

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В РЕАЛИЗАЦИИ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.В. Осиков*, Т.А. Григорьев, Н.П. Масленникова

***ЧелГМА; ГМЛПУЗ Челябинская областная клиническая больница,
г. Челябинск**

Проведен анализ влияния эритропоэтина на межклеточные взаимодействия в крови у 50 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе. У больных хронической почечной недостаточностью зафиксировано угнетение взаимодействий тромбоцитов друг с другом, с эритроцитами, с лимфоцитами и активация тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных взаимодействий в периферической крови.

Ключевые слова: эритропоэтин, межклеточные взаимодействия в крови, хроническая почечная недостаточность, диализ.

Клеточные взаимосвязи в крови представлены при многих патологических ситуациях: воспалении, опухолевом росте, тромботических состояниях, атеросклерозе, аутоиммунных поражениях, сепсисе и его осложнениях и других, они определяют как типовые, так и специфические проявления болезни, в одних случаях могут иметь положительное значение, в других – инициировать или развивать патологический процесс. Межклеточные взаимодействия в крови оказывают влияние на проявления функциональной активности клеток и имеют значение в осуществлении защитных и восстановительных реакций. Реализация клеточных регуляторных влияний в одних случаях может быть обеспечена соединениями, высвобождаемыми клетками в окружающую среду, в других – требуется непосредственный контакт между клетками. Факторами, обеспечивающими межклеточные контакты, являются адгезивные молекулы, компоненты внеклеточного матрикса, растворимые медиаторы и онкогены.

У больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) на феноменологическом уровне накоплено значительное количество данных об изменении рецепторного аппарата клеток крови. У пациентов с уремией отмечаются нарушения рецепторной функции комплекса гликопротеиновых рецепторов Ib, IIb-IIIa, P-селектина, что проявляется дефектом связывания фибриногена и фактора фон Виллебранда с тромбоцитами, тромбоцитов с лейкоцитами и эндотелиоцитами [10, 14, 19, 23, 26, 28]. Этот дефект частично обратим при лечении гемодиализом. Доказано, что у больных ХПН имеются изменения фосфолипидного состава мембран клеток крови, зависящие от степени уремической интоксикации и приводящие к экстернализации

фосфатидилсерина, это, в частности, изменяет кооперацию эритроцитов с другими клетками [1]. Расшифровка механизмов межклеточных взаимодействий в крови может прояснить развитие многих осложнений при ХПН, в том числе, тромбогеморрагических, инфекционных, анемии и др. [6, 20, 29].

Эритропоэтин (ЭПО), являющийся средством заместительной терапии у больных с терминальной стадией ХПН, в настоящее время рассматривается не только как регулятор активности гемопоэтической ткани, ответственный за пролиферацию, дифференцировку, угнетение апоптоза в чувствительных к нему гранулоцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарно-эритроцитарных колониеобразующих единицах и эритроблестах, что приводит к увеличению количества эритроцитов в периферической крови [5]. Все большее внимание научной медицинской общественности привлекают плейотропные эффекты ЭПО. Показана способность ЭПО оказывать влияние на аффективный статус, функциональное состояние нервной системы при различной патологии человека в клинических и экспериментальных условиях [9, 15, 18, 26]. Эритропоэтин изменяет численный состав и функциональную активность лейкоцитов, оказывает влияние на гемореологию [2, 17, 21].

Представленные факты явились предпосылкой для проведения настоящего исследования, цель которого – исследовать факт и установить некоторые механизмы влияния эритропоэтина на межклеточные взаимодействия в крови у больных хронической почечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования. Первоначально обследовано 160 больных с терминальной стадией ХПН в возрасте от 22 до 72 лет (средний

возраст 45,5 лет), находящихся на постоянном лечении в отделении диализа ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница». После рандомизации в исследование включено 50 больных, из них 24 женщины и 26 мужчин. Критерии исключения: декомпенсация со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем; наличие в анамнезе туберкулеза, венерических заболеваний, гепатита, ВИЧ-инфекции, онкологической патологии; острые нарушения церебрального кровообращения; наличие острого воспалительного процесса; беременность; гемоглобин ниже 80 г/л; тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$. Все больные получали гемодиализную терапию на аппаратах «искусственная почка» 4008S/BIBAG фирмы «Fresenius» 2 раза в неделю сеансами по 5 часов, $\text{Kt/v } 1,37 \pm 0,06$. Группа I – контроль ($n = 10$), здоровые люди – доноры областной станции переливания крови. Группа II – больные ХПН ($n = 20$). Группа III – больные ХПН ($n = 30$), получающие рекомбинантный человеческий эритропоэтин в составе препарата «Эпокрин» (ФГУП «НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА», Россия) 2 раза в неделю внутривенно в дозе 2000 МЕ в течение 2 месяцев. Суммарная доза введенного эритропоэтина составила около 40 000 МЕ. Кровь для исследований у больных ХПН забирали из артериального колена артерио-венозной фистулы до сеанса гемодиализа.

Обогащенную тромбоцитами плазму получали центрифугированием цельной крови и стандартизировали количество тромбоцитов в полученной плазме на гематологическом анализаторе «AST-diff» (Beckman Coulter, США). Тромбоцитарно-лейкоцитарную кооперацию исследовали на проточном цитофлуориметре «FACS Canto-II» (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител, меченных CD61⁺-FITC (флуоресцеинизотиоцианат) (Beckman Coulter, США); CD41⁺-FITC (Beckman Coulter, США); CD42b⁺-PE (фикоэритрин) (Becton Dickinson Pharmingen, США). Популяции лейкоцитов (лимфоциты, моноциты и гранулоциты) выделяли на основании определения в гейте CD45-позитивных событий с использованием моноклональных антител к CD42b⁺-PE (Becton Dickinson Pharmingen США), а также по показателям светорассеивания. Оценка осуществлялась по относительному количеству (%) лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, взаимодействующих с тромбоцитами. Эритроцитарно-тромбоцитарные взаимодействия исследовали после перемешивания и инкубации суспензии эритроцитов и тромбоцитов с концентрацией $300 \cdot 10^9/\text{л}$ и $10 \cdot 10^{10}/\text{л}$ соответственно, в камере Горяева подсчитывали количество эритроцитарно-тромбоцитарных коагрегатов (ЭТК) в единице объема (8). Агрегацию тромбоцитов исследовали на лазерном агрегометре АЛАТ2-«Биола» (Россия). На поверхности тромбоцитов определяли экспрессию гликопротеидов тромбоцитов CD61⁺ (Gr IIb/IIIa); CD41⁺; CD42b⁺

(Gr Ib/Ix). Кроме того, оценивали % тромбоцитов, экспрессирующих CD42b⁺. Оценивали среднепиковое значение в условных единицах (у.е.) флуоресценции.

Количество тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе фирмы «Oprhee» (Япония) волнометрическим методом. Уровень продукции эндогенного оксида азота (II) оценивали по концентрации конечных стабильных метаболитов NO с помощью реакции Griess в модификации Коробейниковой Э.Н. [4]. Результат выражали в мкмоль/л. Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в плазме [8]. Концентрацию мочевины и креатинина в сыворотке определяли соответственно энзиматическим колориметрическим методом и кинетическим методом без депротеинизации на аппарате «Roki-6T» (СПб., Россия) с использованием реактивов фирмы «Human» (Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows» [3, 11]. Для анализа вида распределения данных применяли критерий Шапиро-Уилка, для проверки равенства дисперсий в группах – критерий Левена. Учитывая, что большинство исследуемых показателей имели распределение признака в выборках, отличающееся от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и размаха квартилей ($Q_{25} - Q_{75}$). Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Манна-Уитни (U), Вальда-Вольфовитца (WW). Для оценки связи между показателями использовали методы корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что у больных ХПН снижается количество тромбоцитов в периферической крови (табл. 1). Полагают, что развитие тромбоцитопении связано с угнетением тромбоцитопоэза и усилением тромбоцитодизреза в условиях уремической интоксикации, дефицита эритропоэтина и тромбопоэтина при ХПН [22]. Содержание в плазме ВНиСММ, креатинина и мочевины у больных ХПН многократно возрастают (табл. 2). Межклеточные взаимодействия в крови у больных ХПН изменяются неоднозначно. Взаимодействие тромбоцитов друг с другом в ходе агрегации уменьшается, так как снижается скорость агрегации преимущественно за счет удлинения этого процесса. На этом фоне также угнетаются процессы взаимодействия тромбоцитов с эритроцитами, тромбоцитов с лимфоцитами. При этом отмечен рост тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагрегатов в периферической крови.

До настоящего момента общепризнанной остается концепция о том, что нарушения функции тромбоцитов являются следствием их контакта с

Таблица 1

Влияние эритропоэтина на показатели межклеточной кооперации в крови
и экспрессию тромбоцитарных рецепторов у больных хронической почечной недостаточностью

Показатели	Группа 1 (контроль) n = 10		Группа 2 (больные ХПН) n = 20		Группа 3 (больные ХПН+ЭПО) n = 30	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	230	229-252	167*	152-213	216* **	189-243
ТЦ-НФ кооперация, % клеток	22,8	22,3-24,4	23,0*	19,1-37,6	26,9**	22,6-30,0
ТЦ-МЦ кооперация, % клеток	24,7	21,7-24,9	26,0*	20,7-58,4	26,8**	21,2-32,6
ТЦ-ЛЦ кооперация, % клеток	21,5	19,9-22,9	16,0*	13,7-17,6	20,95**	18,5-22,8
ТЭК, ·10 ¹⁰ /л	101,4	91,9-142,8	62,6*	49,8-82,5	87,6* **	71,2-112,3
Амплитуда агрегации, %	75,4	44,7-160,9	129,3	65,6-127,4	111,1	86,5-136,9
Время агрегации, мин	1,48	0,88-1,55	4,23*	1,55-6,9	1,5**	1,35-1,65
Скорость агрегации, %/мин	66,8	50,9-84,2	35,2*	27,9-42,3	70,2**	64,5-84,0
CD61 ⁺ , у. е.	1,59	1,56-1,66	1,34*	0,87-1,46	1,66**	1,40-1,81
CD41 ⁺ , у. е.	1,96	1,87-2,04	2,62*	2,39-3,10	2,46* **	2,29-2,90
CD42b ⁺ , у. е.	537	461-673	614*	566-969	644**	549-842
Тромбоциты CD42b ⁺ , %	78,0	72,1-94,6	74,9*	49,9-81,5	87,6**	78,1-94,1

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – статистически значимые (p < 0,05) отличия с группой 1;
** – с группой 2.

Таблица 2

Влияние эритропоэтина на показатели эндогенной интоксикации и содержание
стабильных метаболитов оксида азота (II) в плазме у больных хронической почечной недостаточностью

Показатели	Группа 1 (контроль) n = 10		Группа 2 (больные ХПН) n = 20		Группа 3 (больные ХПН+ЭПО) n = 30	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
NO _x , мкмоль/л	9,4	9,1-10,4	21,6*	14,5-26,8	12,9* **	12,0-18,0
NO ₂ , мкмоль/л	2,5	2,2-2,9	5,6*	3,2-6,3	3,2* **	2,8-4,2
NO ₃ , мкмоль/л	6,9	6,3-7,9	14,8*	8,2-22,8	9,8* **	8,6-14,2
ВНиСММ, у. е.	0,6	0,57-0,69	1,63*	1,38-1,71	1,46* **	0,84-1,55
Креатинин, мкмоль/л	73	67-82	947*	855-1256	891* **	841-917
Мочевина, ммоль/л	5,6	4,7-5,8	31,3*	28,2-38,3	28,9* **	24,3-34,6

«уремическими токсинами», что приводит к структурным дефектам рецепторного аппарата [13].

Нами установлено, что у больных ХПН уменьшается экспрессия CD61⁺ (Gr Ib/IIIa) на поверхности тромбоцитов. Это приводит к нарушению связывания тромбоцитами фибриногена и фактора Виллебранда, опосредующих феномен тромбоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия. Заслуживает внимания факт повышения экспрессии на поверхности тромбоцитов CD41⁺; CD42b⁺ (Gr Ib/Ix), однако, % тромбоцитов, экспрессирующих CD42b⁺, статистически значимо снижался, что позволяет предположить компенсаторный характер гиперэкспрессии CD42b⁺. Исследования дисфункции тромбоцитов при уремии группой итальянских ученых в течение 30 лет позволили установить, что механизм нарушения агрегации

тромбоцитов связан с эффектами гуанидинантарной кислоты, накапливающейся в крови у больных с ХПН вследствие усиления метаболизма L-аргина по альтернативному пути [24]. Механизм опосредован активацией NO-синтазы в тромбоцитах и повышением уровня внутриклеточного NO. Нами установлено, что в сыворотке у больных ХПН повышено общее содержание конечных метаболитов NO за счет нитритов и нитратов (см. табл. 2).

Полагают, что изменение эритроцитарно-тромбоцитарной коагрегации при ХПН обусловлено подавлением активности тромбоцитов, однако точный механизм этого феномена, как и обеспечивающие его структурные элементы не установлены [25].

Отдельного обсуждения заслуживают разнонаправленные изменения тромбоцитарно-лейкоцитарной кооперации в крови у больных ХПН.

Тромбоцитарно-нейтрофильные взаимодействия первоначально обеспечиваются на тромбоцитах Р-селектином (CD 62), на лейкоцитах – PSGL-1 (P-selectin glycoprotein Ligand) и L-селектином (18). Более прочная связь клеток осуществляется β_2 -интегрином (CD11b/CD18, MAC-1) нейтрофилов и ICAM-2 тромбоцитов [16]. Кроме этого, имеет значение фибриногеновый «мост» между β_2 -интегрином на нейтрофилах и GPIIb/IIIa на тромбоцитах [29]. Ряд авторов также отмечают рост тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных, но не тромбоцитарно-лимфоцитарных коагрегатов у больных ХПН [12, 26, 27, 30]. Полагают, что такой дуализм может быть обусловлен специфическими лиганд-рецепторными взаимодействиями тромбоцитов с нейтрофилами и моноцитами, но не лимфоцитами.

В то же время, количество тромбоцитарно-лимфоцитарных коагрегатов является чувствительным тестом, отражающим состояние гомеостаза при инфекционных и воспалительных заболеваниях, особенно сопровождающихся вторичными иммунодефицитами и ДВС-синдромом [7]. Снижение количества тромбоцитарно-лимфоцитарных коагрегатов может быть связано с динамическим изменением их содержания в крови: первоначальное увеличение в 2–3 раза сменяется резким снижением, возможно, в связи с уходом в ткани, так как в лимфе при этом обнаруживается большое число лимфоцитов, образующих розетки с тромбоцитами.

Применение ЭПО у больных ХПН приводит к частичному восстановлению количества тромбоцитов, показателей межклеточных взаимодействий в крови и экспрессии тромбоцитарных гликопро-

теинов у больных ХПН (см. табл. 1). Скорость агрегации тромбоцитов увеличивается за счет укорочения процесса, восстанавливая, таким образом, тромбоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия до уровня контрольной группы. Количество нейтрофилов и моноцитов, взаимодействующих с тромбоцитами, уменьшается, а количество лимфоцитов – увеличивается, кроме того, возрастает представительство тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов. На фоне применения эритропоэтина экспрессия тромбоцитарных гликопротеинов CD61⁺ (Gp IIb/IIIa) увеличивается, CD41⁺, CD42b⁺ (Gp Ib/Ix) – уменьшается, а количество тромбоцитов, имеющих на поверхности CD42b⁺ – увеличивается.

Изменение под влиянием эритропоэтина рецепторного состава тромбоцитов оказало влияние на тромбоцитарно-клеточные взаимодействия в крови у больных ХПН, так, уменьшение количества нейтрофилов и моноцитов, взаимодействующих с тромбоцитами, опосредовано уменьшением экспрессии CD41⁺ и CD42b⁺; активация тромбоцитарно-лимфоцитарных взаимодействий зависит от экспрессии CD61⁺.

Изменение межклеточной кооперации в крови опосредовано угнетением нитрооксидергических процессов у больных ХПН, находящихся на заместительной терапии эритропоэтином. Обнаружена статистически значимая отрицательная связь между скоростью агрегации тромбоцитов, количеством тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов, а также количеством лимфоцитов, взаимодействующих с тромбоцитами и содержанием продуктов NO в сыворотке (табл. 3). Выявлено, что

Таблица 3

Корреляция между показателями межклеточной кооперации и показателями интоксикации, содержания метаболитов оксида азота (II), экспрессии тромбоцитарных рецепторов у больных ХПН в условиях применения эритропоэтина

Показатели	CD61 ⁺	CD41 ⁺	CD42b ⁺	CD42b ⁺ , %	NO _x	NO ₂	NO ₃	ВН _и СММ	Креатинин	Мочевина
ТЦ-НФ кооперация, % клеток	0,16	0,49	0,69	–0,97	0,64	0,39	0,53	0,67	0,55	0,60
ТЦ-МЦ кооперация, % клеток	0,89	0,70	0,11	–0,60	0,86	0,36	0,95	–0,01	–0,06	–0,24
ТЦ-ЛЦ кооперация, % клеток	0,93	–0,32	0,53	0,12	–0,43	–0,84	–0,64	0,48	–0,42	–0,73
ТЭК, ·10 ¹⁰ /л	0,81	0,23	0,17	0,31	–0,74	–0,69	–0,54	–0,78	–0,52	–0,68
Амплитуда агрегации, %	0,16	–0,65	–0,99	–0,77	–0,56	–0,88	–0,33	–0,19	–0,01	–0,37
Время агрегации, мин	0,73	–0,03	–0,66	–0,09	0,18	0,92	0,42	–0,02	0,08	–0,33
Скорость агрегации, %/мин	–0,34	–0,83	–0,82	–0,97	–0,88	–0,47	–0,75	–0,26	–0,09	–0,25

Примечание. В таблице представлены значения коэффициента корреляции Спирмена, жирным шрифтом отмечены статистически значимые (p < 0,05) связи.

активность тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных взаимодействий падает по мере снижения содержания конечных стабильных метаболитов оксида азота (II).

Обнаружено, что эритропоэтин обладает выраженным дезинтоксикационным действием, снижает концентрацию ВНиСММ, креатинина и мочевины в плазме (см. табл. 2). Результаты корреляционного анализа у больных ХПН, продемонстрировали благоприятное влияние дезинтоксикационного эффекта эритропоэтина на межклеточные кооперации в крови (см. табл. 3). Прежде всего, это проявилось положительными средней силы корреляциями уровня ВНиСММ, креатинина и мочевины с количеством нейтрофилов, активно взаимодействующих с тромбоцитами, а также отрицательными корреляциями данных показателей с количеством тромбоцитарно-лимфоцитарных и тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов.

Таким образом, у больных с терминальной стадией ХПН наблюдаются изменения межклеточных взаимодействий в крови: активируются взаимодействия тромбоцитов с клетками фагоцитарного ряда (нейтрофилами и моноцитами) и угнетаются – с лимфоцитами, эритроцитами, а также тромбоцитарно-тромбоцитарные контакты. Применение эритропоэтина в течение двух месяцев в суммарной дозе около 40 000 МЕ приводит к частичному восстановлению межклеточной кооперации в крови. Установлено, что механизмами цитопротекторного действия эритропоэтина выступают нормализация рецепторного состава мембраны тромбоцитов, включая CD61⁺ (Gr IIb/IIIa); CD41⁺; CD42b⁺ (Gr Ib/Ix), дезинтоксикационный эффект и восстановление нитрооксидергических процессов.

Литература

1. Акалаев, Р.Н. Фосфолипидный состав эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью / Р.Н. Акалаев, А.А. Абидов // Вопросы мед. химии. – 1993. – Т. 39, № 5. – С. 43–45.
2. Анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, К.В. Ахматов, В.Ю. Ахматов // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2009. – Вып. 19. – № 20 (153). – С. 79–82.
3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 438 с.
4. Емченко, Н.Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.Л. Емченко, О.О. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // Клин. лаб. диагностика. – 1994. – № 6. – С. 19–20.
5. Захаров, Ю.М. Неэритропоэтические эффекты эритропоэтина / Ю.М. Захаров // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93, № 6. – С. 592–608.
6. Нефрология: руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.
7. Кузник, Б.И. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков, Ю.А. Витковский // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 2. – С. 3–16.
8. Оболенский, С.В. Лабораторная диагностика интоксикаций в практике интенсивной терапии: учеб. пособие / С.В. Оболенский, М.Я. Малахова. – СПб.: Изд-во МАПО, 1993. – 16 с.
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, Л.В. Кривохижина // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – Вып. 23. – № 19 (195). – С. 92–96.
10. Осиков, М.В. Реактивные изменения клеточно-гуморальной системы организма как типовой патологический процесс и его регуляция реактантами острой фазы: дис. ... д-ра мед. наук / М.В. Осиков. – Челябинск, 2008. – 427 с.
11. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
12. Ashman, N. Increased platelet-monocyte aggregates and cardiovascular disease in end-stage renal failure patients / N. Ashman, M.G. Masey, S.L. Fan et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 2088–2096.
13. Boccardo, P. Platelet dysfunction in renal failure / P. Boccardo, G. Remuzzi, M. Galbusera // Semin. Thromb. Hemost. – 2004. – Vol. 30, № 5. – P. 579–589.
14. Brzosko, S. Influence of hemodialysis on expression of glycoprotein Ib platelets reactivity in patients with the end stage renal failure / S. Brzosko, T. Hryszko, J. Zak et al. // Przegl. Lek. – 2002. – Vol. 59, № 10. – P. 823–825.
15. Byts, N. Erythropoietin: a multimodal neuroprotective agent / N. Byts, A.L. Sirén // Exp. Transl. Stroke. Med. – 2009. – Vol. 1. – 4 p.
16. Ehlers, R. Targeting Platelet-Leukocyte Interactions: Identification of the Integrin Mac-1 Binding Site for the Platelet Counter Receptor Glycoprotein Ib / R. Ehlers, V. Ustinov, Z. Chen et al. // J. Exper. Med. – 2003. – Vol. 198, № 7. – P. 1077–1088.
17. Epoetin-alpha: preserving kidney function via attenuation of polymorphonuclear leukocyte priming / B. Kristal, R. Shurtz-Swirski, O. Tanhilevski et al. // Original Articles. – 2008. – Vol. 10. – P. 266–272.
18. Erythropoietin improves histological and functional outcomes after traumatic brain injury in mice in the absence of the neural erythropoietin receptor / Y. Xiong, A. Mahmood, C. Qu et al. // J. Neurotrauma. – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 205–215.
19. Gawaz, M.P. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease / M.P. Gawaz, G. Dobos, M. Spath et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 1994. – Vol. 5. – P. 36–46.

20. Global brain atrophy after unilateral parietal lesion and its prevention by erythropoietin / A.L. Siren, K. Radyushkin, S. Boretius et al. // *Brain*. – 2006. – Vol. 129, № 2. – P. 480–489.
21. Gutensohn, K. Binding of activated platelets to WBCs in vivo after transfusion / K. Gutensohn, K. Geidel, M. Brockmann et al. // *Transfusion*. – 2002. – Vol. 42, № 10. – P. 1373–1380.
22. Horl, W.H. Thrombocytopathy and blood complications in uremia / W.H. Horl // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2006. – Vol. 118, № 5–6. – P. 134–150.
23. Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uremic patients / V. Moal, P. Brunet, L. Dou et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1834–1841.
24. Noris, M. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? / M. Noris, G. Remuzzi // *Blood*. – 1999. – Vol. 94, № 8. – P. 2569–2574.
25. Platelet activation and platelet-erythrocyte aggregates in end-stage renal disease patients on hemodialysis / V. Siroli, L. Strizzi, S. Di Stante et al. // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86, № 3. – P. 834–839.
26. Platelet GPIIb/IIIa is activated and platelet-leukocyte coaggregates formed in vivo during hemodialysis / K. Kawabata, S. Nakai, M. Miwa et al. // *Nephron*. – 2002. – Vol. 90, № 4. – P. 391–400.
27. Platelet-leukocyte activation during hemodialysis detected with a monoclonal antibody to leukocyte integrin CD11b / M.R. Hernandez, A.M. Galan, M. Lozano et al. // *Nephron*. – 1998. – Vol. 80, № 2. – P. 197–203.
28. Reduction of platelet glycoprotein Ib in uremia / E.M. Sloand, J.A. Sloand, K. Prodou et al. // *Br. J. Haematol.* – 1991. – Vol. 77, № 3. – P. 375–381.
29. The platelet glycoprotein IIb/IIIa complex is involved in the adhesion of activated platelets to leukocytes / P. Spangenberg, H. Redlich, I. Bergmann et al. // *Thromb. Haemost.* – 1993. – Vol. 70, № 3. – P. 514–521.
30. Vickers, J. Measurement of platelet activation and adhesion to leukocytes during haemodialysis / J. Vickers // *Hematology*. – 1998. – Vol. 9, № 3–4. – P. 261–264.

Поступила в редакцию 12 мая 2010 г.