

ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ АЗОТЕМИИ И ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, Ю.И. Агеев

Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

Продемонстрированы антиоксидантный и эфферентный эффекты эритропоэтина (ЭПО) при хронической почечной недостаточности (ХПН). Клинический фрагмент выполнен на 62 больных ХПН, находящихся на программном гемодиализе, экспериментальный – на 45 нелинейных крысах-самцах. У больных ХПН отмечено увеличение в плазме концентрации креатинина, мочевины, веществ низкой и средней молекулярной массы, активизация процессов свободнорадикального окисления. Процедура гемодиализа не оказывает значимого влияния на уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность ферментов антиокислительной защиты. Применение ЭПО при ХПН приводит к снижению выраженности уремической интоксикации и окислительного напряжения.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, эритропоэтин, интоксикация, перекисное окисление липидов, липидпероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза.

Уремическая интоксикация и оксидативный стресс являются непереносимыми лабораторными атрибутами хронической почечной недостаточности (ХПН), определяющими клинико-инструментальные проявления и осложнения этого синдрома [7, 8, 12]. В качестве универсальных механизмов данных процессов рассматривают повышение активности прооксидантных и/или снижение активности антиоксидантных систем, преимущественно в плазме и клетках крови, а также ретенционный механизм развития эндогенной интоксикации. Сведения о влиянии процедуры гемодиализа на состояние процессов свободнорадикального окисления (СРО) противоречивы: ряд исследователей связывают активацию СРО с наличием азотемии при ХПН, другие считают, что процедура гемодиализа усиливает оксидативный стресс, присутствующий при уремии, а некоторые приводят сведения о снижении уровня метаболитов СРО в плазме после гемодиализа [14, 18, 22]. Малочисленны и неоднозначны сведения о связи компонентов про- и антиоксидантных систем с выраженностью азотемии при ХПН. В последние годы наблюдается интерес исследователей к плейотропным эффектам эритропоэтина (ЭПО) у больных ХПН, многие из которых могут быть обусловлены его влиянием на выраженность окислительных процессов и уремической интоксикации [4, 9, 17, 19]. Вышесказанное определило **цель исследования** – в клинических и экспериментальных условиях показать при ХПН взаимосвязь процессов

СРО и выраженности азотемии и установить роль ЭПО в их коррекции.

Материалы и методы исследования. Клинический фрагмент выполнен на 62 больных ХПН, находящихся в отделении диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» и получающих терапию на аппаратах «Искусственная почка» 4008S/BIBAG фирмы «Fresenius» (Германия) 3 раза в неделю в течение 4 ч, Kt/V $1,24 \pm 0,01$ мл/мин. Все больные ХПН были разделены на 4 основные группы: группа 2 – больные, не принимающие ЭПО до процедуры гемодиализа (n = 24); группа 3 – больные, не принимающие ЭПО после процедуры гемодиализа (n = 24); группа 4 – больные, принимающие ЭПО до процедуры гемодиализа (n = 38); группа 5 – больные, принимающие ЭПО после процедуры гемодиализа (n = 38). Больные 4-й и 5-й групп получали ЭПО в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпоэтин бэта, «Roche», Швейцария) 2 раза в неделю внутривенно в дозе 2000–4000 МЕ в течение 2 месяцев. Суммарная доза введенного ЭПО составила около 50000 МЕ. Контрольная группа (группа 1, n = 25) представлена клинически здоровыми добровольцами – донорами областной станции переливания крови г. Челябинска.

Экспериментальный фрагмент работы выполнен на 45 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–220 г. Модель ХПН у крыс создавали путем двухэтапной оперативной резекции 5/6 почечной ткани [13, 20]. ЭПО вводили внутривенно, начиная с 21-го дня, ежедневно в дозе 100 МЕ/кг

Таблица 1

Влияние ЭПО на содержание продуктов перекисного окисления липидов в гептановой фракции плазмы у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 здоровые (n = 25)	Группа 2 ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3 ХПН после диализа (n = 24)	Группа 4 ХПН + ЭПО до диализа (n = 38)	Группа 5 ХПН + ЭПО после диализа (n = 38)
E ₂₂₀ , у.е./мл	1,72 ± 0,17	1,98 ± 0,17	1,95 ± 0,19	1,82 ± 0,19	2,31 ± 0,23
E ₂₃₂ , у.е./мл	1,03 ± 0,08	1,94 ± 0,15*	1,77 ± 0,14*	1,34 ± 0,15#	1,66 ± 0,18
E ₂₇₈ , у.е./мл	0,19 ± 0,02	0,44 ± 0,06*	0,49 ± 0,05*	0,27 ± 0,03#	0,28 ± 0,04^
E ₄₀₀ , у.е./мл	0,16 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,19 ± 0,01	0,14 ± 0,02#	0,11 ± 0,01^
E ₂₃₂ / E ₂₂₀	0,64 ± 0,02	1,10 ± 0,13*	1,34 ± 0,25*	0,72 ± 0,04#	0,69 ± 0,03^
E ₂₇₈ / E ₂₂₀	0,11 ± 0,01	0,24 ± 0,03*	0,29 ± 0,04*	0,18 ± 0,03	0,16 ± 0,03^
E ₄₀₀ / E ₂₂₀	0,11 ± 0,01	0,14 ± 0,02*	0,15 ± 0,03	0,08 ± 0,01#	0,15 ± 0,04

* – статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении с группой 1; # – с группой 2; ^ – с группой 3.

Таблица 2

Влияние ЭПО на содержание продуктов перекисного окисления липидов в изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 здоровые (n = 25)	Группа 2 ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3 ХПН после диализа (n = 24)	Группа 4 ХПН + ЭПО до диализа (n = 38)	Группа 5 ХПН + ЭПО после диализа (n = 38)
E ₂₂₀ , у.е./мл	4,82 ± 0,59	9,68 ± 0,86*	8,79 ± 1,10*	11,41 ± 0,83*	8,10 ± 0,71*
E ₂₃₂ , у.е./мл	2,39 ± 0,30	7,08 ± 0,49*	6,02 ± 0,65*	6,22 ± 0,39*	5,66 ± 0,41*
E ₂₇₈ , у.е./мл	1,42 ± 0,11	2,94 ± 0,15*	2,37 ± 0,30* #	1,40 ± 0,07* #	0,77 ± 0,05* &
E ₄₀₀ , у.е./мл	0,26 ± 0,03	0,27 ± 0,04	0,30 ± 0,04	0,21 ± 0,03#	0,18 ± 0,03 ^
E ₂₃₂ / E ₂₂₀	0,51 ± 0,02	0,78 ± 0,09*	0,75 ± 0,07*	0,60 ± 0,04#	0,78 ± 0,09*
E ₂₇₈ / E ₂₂₀	0,30 ± 0,01	0,35 ± 0,03*	0,39 ± 0,07*	0,27 ± 0,01#	0,37 ± 0,05
E ₄₀₀ / E ₂₂₀	0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01*	0,06 ± 0,01*	0,02 ± 0,01* #	0,02 ± 0,01* ^

* – статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении с группой 1; # – с группой 2; ^ – с группой 3; & – с группой 4.

массы в течение 9 дней, суммарная доза 900 МЕ/кг. Контрольной группе ложнопериорированных животных вводили эквивалентное количество стерильного физиологического раствора. Исследования проводили на 30 сутки.

Концентрацию мочевины, мочевой кислоты и креатинина в плазме определяли на аппарате «Roki-6T» (Россия, Санкт-Петербург) с использованием реактивов фирмы «Human» (Германия), веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) – на спектрофотометре «СС-104» (Россия) [5]. Уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме определяли спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [1]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.) – E₂₃₂/E₂₂₀ (относительное содержание диеновых конъюгатов – ДК), E₂₇₈/E₂₂₀ (уровень кетодиенов и сопряженных триенов – КД и СТ) и E₄₀₀/E₂₂₀ (уровень оснований Шиффа – ШО). О состоянии антиоксидантной защиты судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) [11] и каталазы сыворотки крови [6]. Стати-

стический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0» с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. При множественных сравнениях вводили поправку Бонферрони. Для выявления связи между параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. У больных ХПН до процедуры гемодиализа происходит накопление продуктов ПОЛ в плазме (табл. 1, 2).

В гептановой фракции липидного экстракта плазмы, концентрирующей большую часть резервных липидов (триацилглицеридов), происходит накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ соответственно диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, а также конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа. В изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы, аккумулирующей основное количество мембранных фосфолипидов, повышено содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Процедура гемодиализа не оказывает значимого

влияния на уровень продуктов ПОЛ в липидных экстрактах плазмы.

Процессы СРО включают не только прооксидантные системы, активность которых фиксируется по содержанию продуктов ПОЛ, но и систему антиоксидантной защиты с многочисленными предоставителями как в плазме, так и в клетках организма. У больных ХПН независимо от процедуры диализа в плазме снижается активность каталазы и СОД (табл. 3).

Отметим преимущественное снижение активности каталазы (в среднем на 64 %) по сравнению с СОД (в среднем на 49 %). Корреляционный анализ позволил установить, что содержание продуктов ПОЛ в плазме увеличивается по мере падения активности ферментов антиоксидантной системы, причем, статистически значимые связи больше характерны для СОД, чем для каталазы (табл. 4).

Это согласуется с данными о значимости СОД как фермента «аварийного звена» антиоксидантной защиты [3]. Повышение активности НАДФН-оксидазы и депрессия функции СОД в ряде работ рассматривается как универсальный механизм окислительного стресса при ХПН [21]. Индивидуальный анализ уровня продуктов ПОЛ в липидном экстракте плазмы позволил установить, что

у большинства больных в исследуемой группе содержание продуктов ПОЛ в плазме после процедуры диализа снижалось. Такая тенденция наблюдалась в отношении всего спектра определяемых продуктов ПОЛ в плазме: первичных (у 16 больных из 24 как в гептановой, так и в изопропанольной фракциях), вторичных (в изопропанольной фракции у 18 больных) и конечных (у 15 больных).

У больных ХПН в плазме повышен уровень ВНиСММ в среднем на 159 % (табл. 5). Основным механизмом повышения уровня ВНиСММ является недостаточность их полного катаболизма и элиминации [10]. Наряду с ВНиСММ в плазме возрастает содержание мочевины и креатинина соответственно в 6 и 15 раз. Процедура гемодиализа снижает концентрацию ВНиСММ, мочевины и креатинина, но уровня здоровых людей они не достигают. Следует принять во внимание, что азотемия при ХПН приводит к дисфункции различных клеток организма, в том числе эндотелиоцитов, фагоцитов, гепатоцитов, участвующих в генерации и элиминации окислительных агентов, а активация процессов СРО является важным механизмом развития эндогенной интоксикации, что может замыкать один из *circulus vitiosus* при ХПН [2].

Таблица 3

Влияние ЭПО на активность ферментов антиоксидантной системы плазмы у больных ХПН, находящихся на гемодиализе (M ± m)

Показатель	Группа 1 здоровые (n = 26)	Группа 2 ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3 ХПН после диализа (n = 24)	Группа 4 ХПН + ЭПО до диализа (n = 38)	Группа 5 ХПН + ЭПО после диализа (n = 38)
СОД, ед./мл	0,87 ± 0,11	0,44 ± 0,02*	0,47 ± 0,02*	0,53 ± 0,03* #	0,51 ± 0,01*
Каталаза, мкат/л	17,88 ± 0,72	6,52 ± 0,47*	9,79 ± 2,49*	13,58 ± 2,00* #	12,51 ± 2,18* ^

* – статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении с группой 1; # – с группой 2; ^ – с группой 3.

Таблица 4

Корреляционная матрица между активностью ферментов антиоксидантной системы плазмы и содержанием продуктов ПОЛ в липидном экстракте плазмы у больных ХПН

Показатель	Каталаза, мкат/л	СОД, ед./мл
E ₂₃₂ /E ₂₂₀ гептановая фракция	R = -0,50; p < 0,05 R=0	R = -0,63; p < 0,05 R = -0,04; p > 0,05
E ₂₃₂ /E ₂₂₀ изопропанольная фр.	R = -0,43; p < 0,05 R = -0,17; p > 0,05	R = -0,10; p > 0,05 R = -0,44; p < 0,05
E ₂₇₈ /E ₂₂₀ гептановая фракция	R = -0,31; p > 0,05 R = -0,30; p > 0,05	R = -0,51; p < 0,05 R = -0,55; p < 0,05
E ₂₇₈ /E ₂₂₀ изопропанольная фр.	R = -0,03; p > 0,05 R = -0,18; p > 0,05	R = -0,32; p > 0,05 R = -0,12; p > 0,05
E ₄₀₀ /E ₂₂₀ гептановая фракция	R = -0,01; p > 0,05 R = -0,41; p < 0,05	R = -0,55; p < 0,05 R = -0,18; p > 0,05
E ₄₀₀ /E ₂₂₀ изопропанольная фр.	R = 0,06; p > 0,05 R = -0,66; p < 0,05	R = -0,46; p < 0,05 R = -0,39; p > 0,05

Примечание. В числителе R – коэффициент корреляции Спирмена, p – показатель значимости связи до процедуры гемодиализа, в знаменателе – после гемодиализа.

Влияние ЭПО на показатели эндогенной интоксикации в крови у больных ХПН, находящихся на гемодиализе (M ± m)

Показатель	Группа 1 здоровые (n = 25)	Группа 2 ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3 ХПН после диализа (n = 24)	Группа 4 ХПН + ЭПО до диализа (n = 38)	Группа 5 ХПН + ЭПО после диализа (n = 38)
Мочевина, ммоль/л	4,98 ± 0,17	34,57 ± 1,94*	8,28 ± 0,72* #	27,52 ± 0,97* #	6,44 ± 0,41*^&
Креатинин, мкмоль/л	69,77 ± 2,09	1109,59 ± 43,42*	224,65 ± 9,86* #	816,58 ± 35,99* #	189,21 ± 6,21*^&
ВНиСММ, г/л	0,61 ± 0,02	1,58 ± 0,05*	0,70 ± 0,06* #	1,40 ± 0,07* #	0,77 ± 0,05*^&

* – статистически значимые (p < 0,05) различия при сравнении с группой 1; # – с группой 2; ^ – с группой 3; & – с группой 4.

Установлено, что ЭПО изменяет содержание в плазме продуктов ПОЛ (см. табл. 1, 2). При исследовании уровня продуктов ПОЛ в гептановой фракции липидного экстракта плазмы выявлено, что до процедуры гемодиализа снижается содержание первичных и конечных интермедиатов ПОЛ. При анализе продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы выявлено в условиях применения ЭПО снижение всего спектра интермедиатов ПОЛ.

После процедуры гемодиализа в гептановой фракции плазмы снижается содержание только первичных и вторичных продуктов ПОЛ, в изопропанольной фракциях – конечных. Вероятно, в ходе процедуры гемодиализа дополнительная активация прооксидантных систем приводит к накоплению продуктов ПОЛ, преимущественно в изопропанольной фракции.

Полученные результаты могут свидетельствовать как о прямых, так и опосредованных эффектах ЭПО на выраженность процессов СРО у больных ХПН, находящихся на гемодиализе. Прямое действие ЭПО может реализоваться через вмешательство в активность клеток и плазменных факторов, входящих в состав про- и антиоксидантных систем, опосредованное – через увеличение количества эритроцитов, восстановление кислородобеспечения клеток, снижение выраженности уремической интоксикации и другие факторы. В пользу предположения о прямом антиоксидантном эффекте ЭПО свидетельствует его влияние на активность ферментов антиоксидантной защиты (см. табл. 3). Отмечено повышение активности в плазме СОД и каталазы, причем, наблюдается более значимый прирост каталазы (+ 108 %), а не СОД (+ 20 %).

Ряд исследователей также высказывают предположение о прямом антиоксидантном действии ЭПО [15]. Полагают, что ЭПО может оказывать антиоксидантный эффект за счет активации антиоксидантного транскрипционного ядерного фактора-2 и как следствие изменение активности НАД(Ф)Н-оксидоредуктазы, глутатион-S-трансфе-

разы-α1, гемоксигеназы-1 и глутатионпероксидазы, а также снижение внутриклеточного содержания железа (II) [16, 23].

Нами установлено, что применение ЭПО у больных ХПН приводит к снижению выраженности эндогенной интоксикации, оцениваемой по содержанию ВНиСММ, креатинина и мочевины (см. табл. 5).

На фоне применения ЭПО до процедуры гемодиализа концентрация в плазме мочевины снижается на 20 %, креатинина – на 26 %. Незначительно, на 11 %, но статистически значимо уменьшается концентрация ВНиСММ, что является более информативным фактом, так как ВНиСММ объединяют гетерогенный пул метаболитов, накапливающихся в организме при ХПН. После процедуры гемодиализа на фоне применения ЭПО более значимо снижается концентрация креатинина и мочевины, но не ВНиСММ. Это связано с тем, что механизм молекулярного транспорта путем диффузии и ультрафильтрации во время гемодиализа обеспечивает преимущественное перемещение из крови низкомолекулярных агентов, а в составе ВНиСММ находятся также и крупные молекулы.

Для подтверждения дезинтоксикационного эффекта ЭПО при ХПН независимо от процедуры гемодиализа исследовали его влияние на показатели уремической интоксикации в плазме при экспериментальной ХПН (табл. 6).

Применение ЭПО приводит к уменьшению уровня креатинина и мочевины на 20 %, мочевой кислоты – на 13 %, при этом все показатели остаются выше, чем в группе ложнооперированных животных.

Установлено, что у больных ХПН, принимающих ЭПО, до процедуры гемодиализа некоторые показатели ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов в плазме коррелируют с концентрацией уремических токсинов и ВНиСММ (табл. 7).

По мере снижения концентрации мочевины и креатинина в плазме снижается содержание вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропа-

Таблица 6

Влияние ЭПО на показатели эндогенной интоксикации в крови крыс при экспериментальной ХПН (М ± m)

Показатель	Группа 1 ложнооперированные (n = 16)	Группа 2 ХПН (n = 11)	Группа 3 ХПН + ЭПО (n = 16)
Мочевина, ммоль/л	5,98 ± 0,33	10,28 ± 0,80*	8,29 ± 0,40* #
Креатинин, мкмоль/л	95,28 ± 3,55	168,49 ± 10,09*	135,16 ± 3,06* #
Мочевая кислота, мкмоль/л	76,34 ± 5,86	99,25 ± 7,43*	86,33 ± 4,31* #

* – статистически значимые ($p < 0,05$) различия при сравнении с группой 1; # – с группой 2.

Таблица 7

Корреляционная матрица между показателями свободнорадикального окисления и показателями уремии у больных ХПН до процедуры гемодиализа

Показатель	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	ВНиСММ, г/л
E_{232} / E_{220} гептановая фр.	R = 0,07, $p > 0,05$	R = 0,07, $p > 0,05$	R = 0,14, $p > 0,05$
E_{232} / E_{220} изопропан. фр.	R = 0,22, $p > 0,05$	R = 0,19, $p > 0,05$	R = 0,02, $p > 0,05$
E_{278} / E_{220} гептановая фр.	R = 0,11, $p > 0,05$	R = 0,29, $p > 0,05$	R = 0,03, $p > 0,05$
E_{278} / E_{220} изопропан. фр.	R = 0,50, $p > 0,05$	R = 0,41, $p > 0,05$	R = 0,07, $p > 0,05$
E_{400} / E_{220} гептановая фр.	R = 0,13, $p > 0,05$	R = 0,16, $p > 0,05$	R = 0,24, $p > 0,05$
E_{400} / E_{220} изопропан. фр.	R = 0,43, $p > 0,05$	R = 0,19, $p > 0,05$	R = 0,10, $p > 0,05$
Каталаза, мкат/л	R = -0,46, $p < 0,05$	R = -0,45, $p < 0,05$	R = -0,44, $p < 0,05$
СОД, ед./мл	R = -0,49, $p < 0,05$	R = -0,57, $p < 0,05$	R = -0,28, $p < 0,05$

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

нольной фракции плазмы, а также нарастает активность каталазы и СОД в плазме, снижение ВНиСММ в плазме сопровождается только повышением активности антиокислительных ферментов. В целом, дезинтоксикационный эффект ЭПО в большей степени сопряжен с восстановлением активности ферментов системы антиоксидантной защиты, так как в данном случае наблюдаются наибольшее количество и сила связей между показателями.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что у больных с терминальной стадией ХПН выраженность азотемии частично корригируется процедурой гемодиализа, развивается окислительный стресс, презентуемый накоплением продуктов ПОЛ и снижением активности ферментов антиокислительной защиты СОД и каталазы в плазме. Процедура гемодиализа не оказывает значимого влияния на активность процессов СРО в плазме. Применение ЭПО при ХПН приводит к снижению выраженности уремии интоксикации и окислительного напряжения в плазме. Антиоксидантный эффект ЭПО проявляется снижением уровня продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фракциях липидного экс-

тракта плазмы и повышением активности СОД и каталазы. Эфферентные свойства ЭПО проявляются при экспериментальной ХПН.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда: проект 11-36-00352а2 «Оптимизация методов мониторинга и коррекции аффективных расстройств у больных хронической почечной недостаточностью».

Литература

1. Волчегорский, И.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2000. – 167 с.
2. Голиков, П.П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П.П. Голиков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 6–8.
3. Дубинина, Е.Е. Характеристика внеклеточной супероксиддисмутазы / Е.Е. Дубинина // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 6. – С. 8–12.
4. Захаров, Ю.М. Цитопротекторные функ-

Проблемы здравоохранения

ции эритропоэтина / Ю.М. Захаров // Клиническая нефрология – 2009. – № 1. – С. 16–21.

5. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.

6. Коралюк, М.А. Определение активности каталазы / М.А. Коралюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

7. Нефрология: рук. для врачей / под ред. И.Е. Таревой. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.

8. 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 ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2007. – Вып. 12. – № 16 (88). – С. 95–97.

9. Осиков, М.В. Патолофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – Вып. 23. – № 19 (195). – С. 92–96.

10. Румянцев, А.Ш. Факторы, определяющие выраженность уремической интоксикации в процессе развития хронической почечной недостаточности / А.Ш. Румянцев // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63, № 6. – С. 71–74.

11. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

12. Шейман, Д.А. Патолофизиология почки / Д.А. Шейман. – М.: Бином, 1997. – С. 222.

13. Шуркалин, Б.К., Руководство по экспериментальной хирургии / Б.К. Шуркалин, В.А. Горский, А.П. Фаллер. – М., 2010. – С. 176.

14. Chugh, S.N. Evaluation of oxidative stress before and after haemodialysis in chronic renal

failure / S.N. Chugh, N. Jain, J. Agrawal // Assoc. Physicians. India. – 2000. – Vol. 48, № 10. – P. 981–984.

15. Guneli, E., Erythropoietin protects the intestine against ischemia reperfusion injury in rats / E. Guneli, Z. Cavdar, H. Islekei // Mol. Med. – 2007. – Vol. 13, № 9–10. – P. 509–517.

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

17. Kim, Y.J. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain / Y.J. Kim, Y.W. Jung // Anat. Cell. Biol. – 2010. – Vol. 43, № 2. – P. 140–149.

18. Maher, E.R. Neutropenia and plasma free radical reaction products during haemodialysis / E.R. Maher, D.G. Wickens, J.F.A. Griffin // Nephrol. Dial. Transplant. – 1998. – Vol. 3. – P. 277–283.

19. Nairz, M., Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor- κ B-inducible immune pathways / M. Nairz, A. Schroll, A.R. Moschen // Immunity. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 61–74.

20. Santos, L.S. Surgical reduction of the renal mass in rats: morphologic and functional analysis on the remnant kidney / L.S. Santos, E.W. Chin // Acta Cir Bras. – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 252–257.

21. Vaziri, N.D. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences / N.D. Vaziri // Semin. Nephrol. – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 469–473.

22. Ward, R.A. Oxidant stress in hemodialysis patients: what are the determining factors / R.A. Ward, K.R. McLeish // Artif. Organs. – 2003. – Vol. 27, № 3. – P. 230–236.

23. Zhang, J. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Nrf2-ARE pathway / J. Zhang, Y. Zhu, D. Zhou // Cytokine. – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 252–257.

Поступила в редакцию 17 января 2012 г.