

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЯ И КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

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

*ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (454092, Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru)*

В статье представлен обзор современных данных о роли дисфункции врожденного иммунитета, прежде всего нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, естественных киллеров, дендритных клеток в прогрессировании хронической почечной недостаточности, развитии инфекционной и воспалительной патологии, сердечно-сосудистых и др. осложнений хронической почечной недостаточности в связи с подавлением апоптоза и гиперергией эффекторов врожденного иммунитета: активацией адгезии, хемотаксиса, поглотительной и киллинговой способности. Критический анализ отечественных и зарубежных источников за последние 5 лет позволил установить, что при хронической почечной недостаточности наблюдаются изменения количественного состава, функциональной активности, межклеточной кооперации клеток врожденного иммунитета, обусловленные сдвигами на эпигеномном, транскриптомном, протеомном уровнях. Патогенетическими факторами дисфункции эффекторов врожденного иммунитета у больных с хронической почечной недостаточностью выступают азотемия, нарушение обмена витамина D, гиперпаратиреоз и сопутствующее нарушение фосфорно-кальциевого обмена, нарушение обмена железа, анемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гемодиализная процедура и др. Для иммунокоррекции при хронической почечной недостаточности может быть использован широкий спектр подходов: противовоспалительные средства из группы гамма-токоферола, докозагексаеновой кислоты, изофлавоноидов, катехинов, препараты на основе холекальциферола, антицитокиновые средства, антиоксиданты, клеточная терапия и модуляция нутритивного статуса. Обнаруженные за последние годы многочисленные плеiotропные эффекты эритропоэтина, а также обнаружение рецепторов для эритропоэтина на иммунокомпетентных клетках являются предпосылкой для изучения иммуотропных эффектов эритропоэтина при хронической почечной недостаточности, когда продукция эндогенного ЭПО критически снижается.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, врожденный иммунитет, патогенез, иммунокоррекция.

## **PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INNATE IMMUNITY CHANGES AND CORRECTION IN CHRONIC RENAL FAILURE**

**Osikov M. V., Telesheva L. F., Ageev Y. I., Cherepanov D. A., 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](mailto:prof.osikov@yandex.ru)*

The article presents an overview of recent data on the role of innate immune dysfunction, primarily of neutrophils, monocytes / macrophages, natural cell killers, dendritic cells in case of chronic renal failure progression, the development of infectious and inflammatory pathology, cardiovascular and other complications of chronic renal failure due to inhibition of apoptosis and hyperergy of innate immunity effectors: activation of adhesion, chemotaxis, as well as the absorptive and killing capacity. Critical analysis of domestic and foreign databases over the past 5 years revealed the changes in the quantitative composition, functional activity, intercellular cooperation of innate immunity cells due to the shifts in the epigenetic, transcriptomic, proteomic levels in patients with chronic renal failure. The azotemia, vitamin D metabolic disorder, hyperparathyroidism and concomitant calcium-phosphorus metabolism disturbance, the iron metabolism disturbance, anemia, the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, the hemodialysis procedure and etc. are the pathogenetic factors of innate immunity effectors dysfunction in patients with chronic renal failure. A wide range of approaches such as anti-inflammatory agents of gamma-tocopherol, docosahexaenoic acid, isoflavones, catechins, preparations on the basis of cholecalciferol, anti-cytokine agents, antioxidants, cell therapy and nutritional status modulation can be used to correct the immunity in case of chronic renal failure. Recently discovered numerous pleiotropic effects of erythropoietin as well as the detection of receptors for erythropoietin on immune competent cells are a prerequisite for the study of immunotropic erythropoietin effects in patients with chronic renal failure, when the production of endogenous EPO is critically reduced.

Keywords: chronic renal failure, innate immunity, pathogenesis, immunotherapy.

В структуре осложнений, причин летальности и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) большое значение имеют неспецифические воспалительные процессы, инфекционные заболевания и поражения сердечно-сосудистой системы. Патогенез сердечно-сосудистой, инфекционной патологии, заболеваний воспалительного генеза при ХПН прямо или косвенно связан с дисфункцией иммунной системы в связи с изменением количественного состава, функциональной активности и кооперации между полиморфно-ядерными лейкоцитами, моноцитами/макрофагами, другими антигенпрезентирующими клетками (1, 3, 15). В частности, активация врожденного звена иммунитета и связанная с ней манифестация локального и системного воспаления способствуют развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (18). **Цель работы** – провести критический обзор сведений, представленных в современной отечественной и зарубежной литературе, о состоянии, механизмах изменения и способах коррекции врожденного иммунитета при ХПН.

**1. Состояние врожденного иммунитета при ХПН.** Большинство исследователей констатируют активацию эффекторов врожденного иммунитета при ХПН. У пациентов с ХПН среди всех субпопуляций моноцитов преобладают CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> – с самым высоким потенциалом генерации провоспалительных цитокинов, что имеет значение в развитии окислительного стресса и системного воспалительного процесса – SIRS (26). У больных с ХПН повышена экспрессия Toll-рецепторов на фагоцитах: TLR-2 и TLR-4, а также повышена продукция провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК) в ответ на активацию липополисахаридом (22). Повышение генерации АФК нейтрофилами у больных с ХПН связано с блокадой супероксиддисмутазы 2 типа (32). Одним из проявлений дисфункции фагоцитов при ХПН является нарушение их прайминга (25).

При ХПН снижается гибель полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) путем апоптоза и создаются предпосылки для длительной циркуляции активированных клеток в крови. Факторами, подавляющими апоптоз ПЯЛ при ХПН, выступают вне- и внутриклеточный ацидоз, легкие цепи свободного иммуноглобулина, ингибиторы Са-АТФазы в цитоплазматической мембране эритроцитов, С5-компонент комплемента, накопление в крови фенилацетата, парааминогиппуровой кислоты и др. Ацидоз при ХПН выступает не только как фактор пролонгации циркуляции нейтрофилов в крови, но и связан с активацией их поглотительной способности и генерации АФК, опосредованной повышением концентрации в цитоплазме Са<sup>2+</sup>. Заместительная терапия оказывает модулирующее влияние на выраженность апоптоза фагоцитов: проапоптогенный потенциал моноцитов более выражен при заместительной терапии гемодиализом, но не амбулаторным перитонеальным

диализом, что может быть связано со снижением внутриклеточного пула тиол-содержащих веществ. Перитонеальный диализ способствует восстановлению апоптоза нейтрофилов.

Патогенез дисфункции фагоцитов у больных ХПН является многофакторным: 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.

У больных ХПН наблюдается изменение метаболизма витамина D<sub>3</sub>, плеiotропные эффекты которого включают модуляцию активности иммуноцитов, регуляцию воспалительного процесса, снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (36). Одним из механизмов дисфункции фагоцитов является повышение содержания внутриклеточного кальция в условиях гиперкальциемии, гиперпаратиреоза и метаболического ацидоза при ХПН. Известно, что при ХПН активация РААС выступает одним из ключевых факторов в прогрессировании ХПН и возникновении осложнений. Моноциты, НК-клетки имеют рецепторы для ангиотензина-1, НК-клетки способны синтезировать ангиотензин-2 и являться его источником в очаге воспаления, где ангиотензин-2 активирует функциональную активность ПЯЛ.

Продемонстрирована роль экзогенного железа в изменении функции фагоцитов: сразу после однократного парентерального введения сахара железа в терапевтической дозе наблюдается обратная зависимость между уровнем ферритина в сыворотке и секрецией моноцитами ИЛ-6, TNF-альфа; через 48 ч наблюдается активация секреторной функции моноцитов (37). В ПЯЛ сахарат железа дозо-зависимо угнетает фагоцитоз Грамположительных (*S. aureus*) и Грамотрицательных (*E.coli*) бактерий, а также активирует апоптоз нейтрофилов (23).

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 (18, 19). Фенилацетат в макрофагах угнетает синтез iNOS в связи с блокадой активации внутриклеточных посредников митогенактивируемой киназы ERK-1/2 и JNK, активирует в ПЯЛ поглотительную способность, генерацию АФК, экспрессию CD11/CD18 и угнетает апоптоз. Динуклеозид полифосфаты повышает спонтанную и индуцированную генерацию АФК фагоцитами периферической крови. Гуанидиновые соединения снижают генерацию АФК нейтрофилами, но повышают их производство моноцитами в связи с поступлением Ca<sup>2+</sup> в цитоплазму через Ca<sup>2+</sup>-каналы мембраны; повышают спонтанную, но ингибируют индуцированную секрецию TNF-альфа моноцитами. Индоксил-сульфат повышает экспрессию E-селектина на эндотелиоцитах и

взаимодействие последних с ПЯЛ, пара-крезил-сульфат активирует спонтанную, но не индуцированную генерацию АФК лейкоцитами. Уровень свободной, несвязанной с белками формы пара-крезил-сульфата является предиктором выживаемости больных с ХПН. Значительное увеличение плазменного уровня метилглиоксаля при ХПН способствует генерации АФК фагоцитами, а также активирует апоптоз этих клеток, вероятно, через повышение концентрации АФК в цитоплазме. Накопление в плазме у больных ХПН ретинолсвязывающих белков (RBP) коррелирует с накоплением креатинина. При изучении эффектов RBP, выделенных из ультрафильтрата пациентов с ХПН, обнаружено их влияние на хемотаксис, окислительный взрыв и апоптоз ПЯЛ. Установлена способность адипокинов (лептин, резистин и др.) угнетать хемотаксис и активацию ПЯЛ. Обнаружены модулирующие эффекты белка Тамма – Хорсфолла в отношении эффекторов врожденного иммунитета: увеличение секреции провоспалительных цитокинов в цельной крови, блокада апоптоза и активация фагоцитарной функции ПЯЛ, в высоких дозах стимуляция, а в низких – подавление хемотаксиса фагоцитов, активация дифференцировки дендритных клеток (ДК) через TLR-4. Уремические токсины неблагоприятно влияют на дифференцировку ДК: снижается количество ДК за счет плазмцитойдной, но не миелоидной субпопуляции, снижается их способность к эндоцитозу и созреванию, секреция TNF-альфа.

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 (2, 31). В связи с этим воспаление при ХПН презентруется, с одной стороны, как главная движущая сила «уремического фенотипа», с другой – как мишень терапевтических мероприятий.

**2. Эпигеномные исследования, анализ генома, транскриптома и протеома эффекторов врожденного иммунитета у больных ХПН.** В последние годы внимание исследователей привлекают эпигеномные изменения при ХПН, т.е. изменения экспрессии генов без изменения последовательности ДНК. Предполагают их связь с влиянием уремических факторов, накапливающихся в крови (глюкозо-модифицированные белки, гомоцистеин, модифицированные липопротеины), окислительным стрессом, дефицитом нутриентов, витаминов, эффектом гемодиализной процедуры (17). Особое значение в возникновении эпигеномных изменений в иммунокомпетентных клетках при ХПН придают гипергомоцистеинемии; прием добавок, содержащих фолиевую кислоту и витамин B12, снижает их выраженность.

Для выяснения патофизиологических механизмов изменения иммунного статуса при ХПН использован транскриптомный анализ экспрессии более 15000 генов в иммунокомпетентных клетках, из них 213 оказались индикаторными для ХПН, у гемодиализных пациентов экспрессия 71 гена повышается, а 142 – снижается по сравнению с додиализной группой больных ХПН (41). Особое функциональное значение имеют пентраксин-3 (РТХ-3), ИЛ-15, HLA-G, высокоселективный рецептор хемокина CX3C (CX3CR1): экспрессия РТХ-3, ИЛ-15, CX3CR1 повышается, HLA-G – снижается.

РТХ-3 – белок из группы реактантов острой фазы, синтезируемый моноцитами/макрофагами, эндотелиоцитами. Анализ его роли в организме позволяет использовать уровень РТХ-3 для оценки «микровоспалительного статуса» (microinflammatory state) у больных ХПН (40). Повышение экспрессии гена ИЛ-15 характерно для гемодиализных пациентов, но не для больных ХПН на консервативной терапии. ИЛ-15 через JAK/STAT сигнальные пути поддерживает жизнеспособность, пролиферацию и активацию NK-клеток (42). Ген HLA-G кодирует трансмембранный белок из группы неосновных компонентов HLA-I класса, в норме синтезируется активированными моноцитами, его экспрессия регулируется на уровне транскриптома, посттранскриптома и через эпигенетические механизмы (метилирование ДНК, деацетилирование гистонов) (27). HLA-G связывает ингибирующие рецепторы, что приводит к подавлению цитолитической активности и пролиферации NK-клеток, созревания дендритных клеток. Снижение экспрессии HLA-G является одним из механизмов активации эффекторов врожденного иммунитета при ХПН.

Уремия при ХПН приводит к посттрансляционным изменениям структуры и, как следствие, функциональной активности белков в составе плазмы крови. Так, глюкозомодифицированные белки плазмы, например, альбумин активируют хемотаксис, секреторную функцию ПЯЛ и моноцитов, в частности продукцию ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Гликозилирование коллагена в составе сосудистой стенки приводит к увеличению адгезии к нему ПЯЛ и рассматривается как один из факторов ослабления антимикробной резистентности. Окислительно-модифицированные белки (ОМБ) у больных ХПН рассматриваются как факторы ауто- и паракриной активации ПЯЛ в крови, замыкая таким образом порочный круг активации фагоцитов при ХПН: уремия  $\rightarrow$  активация ПЯЛ  $\rightarrow$  синтез АФК  $\rightarrow$  образование ОМБ  $\rightarrow$  активация ПЯЛ. Окислительная модификация ЛПНП в сыворотке и образование окислительно-модифицированных форм ЛПНП (oxLDLs) приводит к активации последними моноцитов/макрофагов, хемотаксиса и дегрануляции ПЯЛ, апоптоза Treg. Часть мочевины, накапливающаяся в плазме крови при ХПН, превращается в цианат и запускает процесс карбамоилирования белков. Карбамоилированные белки (КБ) в том числе

обнаружены в цитоплазме и клеточной мембране ПЯЛ, моноцитов, эндотелиоцитов и рассматриваются как один из факторов их дисфункции. КБ повышают экспрессию ICAM-1 на эндотелиоцитах и активируют тем самым адгезию нейтрофилов, снижают активность МПО фагоцитов (21).

Показано, что уровень внеклеточной ДНК в плазме отражает у больных с терминальной стадией ХПН уровень апоптоза лейкоцитов в периферической крови, о чем свидетельствует прямая корреляция с экспрессией аннексина V на мембране и окраска 7-амино-актиномицином D ядер лейкоцитов. Это позволяет предположить, что значительную долю во фракции свободной ДНК плазмы занимает ДНК лейкоцитарного происхождения. Концентрация свободной ДНК в плазме является независимым предиктором смертности у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, и может использоваться для стратификации групп риска среди данной категории больных (39). Пилотные исследования свидетельствуют о прогностической значимости концентрации свободной ДНК в плазме для оценки иммунного статуса. Свободная ДНК обладает иммуностимулирующим действием на моноциты (повышается секреция ИЛ-6 и др. провоспалительных цитокинов), что вносит вклад в эскалацию провоспалительного потенциала крови у больных ХПН (14). С учетом того, что генетические и эпигенетические изменения в свободной ДНК в плазме идентичны изменениям ДНК в клетках, прежде всего лейкоцитов, это открывает новые возможности для использования малоинвазивных, высокоспецифичных и чувствительных методов выявления изменений иммунного статуса в динамике заместительной и иммунокорректирующей терапии у больных ХПН.

**3. Методы коррекции врожденного иммунитета при ХПН.** Заместительная терапия (гемодиализ, перитонеальный диализ) сама по себе является фактором иммунокоррекции, т.к. дисфункция иммунокомпетентных клеток и нарушение регуляции их количественного представительства преимущественно связаны с эффектами уремических токсинов.

Представляют интерес методы противовоспалительной терапии у больных с ХПН (31). Избыточная продукция цитокинов, АФК сопряжена с развитием сердечно-сосудистых осложнений и полиорганной недостаточности, а персистирующий воспалительный процесс рассматривается как катализатор других факторов риска и внезапной коронарной смерти гемодиализных больных (38). Результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического испытания показали противовоспалительный эффект (по регистрации концентрации ИЛ-6, С-РБ, карбонилированного белка) гамма-токоферола и докозагексаеновой кислоты (ДНА), сопряженный с уменьшением сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на гемодиализе. Внимание многих исследователей сосредоточено на соединениях из группы изофлавоноидов, получаемых из соевых бобов, красного клевера и

др. растений (база данных Pubmed ежегодно регистрирует порядка 2000 публикаций по этой проблеме). Механизм противовоспалительного и иммуномодулирующего действия производных изовлавоноидов связан с активацией арилгидрокарбонатного рецептора (AhR) и рецептора активатора пролиферации пероксисом-альфа (PPAR- $\alpha$ ) в моноцитах/макрофагах, дендритных клетках, эндотелиоцитах, что приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов, АФК, оксида азота (II), метаболитов арахидоновой кислоты (29). Синтетическими лигандами AhR являются индометацин, ибупрофен и др. НПВП. Показано положительное влияние изофлавоноидов из соевых продуктов на выраженность SIRS и провоспалительный цитокиновый профиль в крови у больных ХПН. Проблема приобретает особую значимость еще и потому, что больные с ХПН вынуждены полностью или частично ограничивать потребление мясных продуктов, и нутриенты на основе сои могут быть заменителем белковых мясных продуктов.

Катехины, входящие в состав зеленого чая (эпикатехин, эпигаллокатехин, эпикатехин-3-галлат, эпигаллокатехин-3-галлат), при условии постоянного потребления последнего снижают гемодиализ-индуцированную продукцию АФК (гипохлорит, перекись водорода), провоспалительных цитокинов и С-РБ у больных ХПН (16).

Пероральный прием препаратов на основе холекальциферола приводит к снижению выраженности SIRS и иммуномодуляции (оценка С-РБ, цитокинового профиля крови) у больных ХПН, находящихся на гемодиализе (30). Прием холекальциферола увеличивает секрецию нейтрофилами антимикробного пептида кателицидина, что снижает выраженность синдрома инфекционных осложнений.

Полагают, что положительный эффект на иммунный статус у больных на гемодиализе может оказывать антицитокиновая терапия. Пилотные исследования по изучению эффектов антагониста ТНФ- $\alpha$  «Этанерцепта» не подтвердили ожидаемого влияния на уровень маркеров воспаления (20). Необходимо проведение широкомасштабных клинических исследований по изучению эффекта селективных анти-ТНФ- $\alpha$ , анти-ИЛ-1 и анти-ИЛ-6 препаратов.

Представляют интерес данные мета-анализа 10 рандомизированных контролируемых испытаний антиоксидантной терапии (витамин Е, кофермент Q, человеческая рекомбинантная супероксиддисмутаза, метилбардоксолон) у больных с начальной стадией ХПН, терминальной стадией ХПН на додиализном этапе, а также находящихся на гемодиализе. Антиоксидантная терапия не оказывает значимого влияния по сравнению с группой плацебо на смертность больных ХПН от сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной патологии, заболеваний периферических сосудов и др. осложнений, однако зафиксирован гетерогенный эффект в зависимости от стадии ХПН: прием

антиоксидантов у больных с начальной стадией предупреждает развитие терминальной стадии, снижает уровень креатинина в сыворотке, улучшает клиренс креатинина; у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, прием антиоксидантов снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (24).

**4. Иммуотропные эффекты эритропоэтина (ЭПО) при ХПН.** Открытие рецепторов эритропоэтина (EPOR) на клетках неэритроидных тканей, в том числе на фагоцитах, позволило обнаружить новые биологические эффекты ЭПО, система ЭПО-EPOR на ауто- и паракринном уровне рассматривается как звено неспецифической защиты при повреждении, а EPOR на неэритроидных клетках обозначаются как защищающие ткань рецепторы (TPR) (34). Ранее нами успешно продемонстрированы протекторные эффекты ЭПО у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на гемодиализной терапии (4–13).

Показано, что терапия ЭПО при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите снижает выраженность воспалительного процесса в нервной ткани в связи с изменением активности дендритных клеток, снижением продукции провоспалительных цитокинов, повышением синтеза ТФР- $\beta$  (35). Однако ЭПО-терапия за счет блокады образования ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-6 может быть ответственна за инициацию и прогрессирование хронических инфекций, таких как туберкулез.

Обнаружена экспрессия гена EPOR и мРНК EPOR в моноцитах как у здоровых лиц, так и у больных с терминальной ХПН. Экспрессия гена EPOR и количество EPOR изменяется в зависимости от активности клетки и определяется транскрипционным фактором Sp1 (28). Полагают, что одной из мишеней для иммуномодулирующего действия ЭПО являются ДК, экспрессирующие EPOR, взаимодействие которого с ЭПО приводит к экспрессии CD86, CD40, TLR-4. ЭПО повышает чувствительность TLR-4 на ДК к ЛПС бактериальной стенки (33).

Таким образом, в литературе представлены многочисленные сведения о роли дисфункции иммунной системы в прогрессировании ХПН, развитии инфекционной и воспалительной патологии, сердечно-сосудистых и др. осложнений в связи с гиперергией эффекторов врожденного иммунитета. При ХПН зафиксированы изменения клеточного состава, функциональной активности, межклеточной кооперации иммунокомпетентных клеток, обусловленные сдвигами на эпигеномном, транскриптомном, протеомном уровнях. Для иммунокоррекции при ХПН может быть использован широкий спектр подходов: противовоспалительные средства из группы гамма-токоферола, докозагексаеновой кислоты, изофлавоноидов, катехинов, препараты на основе холекальциферола, антицитокиновые средства, антиоксиданты, клеточная терапия и модуляция нутритивного статуса.

Обнаруженные за последние годы многочисленные плейотропные эффекты ЭПО, а также обнаружение рецепторов для ЭПО на иммунокомпетентных клетках являются предпосылкой для изучения иммуностропных эффектов ЭПО при ХПН, когда продукция эндогенного ЭПО критически снижается.

### Список литературы

1. Осиков М. В. Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на состояние клеточного звена гемостаза при экспериментальной почечной недостаточности / М. В. Осиков // Известия Челябинского научного центра УрО РАН. – 2007. – № 1. – С. 146-150.
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. 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.
4. Осиков М. В. Анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе / М. В. Осиков, К. В. Ахматов, Л. В. Кривохижина, В. Ю. Ахматов // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2009. – № 20 (153). – С. 79-82.
5. Осиков М. В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности / Осиков М. В. // 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 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.

9. 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.
10. 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](http://www.science-education.ru/106-7450)
11. Осиков М. В. Роль эритропоэтина в реализации тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови при хронической почечной недостаточности / М. В. Осиков, Т. А. Григорьев, А. А. Федосов // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 10-2. – С. 285-289.
12. 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](http://www.science-education.ru/107-7731)
13. 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.
14. Atamaniuk J. Apoptotic cell-free DNA promotes inflammation in haemodialysis patients / J. Atamaniuk, C. Kopecky, S. Skoupy et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27(3). – P. 902-905.
15. Betjes M. G. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease / M. G. Betjes // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 255-265.
16. Chacko S. M. Beneficial effects of green tea: a literature review / S. M. Chacko, P. T. Thambi, R. Kuttan et al. // *Chin. Med.* – 2010. – Vol. 5. – P. 13.
17. Chmielewski M. The role of epigenetics in kidney diseases / M. Chmielewski, B. Lindholm, P. Stenvinkel, J.T. Ekstrom // *Prilozi.* – 2011. – Vol. 32. – P. 45-54.
18. Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia-An Update / G. Cohen, W. H. Hörl // *Toxins (Basel)*. – 2012. – Vol. 24, № 4(11). – P. 962-90.
19. Cohen G. The uraemic toxin phenylacetic acid contributes to inflammation by priming polymorphonuclear leucocytes / G. Cohen, J. Raupachova, W. H. Hörl // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28(2). – P. 421-429.
20. Don, B. R. The effect of etanercept on suppression of the systemic inflammatory response in chronic hemodialysis patients / B. R. Don, K. Kim, J. Li et al. // *Clin. Nephrol.* – 2010. – Vol. 73. – P. 431–438.
21. El-Gamal D. Cyanate is a novel inducer of endothelial icam-1 expression / D. El-Gamal, M. Holzer, M. Gauster et al. // *Antioxid Redox Signal.* – 2012. – Vol. 16(2). – P. 129-37.

22. Gollapudi P. Leukocyte toll-like receptor expression in end-stage kidney disease / P. Gollapudi, J. W. Yoon, S. Gollapudi, M. V. Pahl et al. // *Am. J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 247-254.
23. Ichii H. Iron sucrose impairs phagocytic function and promotes apoptosis in polymorphonuclear leukocytes / H. Ichii, Y. Masuda, T. Hassanzadeh et al. // *Am. J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 36(1). – P. 50-57.
24. Jun M. Antioxidants for chronic kidney disease / M. Jun, V. Venkataraman, M. Razavian et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 10. – doi: 10.1002/14651858.
25. Kim H. W. Primed monocytes: putative culprits of chronic low-grade inflammation and impaired innate immune responses in patients on hemodialysis / H. W. Kim, Y. S. Woo, H. N. Yang et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2011. – Vol. 15(2). – P. 258-63.
26. Laudański K. Aberrant function and differentiation of monocytes in end stage renal disease / K. Laudański, Z. Nowak // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* – 2012. – Vol. 60 (6). – P. 453-459.
27. Lesport E. Inhibition of human gamma delta T-cell antitumoral activity through HLA-G: implications for immunotherapy of cancer / E. Lesport, J. Baudhuin, S. Sousa // *Cell Mol. Life Sci.* – 2011. – Vol. 6. – P. 3385–3399.
28. 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-Slizień, E. Bryl et al. // *Artif. Organs.* – 2010. – Vol. 34(8). – P. 654-62.
29. Medjakovic S. Potential health-modulating effects of isoflavones and metabolites via activation of PPAR and AhR / S. Medjakovic, M. Mueller, A. Jungbauer // *Nutrients.* – 2010. – Vol. 2(3). – P. 241-79.
30. Melamed M. L. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease / M. L. Melamed, R. I. Thadhani // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7(2). – P. 358-365.
31. Miyamoto T. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease / T. Miyamoto, J. J. Carrero, P. Stenvinkel // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2011. – Vol. 20(6). – P. 662-668.
32. Olsson J. Expression of neutrophil SOD2 is reduced after lipopolysaccharide stimulation: a potential cause of neutrophil dysfunction in chronic kidney disease / J. Olsson, T. A. Jacobson, J. M. Paulsson et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26(7). – P. 2195-2201.
33. Rocchetta F. Erythropoietin enhances immunostimulatory properties of immature dendritic cells / F. Rocchetta, S. Solini, M. Mister, C. Mele et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2011. – Vol. 165. – P. 202-210.
34. Sanchis-Gomar F. Erythropoietin receptor (EpoR) agonism is used to treat a wide range of disease / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, G. Lippi // *Mol. Med.* – 2013. – Vol. 19. – P. 62-64.

35. Shin, T. Erythropoietin and autoimmune neuroinflammation: lessons from experimental autoimmune encephalomyelitis and experimental autoimmune neuritis / T. Shin, M. Ahn, C. Moon, S. Kim // *Anat. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 45(4). – P. 215-220.
36. Shroff R. Can vitamin D slow down the progression of chronic kidney disease? / R. Shroff, M. Wan, L. Rees // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27 (12). – P. 2167-2173.
37. Sonnweber T. Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients / T. Sonnweber, I. Theurl, M. Seifert et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26(3). – P. 977-987.
38. Stenvinkel P. Inflammation as a target for improving health in chronic kidney disease / P. Stenvinkel // *F1000 Med. Rep.* – 2010. – Vol. 2. – P. 88.
39. Tovbin D. Circulating cell-free DNA in hemodialysis patients predicts mortality / D. Tovbin, V. Novack, M. P. Wiessman et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27(10). – P. 3929-3935.
40. Yamamoto T. Changes in circulating biomarkers during a single hemodialysis session / T. Yamamoto, M. M. Nascimento, S. Y. Hayashi // *Hemodial. Int.* – 2013. – Vol. 1. – P. 59-66.
41. Zaza G. A specific immune transcriptomic profile discriminates chronic kidney disease patients in predialysis from hemodialyzed patients / G. Zaza, S. Granata, F. Rascio et al. // *BMC Med. Genomics.* – 2013. – Vol. 6. – P. 17.
42. Zhao Y. M. Two-compartment model of NK cell proliferation: insights from population response to IL-15 stimulation / Y.M. Zhao, A.R. French // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188 (7). – P. 2981-2990.

**Рецензенты:**

Волчегорский И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии 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.