

УРОВЕНЬ ЭРИТРОПОЭТИНА И ИММУННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И., Федосов А.А.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Исследование выполнено на 37 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), находящихся на заместительной гемодиализной терапии в отделении диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» на аппаратах «Искусственная почка» 4008S/BIBAG фирмы Fresenius (Германия) 3 раза в неделю в течение 4 часов. Группа контроля - 12 клинически здоровых людей – добровольцев, не имеющих соматической патологии и сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Больные ХПН получали терапию рекомбинантным человеческим эритропоэтином (ЭПО) в составе препарата 2 раза в неделю внутривенно в дозе 2000-4000 МЕ в течение не менее 2 месяцев до начала исследования. В периферической крови до и после процедуры гемодиализа определяли количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, поглотительную способность, кислородзависимый метаболизм и интенсивность люминесценции лизосом фагоцитов, популяционный и субпопуляционный спектр лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+), уровень иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G, уровень ЭПО. Установлено, что у больных ХПН наблюдаются активация эффекторов врожденного иммунитета, презентруемая увеличением поглотительной активности и кислородзависимого метаболизма, снижение количества в периферической крови Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов, NK-клеток, активированных лимфоцитов и увеличение уровня иммуноглобулинов классов М и G. В междудиализный период концентрация ЭПО в сыворотке у больных ХПН снижается, но остается на уровне, достаточном для коррекции уровня эритроцитов и гемоглобина в крови. С использованием методов корреляционного анализа обнаружено, что снижение количества популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови у больных ХПН нарастает по мере снижения концентрации ЭПО в сыворотке.

Ключевые слова: эритропоэтин, иммунный статус, хроническая почечная недостаточность.

ERYTHROPOIETIN LEVEL AND IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS

Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageev Y.I., Fedosov A.A.

South Ural State Medical University of Health Ministry of Russia ", Chelyabinsk, Russia (454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64), e-mail: prof.osikov@yandex.ru

The paper provides information about the study performed on 37 patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing renal replacement therapy by hemodialysis in Chelyabinsk Regional Hospital dialysis unit on 4008S/BIBAG "Artificial kidney" devices of «Fresenius» company (Germany) 3 times a week for 4 hours. Clinically healthy individuals - volunteers without physical illnesses and matched by age and sex with main group (n = 12) were enrolled in the control group. Recombinant human erythropoietin (EPO) was injected to patients with chronic renal failure at a dose of 2000-4000 IU 2 times a week for at least two months prior to the study. Leukocyte count and differential blood count, absorption capacity, oxygen-dependent metabolism and the intensity of the luminescence of the lysosomes of phagocytes, population and subpopulations range of lymphocytes (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD20 +, CD25 +), immunoglobulin level IgA, IgM, IgG, EPO level were counted in the peripheral blood before and after hemodialysis. The study revealed activation of effectors of innate immunity showing the increase of absorbency activity and oxygen-dependent metabolism, decreased level of T-lymphocytes and their subpopulations, B- lymphocytes, NK-cells, activated lymphocytes in peripheral blood and increased levels of immunoglobulins M and G in patients with chronic renal failure. In interdialysis period serum EPO concentration in patients with ESRD is reduced but remains at a level sufficient to adjust the level of red blood cells and hemoglobin in blood. By means of correlation analysis the reduction of populations and subpopulations of lymphocytes was revealed to increase in the blood of patients with chronic renal failure while the concentration of serum EPO was decreased.

Keywords: erythropoietin, immune status, chronic renal failure, end-stage renal disease (ESRD).

Поиск эндогенных регуляторов гомеостаза является актуальной задачей современной фундаментальной медицинской науки. Ранее нами успешно продемонстрированы регуляторные эффекты церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина при различной экспериментальной патологии [1-4]. В последние годы внимание многих зарубежных и отечественных исследователей привлекают плеiotропные эффекты эритропоэтина (ЭПО). В 2007-2012 гг. нами исследовано влияние ЭПО у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) на аффективный, психофизиологический статус, систему гемостаза [3-10]. Полученные результаты позволили расширить имеющиеся представления о незритропоэтических свойствах ЭПО в условиях дефицита его эндогенной продукции. Обнаружение рецепторов для ЭПО на различных субпопуляциях лимфоцитов, дендритных клетках, макрофагах является предпосылкой для изучения его иммуотропных эффектов. **Цель работы** – исследовать у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на заместительной гемодиализной терапии, наличие и характер связи между показателями иммунного статуса организма и содержанием ЭПО в сыворотке.

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной цели использована кровь больных людей с ХПН – пациентов отделения диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Первоначально обследовано 150 больных с терминальной стадией ХПН в возрасте от 21 до 60 лет, получающих гемодиализную терапию на аппаратах «Искусственная почка» 4008S/BIBAG фирмы Fresenius (Германия) 3 раза в неделю в течение 4 часов. Критерии исключения: 1) больные после трансплантации почки; 2) наличие на момент исследования гнойно-септических осложнений; 3) наличие у больных увеличенных лимфатических узлов любой локализации; 4) больные, принимающие глюкокортикостероидную и/или цитостатическую терапию; 5) злокачественные и доброкачественные опухоли любой локализации; 6) ВИЧ-инфекция, гепатит С, гепатит В; 7) аутоиммунные и/или аллергические заболевания. После рандомизации в исследование включено 37 больных, из них 17 женщин и 20 мужчин. От всех больных получено письменное информированное согласие. Группа 1 – контроль (n=12) представлена клинически здоровыми людьми – добровольцами, не имеющими соматической патологии и сопоставимыми по возрасту и полу с основными группами. Группа 2 – больные ХПН до процедуры гемодиализа (n=37). Группа 3 – больные ХПН после процедуры гемодиализа (n=37). Больные ХПН получали рекомбинантный человеческий ЭПО в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпоэтин бэта, Roche, Швейцария) и препарата «Эпокрин» (МНН: эпоэтин альфа, ЗАО «ФармФирма СОТЕКС», Россия) 2 раза в неделю внутривенно в дозе 2000-4000 МЕ в течение не менее 2 месяцев до начала исследования. ЭПО вводился в систему

экстракорпорального контура в конце процедуры гемодиализа. Кровь для исследований у больных забиралась из артериального колена артериовенозной фистулы.

Количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу определяли общепринятыми методами. Функциональную активность фагоцитов периферической крови исследовали по показателям поглотительной способности частиц монодисперсного полистирольного латекса (активность, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число), показателям кислородзависимого метаболизма в тесте с нитросиним тетразолием (активность и интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста), интенсивности люминесценции лизосом. Определение популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов крови проводили с помощью иммунофенотипирования методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител серии ICO производства НИИ «Препарат» (Н. Новгород). Проводили типирование зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций: CD4+ - маркер клеток хелперно/индукторного ряда, CD8+ - маркер цитотоксических лимфоцитов, В-лимфоцитов (CD20+), NK-клеток (CD16+), маркер ранней активации лимфоцитов (CD25+). Определение уровня иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с тест-системами производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) на фотометре Multiscan plus (Labsystems, Финляндия) при длине волны 450 нм и выражали в г/л. Уровень ЭПО в сыворотке до начала процедуры гемодиализа определяли на планшетном фотометре Multiscan plus (Labsystems, Финляндия) при длине волны 450 нм с применением тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск), результат выражали в мМЕ/мл. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Для оценки различий между группами применяли критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, для установления связей между показателями – коэффициент корреляции Спирмена, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У больных ХПН в периферической крови при исследовании до процедуры гемодиализа наблюдаются эозинофилия и лимфоцитопения, содержание лимфоцитов снижено в среднем на 45% по сравнению с контрольной группой (табл. 1). После процедуры гемодиализа содержание лимфоцитов в крови повышается, но остается ниже значений у здоровых людей, кроме того, на правах тенденции увеличивается общее содержание лейкоцитов и нейтрофилов. Отмеченный факт увеличения лейкоцитов в крови является отражением гемоконцентрации, развивающейся в ходе процедуры гемодиализа.

При исследовании функциональной активности фагоцитов периферической крови установлена активация поглотительной способности: независимо от процедуры гемодиализа возрастает интенсивность фагоцитоза, т.е. способность клеток поглощать количество частиц

латекса (в среднем на 25% при сравнении с контрольной группой). Кроме того, активируется кислородзависимый метаболизм фагоцитов, увеличивается активность и индекс спонтанного НСТ-теста, т.е. количество клеток, генерирующих АФК, и интенсивность генерации АФК отдельным фагоцитом (табл. 2). Процедура гемодиализа не оказывает значимого влияния на функцию фагоцитов в крови, что, с одной стороны, может свидетельствовать о высоком исходном (до диализа) уровне активности фагоцитов, с другой – являться одним из показателей биосовместимости мембраны диализатора, контакт с которой не приводит к дополнительной активации фагоцитов. Лизосомальная активность фагоцитов у больных ХПН как до, так и после диализной процедуры не имеет статистически значимых различий с группой здоровых людей.

Лимфоцитопения у больных ХПН находит отражение в количестве популяций и субпопуляций лимфоцитов (таблица 3). До процедуры гемодиализа значительно снижается содержание Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций: Т-цитотоксических (CD4+) и Т-хэлперов (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+), НК-клеток (CD16+). Кроме того, снижается количество лимфоцитов, несущих маркер ранней активации (CD25+). После процедуры гемодиализа фиксируется тенденция к увеличению популяций лимфоцитов, отражающая отмеченный выше феномен гемоконцентрации, а не истинное увеличение клеток в крови.

При анализе содержания иммуноглобулинов в плазме у больных ХПН обнаружено увеличение концентрации иммуноглобулинов классов М и G соответственно на 38% ($2,37 \pm 0,15$ г/л; $1,72 \pm 0,18$ г/л; $p < 0,01$) и 24% ($14,56 \pm 0,64$ г/л; $11,75 \pm 0,35$ г/л; $p < 0,01$), уровень иммуноглобулина А значимо не изменяется ($3,61 \pm 0,26$ г/л; $3,07 \pm 0,32$ г/л; $p > 0,05$). Процедура гемодиализа не оказывает значимого влияния на уровень ЭПО в сыворотке. По-видимому, данный факт отражает компенсаторные возможности эффекторов гуморального адаптивного иммунитета в условиях депрессии клеточного звена или является следствием снижения клиренса антител из кровотока в условиях ХПН.

Зафиксированная нами активация фагоцитов у больных ХПН является многофакторной: имеют значение азотемия, нарушение обмена витамина D, гиперпаратиреоз и сопутствующее нарушение фосфорно-кальциевого обмена, нарушение обмена железа, анемия, активация РААС, гемодиализная процедура и др. факторы. Ключевую роль в патогенезе дисфункции иммунокомпетентных клеток при ХПН играют уремические токсины, которые могут оказывать про- и антиапоптогенное действие, усиливать или подавлять функциональную активность клеток, изменять их пролиферативный потенциал. Активация фагоцитов и связанная с этим гиперергия воспалительного процесса на местном уровне, системный воспалительный ответ рассматриваются как факторы прогрессирования ХПН, поражения сердечно-сосудистой системы, подавления специфического иммунного ответа и,

как следствие, развития *circulus vitiosus* инфекционной патологии. В связи с этим воспаление при ХПН презентуется, с одной стороны, как главная движущая сила «уремического фенотипа», с другой – как мишень терапевтических мероприятий.

По данным других исследователей, ранняя активация Т-лимфоцитов у больных ХПН коррелирует с высоким уровнем апоптоза, что приводит к Т-лимфоцитопении и прогрессированию иммунодефицитного состояния, усугубляемого процедурой гемодиализа. Полагают, что апоптоз Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитопения при ХПН могут быть обусловлены влиянием уремических токсинов, избытка свободного железа, окислительного стресса, гиперфосфатемии в условиях вторичного гиперпаратиреоза и др. факторами (20).

Исследование уровня ЭПО в сыворотке у больных ХПН до процедуры диализа показало статистически значимое снижение по сравнению с группой здоровых людей ($10,83 \pm 0,56$ мМЕ/мл; в контрольной группе $19,16 \pm 0,86$ мМЕ/мл; $p < 0,001$). Период полувыведения ЭПО после внутривенного введения составляет в среднем 5-6 ч. Клиренс ЭПО до конца изучен, полагают, что элиминация ЭПО осуществляется преимущественно через почки с мочой, частично печенью, а также путем захвата клетками-мишенями в костном мозге и других тканях. В связи с тем что у больных с терминальной стадией ХПН экскреция ЭПО через почки невозможна, уровень ЭПО в междиализный период (около 50 ч) может быть выше ожидаемого с учетом кинетики ЭПО в организме.

Нами установлена связь между некоторыми показателями иммунного статуса и концентрацией ЭПО в сыворотке у больных ХПН (таблица 4). Как видно, содержание лимфоцитов, в том числе CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, снижается по мере уменьшения концентрации ЭПО в сыворотке. Полагаем, что обнаруженный факт может быть связан с антиапоптогенным эффектом ЭПО в отношении лимфоцитов. В Т- и В-лимфоцитах наблюдаются экспрессия гена EPOR и мРНК EPOR, при этом у больных ХПН при активации лимфоцитов экспрессия гена EPOR и количество EPOR на лимфоцитах возрастает.

Доза ЭПО, применяемая у больных ХПН, достаточна для стимуляции эритроидного ростка кроветворения и поддержания необходимого уровня эритроцитов и гемоглобина в условиях дефицита его эндогенной продукции согласно рекомендациям рабочей группы National Kidney Foundation – Dialysis Outcomes Quality Initiative: содержание эритроцитов $3,23 \cdot 10^{12} / \text{л} \pm 0,08 \cdot 10^{12} / \text{л}$; гемоглобина $101,29 \pm 3,39$ г/л. Кроме того, полная коррекция анемии у диализных больных нецелесообразна из-за увеличения количества осложнений.

Для проявления неэритропоэтических эффектов ЭПО необходима большая концентрация гормона в крови и соответственно более высокая разовая и суммарная доза вводимого экзогенного рчЭПО. Так, эффект ЭПО в клетках эритроидного ряда проявляется в пиколярных концентрациях. Структура EPOR на неэритроидных клетках (TPR)

отличается от EPOR на клетках-предшественниках эритроцитов, а для его активации требуются наномолярные концентрации EPO, что снижает вероятность перекрестных эффектов EPO на эндокринном и паракринном уровнях. В связи с неэритропоэтическими эффектами система ЭПО-EPOR на ауто- и паракринном уровне рассматривается как звено неспецифической защиты при повреждении, а EPOR на неэритроидных клетках обозначается как защищающие ткань рецепторы (TPR).

Для объяснения полученных результатов требуется проведение дополнительных исследований иммуотропных эффектов ЭПО, в частности влияния на апоптоз иммунокомпетентных клеток, экспрессию антигенов межклеточной кооперации, продукцию цитокинов, экспрессию цитокиновых рецепторов и др. механизмы.

Таблица 1

Количественный состав лейкоцитов в периферической крови у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе (M±m)

Группы / показатели	Группа 1, контроль (n=12)	Группа 2, ХПН до диализа (n=37)	Группа 3, ХПН после диализа (n=37)
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л	6,05±0,27	5,41±0,03	6,21±0,38
Эозинофилы, • 10 ⁹ /л	0,09±0,01	0,17±0,03 *	0,16±0,03
Нейтрофилы п/яд., • 10 ⁹ /л	0,16±0,04	0,08±0,01	0,10±0,02
Нейтрофилы с/яд., • 10 ⁹ /л	4,01±0,19	4,02±0,26	4,45±0,29
Нейтрофилы всего, • 10 ⁹ /л	4,17±0,21	4,10±0,26	5,04±0,53
Лимфоциты, • 10 ⁹ /л	1,29±0,05	0,71±0,06 *	1,01±0,10 * #
Моноциты, • 10 ⁹ /л	0,49±0,04	0,43±0,04	0,49±0,04

Примечание. Здесь и далее * – значимые (p<0,05) различия с группой 1, # - группой 2.

Таблица 2

Функциональная активность фагоцитов периферической крови у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе (M±m)

Группы / показатели	Группа 1, контроль (n=12)	Группа 2, ХПН до диализа (n=37)	Группа 3, ХПН после диализа (n=37)
Активность фагоцитоза, %	49,33±2,14	47,48±2,54	46,22±2,11
Инт-ть фагоцитоза, у.е.	1,22±0,08	1,51±0,07 *	1,53±0,09 *

Фагоцитарное число, у.е.	2,69±0,17	2,50±0,12	2,47±0,13
НСТ-тест спонт., акт-ть, %	19,83±2,17	28,68±2,02 *	28,54±1,99 *
НСТ-тест спонт., индекс	0,37±0,05	0,49±0,04 *	0,47±0,04 *
НСТ-тест инд., акт-ть, %	27,67±2,73	33,97±3,25	28,27±1,41
НСТ-тест инд., индекс	0,47±0,05	0,48±0,04	0,47±0,03
Лизосомальная акт-ть, у.е.	291,17±13,31	298,97±12,77	302,79±13,91

Таблица 3

Популяционный спектр лимфоцитов периферической крови у больных ХПН (M±m)

Группы / показатели	Группа 1, контроль (n=12)	Группа 2, ХПН до диализа (n=37)	Группа 3, ХПН после диализа (n=37)
CD3+, • 10 ⁹ /л	0,77±0,04	0,39±0,05 *	0,55±0,07 *
CD4+, • 10 ⁹ /л	0,57±0,04	0,28±0,03 *	0,38±0,05 *
CD8+, • 10 ⁹ /л	0,47±0,04	0,21±0,02 *	0,29±0,03 *
CD16+, • 10 ⁹ /л	0,27±0,03	0,12±0,02 *	0,17±0,02 *
CD20+, • 10 ⁹ /л	0,26±0,02	0,12±0,02 *	0,16±0,02 *
CD25+, • 10 ⁹ /л	0,18±0,02	0,09±0,01 *	0,14±0,02 *

Таблица 4

Корреляция между показателями иммунного статуса и концентрацией ЭПО в плазме у
больных ХПН

Показатели иммунного статуса	Эритропоэтин, мЕД/мл
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л	R= 0,07; p>0,05
Эозинофилы, • 10 ⁹ /л	R= - 0,02; p>0,05
Нейтрофилы палочкоядерные, • 10 ⁹ /л	R= 0,09; p>0,05
Нейтрофилы сегментоядерные, • 10 ⁹ /л	R= 0,07; p>0,05
Нейтрофилы всего, • 10 ⁹ /л	R= 0,04; p>0,05
Лимфоциты, • 10 ⁹ /л	R= 0,37; p<0,05
Моноциты, • 10 ⁹ /л	R= 0,01; p>0,05
Активность фагоцитоза, %	R= 0,01; p>0,05
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	R= - 0,11; p>0,05
Фагоцитарное число, у.е.	R= - 0,07; p>0,05
НСТ-тест спонтанный, активность, %	R= - 0,17; p>0,05

НСТ-тест спонтанный, индекс, у.е.	R= - 0,13; p>0,05
НСТ-тест индуцированный, активность, %	R= - 0,09; p>0,05
НСТ-тест индуцированный, индекс, у.е.	R= - 0,12; p>0,05
Лизосомальная активность, у.е.	R= - 0,01; p>0,05
CD3+, • 10 ⁹ /л	R= - 0,27; p>0,05
CD4+, • 10 ⁹ /л	R= - 0,32; p<0,05
CD8+, • 10 ⁹ /л	R= - 0,34; p<0,05
CD16+, • 10 ⁹ /л	R= - 0,54; p<0,05
CD20+, • 10 ⁹ /л	R= - 0,32; p<0,05
CD25+, • 10 ⁹ /л	R= - 0,16; p>0,05
Ig A, г/л	R= 0,13; p>0,05
Ig M, г/л	R= - 0,11; p>0,05
Ig G, г/л	R= - 0,06; p>0,05

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

Выводы

1. У больных ХПН, находящихся на заместительной гемодиализной терапии, наблюдаются неоднозначные изменения иммунного статуса: активация эффекторов врожденного иммунитета, презентруемая увеличением поглотительной активности и кислородзависимого метаболизма, снижение количества в периферической крови Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов, НК-клеток, активированных лимфоцитов и увеличение уровня иммуноглобулинов классов М и G.
2. В междиализный период концентрация ЭПО в сыворотке у больных ХПН снижается, но остается на уровне, достаточном для коррекции гемической гипоксии повышением уровня эритроцитов и гемоглобина в крови.
3. Установлено, что снижение количества популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови у больных ХПН нарастает по мере снижения концентрации ЭПО в сыворотке.

Список литературы

1. 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.
2. Осиков М.В. Реактивные изменения клеточно-гуморальной системы организма как типовой патологический процесс и его регуляция реактантами острой фазы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2008. – 44 с.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
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. 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.
8. Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А., Козочкин Д.А., Ильиных М.А. Влияние эритропоэтина на функциональную активность тромбоцитов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6; URL: www.science-education.ru/106-7450.
9. Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А., Козочкин Д.А., Ильиных М.А. Эритропоэтин как регулятор экспрессии тромбоцитарных гликопротеинов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1; URL: www.science-education.ru/107-7731
10. 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.

Рецензенты:

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

Волчегорский И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Челябинск.