. Vol. 11(2). pp. 102–111.
10. van Ballegooijen A.J. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study / A.J. van Ballegooijen, I. Reinders, M. Visser et al. // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013. Vol. 98. pp. E638–E645.
11. Draper H.H. Osteoporosis in aging rats induced by high phosphorus diets / H.H. Draper, T.L. Sie, J.G. Bergan // *J. Nutr.* 1972. Vol. 102(9). pp. 1133–1141.
12. Geara A.S. Effects of parathyroid hormone on immune function / A.S. Geara, M.R. Castellanos, C. Bassil et al. // *Clin Dev Immunol*. 2010. doi: 10.1155/2010/418695. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886005> (дата обращения: 31.01.2015).
13. Emam A.A. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism / A.A. Emam, S.G. Mousa, K.Y. Ahmed et al. // *Medical Principles and Practice*. 2012. Vol. 21(3). pp. 249–253.
14. Seeliger S. The parathyroid hormone-2 receptor is expressed on human leukocytes and down-regulated in hyperparathyroidism / S. Seeliger, M. Hausberg, I. Eueet et al. // *Clin Nephrol*. 2003. Vol. 59(6). pp. 429–435.

Рецензенты:

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

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

Работа поступила в редакцию 18.03.2015.