

РОЛЬ ЭРГОФЕРОНА В КОРРЕКЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Осиков М.В., Казмирчук А.В., Телешева Л.Ф., Бычковских В.А.

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

Восприимчивость к инфекции, тяжесть течения калькулезного пиелонефрита зависят от эффективности работы механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, регуляции иммунных реакций. Цель работы – исследовать влияние препарата «Эргоферон» на показатели иммунного статуса у больных с хроническим вторичным пиелонефритом (ХВП) на фоне мочекаменной болезни (МКБ). У больных с ХВП на фоне МКБ до комбинированного лечения развивается нейтрофильный лейкоцитоз, активируется поглотительная, лизосомальная активность, снижается НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов в крови, повышается количество в крови HLA-DR+ лимфоцитов, повышается концентрация в крови ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ , иммуноглобулинов М и G. Наиболее выраженный иммуномодулирующий эффект препарата Эргоферон наблюдается у больных с активной фазой воспаления ХВП на фоне МКБ. Включение Эргоферона в состав комбинированной терапии приводит к снижению выраженности нейтрофильного лейкоцитоза, восстановлению поглотительной способности, прогрессивному снижению НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов в крови, снижению концентрации в сыворотке ИЛ-8, ИФН- γ , повышению концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, Ig M.

Ключевые слова: вторичный хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, иммунный статус, эргоферон.

THE ERGOFERON ROTE IN THE IMMUNE STATUS CHANGE CORRECTION IN THE PATIENTS WITH CHRONIC CATCULOUS PYELONEPHRITIS

Osikov M.V., Kazmirchuk A.V., Telesheva L.F., Bychkovskikh V.A.

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

Susceptibility to infections, severity of calculous pyelonephritis depend on the innate and adaptive mechanisms effectiveness and on immune responses. The study was aimed to investigate the drug "Ergoferon" effect on the immune status indices in patients with chronic secondary pyelonephritis (CSP) on the background of urolithiasis. Before the combined treatment the patients with CSP of the background of urolithiasis demonstrate the development of neutrophile leukocytosis, the activation of absorption, lysosomal activity, the decrease of NBT-reducing ability of neutrophiles in blood, increase of HLA-DR lymphocytes in blood, the increase of IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IFN- γ , immunoglobulins M and G concentration. The most pronounced immunomodulating effect of Ergoferon is marked in patients with active inflammatory phase of CSP on the background of urolithiasis. The use of ergoferon in the combined therapy leads to the reduction of neutrophiles leukocytosis severity, restoration of absorbency, progressive reduction of NBT-reducing activity in blood, lower concentrations of IL-8, IFN- γ in serum, increase of IL-2, IL-4, Ig M concentration.

Keywords: secondary chronic pyelonephritis, urolithiasis, immune status, ergoferon.

Мочекаменная болезнь (МКБ) – одно из самых распространенных заболеваний мочевыделительной системы наряду с инфекционными поражениями и заболеваниями предстательной железы. По данным эпидемиологических исследований, до 10 % населения развитых стран поражены МКБ [9]. МКБ сопряжена с развитием различных осложнений: острой и хронической почечной недостаточностью, хроническим повреждением и воспалением почечной ткани, инфекциями мочевыводящих путей, в том числе с высоким риском развития хронического вторичного пиелонефрита (ХВП), который значительно превышает общепопуляционный [10]. Обструктивный пиелонефрит может привести к

ургентным ситуациям: урологическому сепсису, септическому шоку, ДВС-синдрому [8]. В то же время восприимчивость к инфекции, тяжесть течения калькулезного пиелонефрита при одинаковых условиях (возраст, пол, основное заболевание, сопутствующая патология и др.) зависит от эффективности работы механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, регуляции иммунных реакций. Ранее авторами в клинических и в экспериментальных условиях продемонстрирована роль иммунных факторов в патогенезе поражений почек и обосновано применение веществ с иммуностропным действием [2-7]. Среди последних определенный интерес вызывает Эргоферон – комбинированный препарат, созданный на основе релиз-активных антител к интерферону- γ , CD4-корцептору и гистамину, обеспечивающий воздействие на различные звенья врожденного и адаптивного иммунитета и показавший свою эффективность, прежде всего, при респираторно-вирусных инфекциях [1]. **Цель работы** – исследовать влияние «Эргоферона» на показатели иммунного статуса у больных с ХВП на фоне МКБ.

Материалы и методы исследования. Проведено краткосрочное проспективное, рандомизированное исследование влияния «Эргоферона» на иммунный статус у больных ХВП на фоне МКБ в комплексе стандартной консервативной терапии и оперативного лечения. В соответствии с критериями включения и исключения отобрано 85 больных ХВП на фоне МКБ, проходивших лечение в НУЗ Дорожная Клиническая Больница на ст. Челябинск, в ГБУЗ Областная Клиническая Больница № 3 г. Челябинска. Группа 1 представлена 20 клинически здоровыми людьми, сопоставимыми по возрасту, полу, месту проживания с основными группами. Группа 2 (n=60) – больные с ХВП на фоне МКБ до лечения, группа 3 (n=60) – после комбинированного консервативного (антибактериальная, инфузионная, дезинтоксикационная и гемостатическая терапия) и оперативного лечения. Группа 4 (n=25) - больные с ХВП на фоне МКБ, которые дополнительно применяли препарат «Эргоферон» (ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», Москва) в первые сутки перед планируемым хирургическим вмешательством в дозе 4 таблетки в сутки, со вторых суток после операции по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 7 суток. Иммунный статус исследовали в первые сутки после установления диагноза (группа 2) и на 7 сутки после комбинированного лечения (группы 3 и 4). Рандомизацию больных с ХВП на фоне МКБ осуществляли в зависимости от активности воспалительного процесса при ХВП – активная и латентная фазы. Количество лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарную формулу определяли общепринятыми методами. Поглотительную способность нейтрофилов исследовали с частицами монодисперсного полистирольного латекса, кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов – в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте по методу Маянского А.Н., Виксмана М.Е., лизосомальную активность нейтрофилов – по методу

Фрейдлин И.С. Популяционный спектр лимфоцитов крови определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител серии ICO (НИИ «Препарат», Н. Новгород). Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ , Ig M, Ig G в сыворотке определяли на иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» (Италия) с применением тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica v. 10.0 for Windows».

Таблица 1

Влияние Эргоферона на показатели иммунного статуса у больных хроническим калькулезным пиелонефритом (M \pm m)

Показатели	Группа 1 Контроль (n=20)	Группа 2 До лечения (n=60)	Группа 3 Стандартное лечение (n=60)	Группа 4 + Эргоферон (n=25)
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	5,63 \pm 0,33	7,43 \pm 0,30 *	8,15 \pm 0,49 *	8,78 \pm 0,61*
ПЯН, $\cdot 10^9$ /л	0,12 \pm 0,02	0,28 \pm 0,04 *	0,29 \pm 0,05 *	0,33 \pm 0,08 *
СЯН, $\cdot 10^9$ /л	3,21 \pm 0,17	5,09 \pm 0,23 *	5,67 \pm 0,39 *	6,29 \pm 0,48 *
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$ /л	3,45 \pm 0,28	5,32 \pm 0,69 *	6,01 \pm 0,39 *	6,70 \pm 0,48 *
Лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	1,37 \pm 0,12	1,22 \pm 0,09	1,29 \pm 0,12	1,20 \pm 0,11
АФ, %	38,25 \pm 3,61	48,19 \pm 1,48 *	47,19 \pm 2,44 *	46,88 \pm 3,17
ИФ, у.е.	1,16 \pm 0,12	1,64 \pm 0,09 *	1,59 \pm 0,12 *	1,57 \pm 0,17 *
СНСТТ, акт-ть, %	27,50 \pm 3,86	20,38 \pm 1,59 *	18,42 \pm 1,92 *	17,69 \pm 1,79 *
СНСТТ, индекс, у.е.	0,39 \pm 0,06	0,31 \pm 0,03 *	0,29 \pm 0,04 *	0,26 \pm 0,03 *
ИНСТТ, акт-ть, %	39,45 \pm 5,15	34,55 \pm 1,76	39,16 \pm 2,75	37,00 \pm 2,99
ИНСТТ, индекс, у.е.	0,50 \pm 0,07	0,52 \pm 0,03	0,67 \pm 0,09	0,55 \pm 0,06
ЛАН, у.е.	195,75 \pm 17,63	297,06 \pm 7,57 *	302,17 \pm 9,29 *	297,38 \pm 11,51 *
ИЛ-1 β , пг/мл	10,52 \pm 1,49	101,38 \pm 31,63 *	97,53 \pm 29,24 *	110,33 \pm 42,82 *
ИЛ-2, пг/мл	5,67 \pm 1,63	19,79 \pm 10,55 *	33,96 \pm 23,59 *	60,37 \pm 42,82 *#
ИЛ-4, пг/мл	2,09 \pm 0,70	12,00 \pm 2,50 *	11,06 \pm 2,25 *	10,24 \pm 3,01*
ИЛ-8, пг/мл	30,33 \pm 5,49	326,22 \pm 80,69 *	300,28 \pm 71,35 *	312,71 \pm 87,79 *
ИФН- γ , пг/мл	38,19 \pm 8,13	210,62 \pm 105,75 *	218,31 \pm 130,47 *	271,41 \pm 199,54 *
CD3+, $\cdot 10^9$ /л	1,47 \pm 0,11	1,52 \pm 0,07	1,54 \pm 0,10	1,56 \pm 0,15
CD4+, $\cdot 10^9$ /л	0,88 \pm 0,08	0,90 \pm 0,05	0,93 \pm 0,06	0,99 \pm 0,09
CD8+, $\cdot 10^9$ /л	0,53 \pm 0,05	0,53 \pm 0,04	0,53 \pm 0,06	0,49 \pm 0,08
CD16+, $\cdot 10^9$ /л	0,27 \pm 0,04	0,300 \pm 0,003	0,32 \pm 0,04	0,32 \pm 0,06
CD20+, $\cdot 10^9$ /л	0,25 \pm 0,03	0,22 \pm 0,02	0,22 \pm 0,02	0,25 \pm 0,03
CD25+, $\cdot 10^9$ /л	0,050 \pm 0,008	0,050 \pm 0,005	0,070 \pm 0,007	0,073 \pm 0,10

HLA-DR+, • 10 ⁹ /л	0,020±0,003	0,050±0,006 *	0,050±0,007 *	0,042±0,09 *
IgM, г/л	1,17±0,11	1,81±0,13 *	1,42±0,06 &	1,47±0,07&
IgG, г/л	7,43±0,59	11,82±0,45 *	9,58±0,32 * &	9,17±0,56&

Примечание. Здесь и далее * – значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1, & - с группой 2, # - с группой 3 по критериям Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса. ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы, СЯН – сегментоядерные нейтрофилы, АФ – активность фагоцитоза, ИФ – интенсивность фагоцитоза, СНСТТ – спонтанный НСТ-тест, ИНСТТ – индуцированный НСТ-тест, ЛАН – лизосомальная активность нейтрофилов.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты оценки иммунного статуса у больных ХВП на фоне МКБ до комбинированного консервативного и оперативного лечения представлены в табл. 1. Как видно, развивается нейтрофильный лейкоцитоз за счет увеличения количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови изменяется неоднозначно: с одной стороны, увеличивается активность и интенсивность фагоцитоза, лизосомальная активность, с другой – снижается активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста. Последний факт может свидетельствовать об истощении систем генерации активных форм кислорода, в частности активности НАДФН-оксидазного комплекса. При оценке популяционного спектра лимфоцитов в периферической крови обнаружено увеличение представительства клеток с маркерами поздней активации HLA-DR+, что отражает наличие хронического воспалительного процесса в организме. Кроме того, о рецидиве хронической инфекции свидетельствует возрастание концентрации в крови иммуноглобулинов классов М и G. Отметим, что концентрация в крови как лимфоцитов с фенотипом HLA-DR+, так и иммуноглобулинов М и G не выходит за границы референсных значений для взрослых лиц. В крови повышается концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ . Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФН- γ отражает активацию эффекторов врожденного иммунитета, концентрации ИЛ-2 – стимуляцию Th1-зависимого иммунного ответа, концентрации ИЛ-4 – стимуляцию Th2-зависимого иммунного ответа и противовоспалительных эффектах. После комбинированного лечения больных с ХВП на фоне МКБ не обнаружено статистически значимых изменений количественного состава лейкоцитов в крови, функциональной активности нейтрофилов, содержания популяций лимфоцитов и концентрации цитокинов в крови. Заслуживает внимания факт восстановления концентрации иммуноглобулинов М и снижения концентрации иммуноглобулинов G в крови.

Применение «Эргоферона» у больных с ХВП на фоне МКБ приводит к увеличению концентрации в сыворотке ИЛ-2, другие показатели иммунного статуса статистически значимо не изменяются. Сохраняется нейтрофильный лейкоцитоз, активация поглотительной

способности, лизосомальной активности, снижение НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов в крови, увеличение концентрации в сыворотке ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ , и концентрации в крови HLA-DR+.

Таблица 2

Влияние Эргоферона на показатели иммунного статуса у больных с активной фазой хронического калькулезного пиелонефрита (M \pm m)

Показатели	Группа 1 Контроль (n=20)	Группа 2 До лечения (n=15)	Группа 3 Стандартное лечение (n=15)	Группа 4 + Эргоферон (n=9)
Лейкоциты, $\bullet 10^9$ /л	5,63 \pm 0,33	10,13 \pm 0,47 *	9,77 \pm 1,00 *	7,90 \pm 0,54 * & #
ПЯН, $\bullet 10^9$ /л	0,12 \pm 0,02	0,51 \pm 0,09 *	0,32 \pm 0,11 * &	0,27 \pm 0,21 &
СЯН, $\bullet 10^9$ /л	3,21 \pm 0,17	6,81 \pm 0,49 *	6,88 \pm 0,69 *	5,79 \pm 0,84 *
Нейтрофилы, $\bullet 10^9$ /л	3,45 \pm 0,28	7,16 \pm 0,49 *	7,19 \pm 0,70 *	6,03 \pm 0,89 *
Лимфоциты, $\bullet 10^9$ /л	1,37 \pm 0,12	1,73 \pm 0,21	1,38 \pm 0,29	1,20 \pm 0,23
АФ, %	38,25 \pm 3,61	48,27 \pm 3,48 *	44,11 \pm 5,49	37,25 \pm 2,78 & #
ИФ, у.е.	1,16 \pm 0,12	1,62 \pm 0,20 *	1,55 \pm 0,25 *	1,02 \pm 0,12 & #
СНСТТ, акт-ть, %	27,50 \pm 3,86	19,93 \pm 3,03 *	16,44 \pm 3,12 *	13,25 \pm 1,31* &
СНСТТ, индекс, у.е.	0,39 \pm 0,06	0,31 \pm 0,06 *	0,33 \pm 0,08	0,18 \pm 0,03 * & #
ИНСТТ, акт-ть, %	39,45 \pm 5,15	34,47 \pm 3,53	39,22 \pm 5,59	29,38 \pm 2,35 * & #
ИНСТТ, индекс, у.е.	0,50 \pm 0,07	0,55 \pm 0,05	0,63 \pm 0,29	0,40 \pm 0,04 & #
ЛАН, у.е.	195,75 \pm 17,63	262,77 \pm 7,97 *	287,25 \pm 24,69 *	289,60 \pm 30,95 *
ИЛ-1 β , пг/мл	10,52 \pm 1,49	73,49 \pm 40,03 *	62,44 \pm 28,25 *	75,35 \pm 3,04 *
ИЛ-2, пг/мл	5,67 \pm 1,63	7,97 \pm 1,44	6,82 \pm 1,31	31,10 \pm 14,25 * & #
ИЛ-4, пг/мл	2,09 \pm 0,70	10,43 \pm 2,47 *	10,54 \pm 3,01 *	14,09 \pm 3,49 * & #
ИЛ-8, пг/мл	30,33 \pm 5,49	284 \pm 44 \pm 135,48 *	157,00 \pm 32,50 *	93,86 \pm 29,83 * & #
ИФН- γ , пг/мл	38,19 \pm 8,13	96,96 \pm 49,54 *	116,77 \pm 57,25 *	45,14 \pm 31,00 & #
CD3+, $\bullet 10^9$ /л	1,47 \pm 0,11	1,62 \pm 0,12	1,45 \pm 0,09	1,75 \pm 0,43
CD4+, $\bullet 10^9$ /л	0,88 \pm 0,08	0,93 \pm 0,06	0,85 \pm 0,07	1,05 \pm 0,23
CD8+, $\bullet 10^9$ /л	0,53 \pm 0,05	0,59 \pm 0,09	0,49 \pm 0,06	0,57 \pm 0,25
CD16+, $\bullet 10^9$ /л	0,27 \pm 0,04	0,26 \pm 0,05	0,26 \pm 0,08	0,31 \pm 0,08
CD20+, $\bullet 10^9$ /л	0,25 \pm 0,03	0,21 \pm 0,03	0,17 \pm 0,03	0,29 \pm 0,07
CD25+, $\bullet 10^9$ /л	0,050 \pm 0,008	0,073 \pm 0,013	0,069 \pm 0,012	0,089 \pm 0,023
HLA-DR+, $\bullet 10^9$ /л	0,020 \pm 0,003	0,063 \pm 0,016 *	0,053 \pm 0,006 *	0,060 \pm 0,026 *
IgM, г/л	1,17 \pm 0,11	1,66 \pm 0,26 *	1,35 \pm 0,13	2,28 \pm 0,46 * & #
IgG, г/л	7,43 \pm 0,59	10,61 \pm 0,62 *	8,90 \pm 0,63	10,48 \pm 1,09

Рандомизация больных с ХВП на фоне МКБ в зависимости от активности воспалительного процесса позволила выявить у больных с активной фазой воспаления более выраженный лейкоцитоз с увеличением палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (табл. 2). Как и в общей группе больных наблюдается увеличение активности и интенсивности фагоцитоза, лизосомальной активности и снижение НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов в крови, увеличение количества в крови HLA-DR+ лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов М и G. Изменения цитокинового профиля в крови включают повышение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ . Концентрация ИЛ-2 не отличается от значений в контрольной группе. Стандартная комбинированная терапия (консервативная и оперативная) у больных с активной фазой воспаления ХВП на фоне МКБ приводит к снижению количества палочкоядерных нейтрофилов в крови, восстановлению концентрации в сыворотке иммуноглобулинов М и G.

Применение препарата «Эргоферон» в составе комбинированной терапии больных с активной фазой воспаления ХВП на фоне МКБ приводит к выраженным изменениям иммунного статуса. Прежде всего, снижается общее количество лейкоцитов в крови за счет палочкоядерных нейтрофилов. Снижается активность и интенсивность фагоцитоза, прогрессирует снижение показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Снижается концентрация в сыворотке провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИФН- γ и одновременно повышается концентрация ИЛ-2 и ИЛ-4. Кроме этого, повышается концентрация Ig M в сыворотке. Полученные результаты позволяют рассматривать Эргоферон в качестве препарата иммуномодулирующего действия при активной фазе воспаления в условиях ХВП на фоне МКБ, т. е. при выраженных сдвигах иммунного статуса. В частности, снижение представительства в крови и функциональной активности фагоцитов, снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИФН- γ может рассматриваться как фактор ограничения вторичной альтерации в очаге повреждения. Повышение концентрации в сыворотке иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-4, а также Ig M являются отражением активации Th1-зависимого и Th2-зависимого иммунного ответа, направленных на элиминацию этиологического фактора и стимуляцию репаративных процессов в очаге.

Выводы

1. У больных с ХВП на фоне МКБ до комбинированного лечения развивается лейкоцитоз за счет увеличения количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, активируется поглотительная, лизосомальная активность, снижается НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов в крови, повышается представительство в крови лимфоцитов с маркером

поздней активации (HLA-DR+), повышается концентрация в крови ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ , иммуноглобулинов М и G.

2. Применение препарата «Эргоферон» в общей группе больных с ХВП на фоне МКБ не приводит к значимым изменениям иммунного статуса за исключением повышения концентрации ИЛ-2.

3. У больных с активной фазой воспаления ХВП на фоне МКБ наблюдается более выраженный нейтрофильный лейкоцитоз, наряду с активацией поглотительной, лизосомальной активности, снижением НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов в крови, повышением количества HLA-DR+ в крови, концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ , Ig M, IgG не отмечено изменения концентрации ИЛ-2 в крови.

4. Применение препарата «Эргоферон» у больных с активной фазой воспаления ХВП на фоне МКБ приводит к снижению выраженности нейтрофильного лейкоцитоза, восстановлению поглотительной способности, прогрессивному снижению НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов в крови, снижению концентрации в сыворотке ИЛ-8, ИФН- γ , повышению концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, Ig M.

Список литературы

1. Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я. и др. Эргоферон и осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – № 7-8. – С. 23-30.
2. Бычковских В.А. Цитокиновый статус больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде при использовании в комплексной терапии иммуномодулятора Бестим // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т.10. – № 1. – С.60-63.
3. Бычковских В.А. Оценка уровня цитокинов в сыворотке крови больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 3. – С.42-45.
4. Осиков М.В. Патолофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2010. – № 19 (195). – С. 110-116.
5. Осиков М.В., Ахматов К.В., Федосов А.А. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью,

находящихся на гемодиализе // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 7-1. – С.140-145.

6. Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А. Роль эритропоэтина в реализации тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови при хронической почечной недостаточности // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 10-2. – С. 285-289.

7. Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И., Черепанов Д.А., Федосов А.А. Патофизиологические аспекты изменения и коррекции врожденного иммунитета при хронической почечной недостаточности // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9998> (дата обращения: 05.05.2016).

8. Marien T., Miller N.L. Treatment of the Infected Stone // *Urol. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 42 (4). – P. 459-72.

9. Scales C.D. Jr., Smith A.C., Hanley J.M. et al. Prevalence of kidney stones in the United States // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 62 (1). – P. 160-165.

10. Tang X., Lieske J. C. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2014. – Vol. 23 (4). – P. 385–390.