УДК 616.61-008: 612.46

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ВЛИЯНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА НА АФФЕКТИВНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

[1]Осиков М.В., [2]Ахматов К.В., [1]Федосов А.А.

[1]ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», Челябинск, e-mail: mvo2003@list.ru;

[2]ООО «Медицинский центр «Лотос», Челябинск, e-mail: lotos74.ru

Цель работы связана с анализом и выяснением некоторых механизмов изменения аффективного статуса под влиянием эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. Обследовано 72 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом 2 раза в неделю на аппаратах 4008S/BIBAG фирмы «Fresenius» в течение 5 часов (Kt/V в среднем 1,37 ± 0,06 мл/мин). Эритропоэтин применяли в составе препарата «Эпрекс» (МНН: эпоэтин альфа, «Янсен Силаг АГ», Швейцария) 2 раза в неделю в течение 2 месяцев в суммарной дозе 40000 МЕ. Интегральную оценку аффективного и психофизиологического статуса проводили на компьютерном комплексе «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Россия, Иваново), дополнительно проводили гематологические и биохимические исследования. Установлено, что нарушения аффективного статуса у больных хронической почечной недостаточностью не зависят от нозологического профиля ХПН, стажа гемодиализа, возраста, пола и нарастают по мере изменений психофизиологического статуса и снижения количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови. Эритропоэтин восстанавливает большинство показателей аффективного и психофизиологического статуса за счет антианемического, дезинтоксикационного эффекта и, возможно, прямого нейропротекторного действия.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, аффективный статус, эритропоэтин

ON THE MECHANISM OF ERYTHROPOIETIN INFLUENCE ON AFFECTIVE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS

[1]Osikov M.V., [2]Akhmatov K.V., [1]Fedosov A.A.

[1]Chelyabinsk State Medical Academy of Health Ministry of Russia, Chelyabinsk, e-mail: mvo2003@list.ru;

[2]OOO «Medical Center «Lotus», Chelyabinsk, e-mail: lotos74.ru

The purpose of the work is to analyze and reveal some mechanisms of the affective status changes under the influence of erythropoietin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. Seventy-two patients with terminal chronic renal failure undergoing hemodialysis treatment program twice a week for 5 hours (Kt/V on average 1,37 ± 0,06 ml/min) by means of hemodialysis solute concentrate 4008s BIBAG produced by «Fresenius» company were examined. Erythropoietin was used in the preparation «Eprex» (INN: epoetin alfa, «Janssen Cilag AG», Switzerland), 2 times a week for two months with a total dose of 40,000 IU. Integrated assessment of affective and psycho-physiological status was performed by means of the computer program «NS-Psychotest» (Neurosoft Company, Russia, Ivanovo). In addition hematologic and biochemical studies were conducted. The affective status disorders in patients with chronic renal failure (CRF) were not found to depend on nosological profile of CRF, hemodialysis experience, age, sex, and progress in accordance with the psychophysiological state changes and reduction of erythrocytes and hemoglobin amount in the peripheral blood. Erythropoietin restores most of the indicators of affective and psycho-physiological status due to antianemic, detoxifying effect and, possibly, a direct neuroprotective action.

Keywords: chronic renal failure, hemodialysis, affective status, erythropoietin

В настоящее время проблема аффективного статуса и психологической реабилитации больных терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) занимает передовые позиции в связи со снижением интеркуррентной заболеваемости и смертности, что обусловлено применением современных диализных технологий, введением в клиническую практику новых методов лечения. Открытым остается вопрос о ключевых механизмах изменения аффективного статуса у больных на гемодиализе. Развитие анемии и ограничение кислородтранспортной функции крови при ХПН могут вносить существенный вклад в развитие гипоксии ткани головного мозга, в том числе корковых центров высших интегративных функций [10]. В связи с этим применение эритропоэтина (ЭПО) в целом положительно изменяет качество жизни больных ХПН при оценке по разным шкалам [8]. Полагают, что фактором, определяющим эффект ЭПО, прежде всего, является уровень гемоглобина [4]. Однако наличие рецепторов к ЭПО не только на эритроидных клетках, но и в нервной ткани, а также его способность проникать через гематоэнцефалический барьер позволяет предположить выполнение ряда функций, отличных от гемопоэтической [1, 9, 11]. **Цель иссле-**

дования – провести анализ и выяснить некоторые механизмы изменения аффективного статуса под влиянием эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 3 группы: 1 группа – контрольная (n = 32), 2 группа – больные ХПН, находящиеся на гемодиализе (n = 40), 3 группа – больные ХПН, находящиеся на гемодиализе и получающие ЭПО (n = 32). Контрольная группа представлена здоровыми людьми – донорами областной станции переливания крови г. Челябинска и студентами ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России, не имеющими соматической патологии и сопоставимыми по возрасту и полу с основными группами. Для формирования 2 и 3 групп обследовано 72 больных с терминальной ХПН, получающих лечение программным гемодиализом в отделении диализа ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Гемодиализ проводили 2 раза в неделю на аппаратах «искусственная почка» 4008S/BIBAG фирмы «Fresenius» в течение 5 часов. Количество диализов у обследуемых – от 44 до 1471 (в среднем 523 ± 46). Величина диализной дозы Kt/V составила от 0,89 мл/мин до 2,06 мл/мин (в среднем 1,37 ± 0,06 мл/мин). Больные ХПН 3 группы получали эритропоэтин в составе препарата «Эпрекс» (МНН: эпоэтин альфа, «Янсен Силаг АГ», Швейцария) 2 раза в неделю внутривенно в средней дозе 2000 МЕ в течение 2 месяцев. Суммарная доза введенного эритропоэтина составила около 40000 МЕ. Для интегральной оценки аффективного и психофизиологического статуса по совокупности субъективных и объективных методов использован компьютерный комплекс «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Россия, Иваново). На гематологическом анализаторе фирмы «Orphee» (Япония) определяли показатели клеток крови. Концентрацию мочевины и креатинина в сыворотке определяли на аппарате «Roki-6T» (Россия, Санкт-Петербург). Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «Statistica for Windows 6.0» и «SPSS for Windows 13.0» [5]. Отличия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, наблюдаются изменения аффективного статуса (табл. 1). Суммарное отклонение от аутогенной нормы теста Люшера у больных ХПН на 70% выше, чем в контрольной группе, что свидетельствует о нарушении гармоничности и внутренней оптимальности нервно-психического состояния обследуемых. Выявлен высокий уровень ситуативной и личностной тревожности и более чем 4-х кратное повышение уровня общей тревожности. Зафиксированы отклонения показателей самооценки при проведении тестирования самочувствия, активности, настроения, они могут быть оценены как неблагоприятные. На фоне изменений аффективного статуса у больных ХПН зафиксировано уменьшение устойчивости внимания. Подобного рода изменения могут быть частным проявлением 1-го положения закона Йеркса-Додсона («оптимума мотивации»). Полученные результаты свидетельствуют о сочетанных расстройствах аффективного статуса и внимания.

Таблица 1

Влияние ЭПО на показатели аффективного статуса у больных ХПН (M ± m)

Группы/показатели	Группа 1 Контроль	Группа 2 ХПН	Группа 3 ХПН + ЭПО
Тест Люшера, баллы	7,06 ± 1,03	10,68 ± 0,81 #	7,92 ± 0,51 ^
Общий уровень тревожности, баллы	0,78 ± 0,23	3,90 ± 0,43 #	2,84 ± 0,25 ^
Уровень ситуативной и личностной тревожности, баллы	40,77 ± 1,31	47,29 ± 1,43 #	47,39 ± 1,16
Тест «самочувствие», баллы	5,36 ± 0,17	4,12 ± 0,21 #	4,70 ± 0,17 ^
Тест «активность», баллы	5,05 ± 0,16	4,41 ± 0,18 #	5,00 ± 0,14 ^
Тест «настроение», баллы	5,71 ± 0,13	4,64 ± 0,26 #	4,73 ± 0,19
Тест объема и скорости переключения внимания, с	33,09 ± 1,32	51,23 ± 2,88 #	43,19 ± 1,99 ^

Примечание: здесь и далее # – значимые (p < 0,05) различия с группой 1, ^ – с группой 2.

Факторами, влияющими на аффективный статус у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, могут быть реакция больного на заболевание, необходимость постоянной заместительной терапии, различные медицинские факторы, в т.ч. адекватность диализной процедуры, нарушения состояния нервной системы в условиях нарушений гомеостаза. Общепринято, что «…выявление законов психики требует исследования работы мозга и нервной системы, более того, всего человеческого организма в целом» [3]. Установлены нарушения функционального состояния соматического отдела нервной системы у больных ХПН (табл. 2). В частности, подавляется способность нейронов зрительного анализатора различать поступающую информацию, т.к. снижается показатель критической частоты световых мельканий. Кроме этого, нарушены

более сложные функции нейронов, связанные с ассоциативными взаимодействиями между центральными представительствами одного или нескольких анализаторов – показатели: время простой зрительно-моторной реакции, уровень функциональных возможностей, уровень сенсомоторной координации. Наконец, у больных ХПН нарушается эффективность работы системы отрицательной обратной связи между корковыми представительствами нескольких анализаторов – показатель уровеня произвольной регуляции движений в статических и динамических условиях.

Таблица 2

Влияние ЭПО на психофизиологический статус у больных ХПН (M ± m)

Группы/показатели	Группа 1 Контроль	Группа 2 ХПН	Группа 3 ХПН+ЭПО
Критическая частота световых мельканий, Гц	38,28 ± 0,66	33,83 ± 0,81 #	35,92 ± 0,87 ^
Время простой зрительно-моторной реакции, мс	205,97 ± 4,62	248,79 ± 4,36 #	231,13 ± 8,09 ^
Уровень функциональных возможностей, у.е.	3,55 ± 0,10	3,09 ± 0,19 #	3,61 ± 0,07 ^
Уравновешенность процессов возбуждения и торможения, %	–23,12 ± 0,06	0,51 ± 8,27	–28,99 ± 7,72 ^
Уровень сенсомоторной координации (статические условия), %	0,33 ± 0,08	3,77 ± 1,01 #	2,03 ± 0,23 & ^
Уровень сенсомоторной координации (динамические условия), %	4,30 ± 0,63	14,00 ± 1,47 #	8,59 ± 1,06 ^
Уровень произвольной регуляции движений (статические условия), %	–0,37 ± 0,23	–0,57 ± 0,99	–0,41 ± 0,89
Уровень произвольной регуляции движений (динамические условия), %	–0,18 ± 0,56	–2,55 ± 1,16 #	–1,71 ± 1,11

Рядом исследователей показано, что при уремии уменьшается количество межнейрональных контактов, изменяется метаболизм нейромедиаторов, что является одним из существенных механизмов нарушения функции нервной системы, в том числе, ассоциативных взаимодействий и эффективности работы системы обратной связи [13]. Кроме того, нельзя исключить вероятность формирования у больных ХПН генератора патологически усиленного возбуждения в ЦНС, учитывая длительность и тяжесть метаболических изменений в организме [2].

Результаты корреляционного анализа у больных ХПН продемонстрировали неблагоприятное влияние изменений психофизиологических параметров на аффективный статус и внимание. Это проявилось отрицательными средней силы корреляциями теста объема и скорости переключения внимания со значениями критической частоты световых мельканий ($R = -0{,}69$; $p < 0{,}05$), уровнем функциональных возможностей ($R = -0{,}52$; $p < 0{,}05$) и уровнем произвольной регуляции движений ($R = -0{,}49$; $p < 0{,}05$), положительными корреляциями данного теста с временем простой зрительно-моторной реакции ($R = 0{,}34$; $p < 0{,}05$) и уровнем сенсомоторной координации в динамических условиях ($R = 0{,}57$; $p < 0{,}05$). Изменения сенсомоторных способностей значимо коррелировали с большинством показателей аффективного статуса. Наглядной иллюстрацией явились отрицательные корреляции уровня сенсомоторной координации с показателями тестов «активность» ($R = -0{,}36$; $p < 0{,}05$), «самочувствие» ($R = -0{,}29$; $p < 0{,}05$) и «настроение» ($R = -0{,}32$; $p < 0{,}05$), положительная корреляция с уровнем тревожности ($R = 0{,}46$; $p < 0{,}05$).

Полагают, что нарушения аффективного статуса, изменение показателей психофизиологического статуса являются отражением общеизвестной зависимости реализации функций мозга и, прежде всего, высших интегративных от адекватного обеспечения церебральной потребности в кислороде. Показана патофизиологическая роль гипоксии в дисфункции нейронов вследствие клеточного ацидоза, ионного дисбаланса, активации процессов свободно-радикального окисления, изменения активности и количества нейромедиаторов, рецепторов и других факторов [7]. У больных ХПН наблюдаются признаки нормохромной, нормоцитарной анемии: снижается содержание эритроцитов, гемоглобина, гематокрита (табл. 3). Установлено, что количество эритроцитов и гемоглобина в периферической крови у больных ХПН значимо коррелирует с некоторыми показателями аффективного статуса: общим уровнем тревожности, тестами «самочувствие» и «активность» (табл. 4). У больных ХПН ведущим фактором развития гипоксии нейронов является гемический компонент. Кроме этого, с учетом ряда патогенетических факторов: уремической

интоксикации, нарушений кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, дефицита железа, витаминов, белка и других факторов, целесообразно говорить о смешанном варианте развития гипоксии у больных ХПН.

Таблица 3

Влияние ЭПО на гематологические показатели у больных ХПН (M ± m)

Показатели / Группы больных	Группа 1 Контроль	Группа 2 ХПН	Группа 3 ХПН+ЭПО
Эритроциты, ·1012/л	4,54 ± 0,13	3,03 ± 0,12 #	3,33 ± 0,09
Гемоглобин, г/л	135,36 ± 5,47	91,29 ± 3,39 #	103,91 ± 3,92 ^
Гематокрит, %	39,63 ± 1,42	27,29 ± 0,98 #	31,79 ± 0,97 ^
СО эритроцита, фл	88,23 ± 1,19	90,89 ± 1,35	95,89 ± 0,96 ^
ССГЭ, пг	29,73 ± 0,46	30,34 ± 0,46	31,98 ± 0,31 ^

Таблица 4

Корреляционная матрица между показателями психологического статуса и признаками анемии у больных ХПН до процедуры гемодиализа

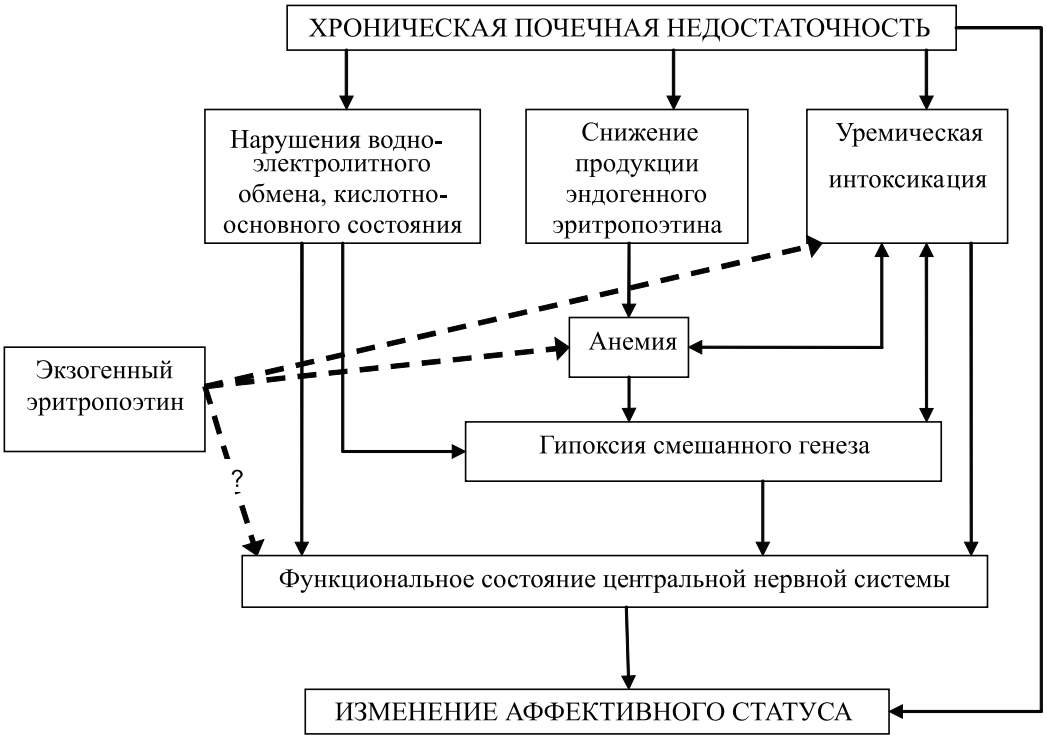
Показатели	Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л	Гемоглобин, г/л
Тест Люшера, баллы	R = −0,20; p > 0,05	R = −0,20; p > 0,05
Общий уровень тревожности, баллы	R = −0,85; p < 0,05	R = −0,86; p < 0,05
Тест объема и скорости переключения внимания, с	R = −0,12; p > 0,05	R = −0,14; p > 0,05
Уровень ситуативной тревожности, баллы	R = −0,18; p > 0,05	R = −0,20; p > 0,05
Тест «самочувствие», баллы	R = 0,33; p < 0,05	R = 0,34; p < 0,05
Тест «активность», баллы	R = 0,42; p < 0,05	R = 0,42; p < 0,05
Тест «настроение», баллы	R = 0,19; p > 0,05	R = 0,20; p > 0,05

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

Применение ЭПО у больных ХПН приводит к изменению аффективного статуса. Частично или полностью нормализуются показатели тестов Люшера, общего уровня тревожности, тестов «самочувствие» и «активность», улучшалась когнитивная функция при исследовании объема и скорости переключения внимания (см. табл. 1). Отдельного внимания заслуживает влияние ЭПО на показатели психофизиологического статуса (см. табл. 2). Значимые эффекты ЭПО связаны с восстановлением способности зрительного анализатора различать поступающую к нему информацию, ассоциативных взаимоотношений между двумя, а также несколькими нервными центрами в пределах взаимодействий зрительного, моторного, слухового и вестибулярного анализаторов. Однако эффективность работы системы обратной связи между нервными центрами по показателю уровеня произвольной регуляции движений, отражающая наиболее развитые в функциональном отношении способности нервной ткани, не восстанавливалась.

Позитивное влияние ЭПО на аффективный статус, психофизиологические параметры может быть опосредовано разными механизмами. Во-первых, антианемическим действием и, как следствие, коррекцией гемической гипоксии и восстановлением активности нейронов. Применение ЭПО у больных терминальной ХПН приводит к увеличению содержания в периферической крови эритроцитов (на 10%), гемоглобина (на 18%), гематокрита (на 12%), среднего объема эритроцита, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците (табл. 3). Во-вторых, применение ЭПО у больных ХПН оказывает дезинтоксикационный эффект: снижается концентрация креатинина в сыворотке (в группе 2 – 713,60 ± 41,05 мкмоль/л; в группе 3 – 606,54 ± 30,58 мкмоль/л; $p < 0,05$). Данный факт может быть связан с увеличением количества эритроцитов – основных транспортеров различных веществ в плазме. Кроме того, в экспериментальных условиях ЭПО оказывает цитопротекторный эффект, блокирует апоптоз нефроэпителия и способствует восстановлению функции почек [12]. Наконец, нельзя исключить прямой механизм нейропротекторного действия ЭПО. ЭПО может вмешиваться в метаболизм нейронов, активируя кальциевые каналы и высвобождение нейромедиаторов, стимулируя неоангиогенез в нервной ткани, созревание и дифференцировку клеток глии [14]. В настоящее время систему ЭПО – рецептор ЭПО рассматривают как мультимодальный эндогенный механизм, защи-

щающий клетки мозга от повреждения гипоксией и свободными радикалами [6, 15]. Полученные результаты и предполагаемый механизм протекторного действия ЭПО на аффективный статус у больных ХПН представлены на схеме (рисунок).



Предполагаемый механизм влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных ХПН, находящихся на гемодиализе

Выводы

1. У больных ХПН, находящихся на гемодиализе, нарушен аффективный статус по показателям субъективных и объективных методов исследования. Развитие аффективных нарушений сопровождается угнетением самочувствия, активности, настроения, повышением уровня общей, ситуативной и личностной тревожности, ухудшением внимания. Изменение аффективного статуса у больных ХПН не зависит от нозологического профиля непосредственной причины ХПН, стажа гемодиализа, возраста, пола.

2. Нарушения аффективного статуса у больных ХПН нарастают по мере изменений психофизиологического статуса и снижения количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови.

3. Применение ЭПО у больных ХПН приводит к восстановлению большинства показателей аффективного и психофизиологического статуса.

4. Механизм протекторного действия ЭПО на аффективный статус у больных ХПН связан с антианемическим и дезинтоксикационным эффектами.

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».

Список литературы

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

2. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология нервной системы / Г.Н. Крыжановский, Е.И. Гусев. – М.: МИА, 2009. – 512 с.

3. Ломов Б.Ф. Методологические и теоретические проблемы психологии. – М., 1984.

4. 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. – С. 79–82.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

6. Byts N. Erythropoietin: a multimodal neuroprotective agent / N. Byts, A.L. Sirén // Exp. Transl. Stroke. Med. – 2009. – Vol. 1. – 4 p.

7. Choi D.W. Ischemia-induced neuronal apoptosis // Curr. Opin. Neurobiol. – 1996. – Vol. 6, № 5. – P. 667–672.

8. Furuland H. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients / H. Furuland, T. Linde, J. Ahlmen et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 353–361.

9. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors // The Oncologist. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 15–18.

10. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons // Physiol. Rev. – 1999. – Vol. 79, № 4. – P. 1431–1568.

11. Miskowiak K. Erythropoietin reduces neural and cognitive processing of fear in human models of antidepressant drug action / K. Miskowiak, U. O'Sullivan, C.J. Harmer // Biol. Psychiatry. – 2007. – Vol. 62, № 11. – P. 1244–1250.

12. Sharples E.J. Erythropoietin in experimental acute renal failure / E.J. Sharples, M.M. Yaqoob // Nephron. Exp. Nephrol. – 2006. – Vol. 104, № 3. –P. 83–88.

13. Smogorzewski M.J. Altered acetylcholine metabolism of brain in uremia: role of secondary hyperparathyroidism / M.J. Smogorzewski, S.G. Massry // J. Ren. Nutr. – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 122–126.

14. Sugawa M. Effects of erythropoietin on glial cell development; oligodendrocyte maturation and astrocyte proliferation / M. Sugawa, Y. Sakurai, Y. Ishikawa-Ieda et al. // Neurosci. Res. – 2002. – Vol. 44, № 4. – P. 391–403.

15. Yoo J.Y. Neuroprotective effects of erythropoietin posttreatment against kainate-induced excitotoxicity in mixed spinal cultures / J.Y. Yoo, Y.J. Won, J.H. Lee et al. // J. Neurosci. Res. – 2009. – Vol. 87, № 1. – P. 150–163.

References

1. Zaharov Ju.M. Klinicheskajanefrologija, 2009, vol. 1, pp. 16–21.

2. Kryzhanovskij G.N. Dizreguljacionnajapatologijanervnojsistemy [Dysregulation pathology of the nervous system]. Moscow, MIA, 2009. 512 p.

3. Lomov B.F. Metodologicheskie i teoreticheskieproblemypsihologii [Methodological and theoretical problems of psychology]. Moscow, 1984.

4. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Krivohizhina L.V., Ahmatov V.Ju.VestnikJuzhno-Ural'skogogosudarstvennogouniversite ta. Serija: Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskajakul'tura, 2009, vol. 20, pp. 79–82.

5. RebrovaO.Ju.Statisticheskijanalizmedicinskihdannyh. Primeneniepaketaprikladnyhprogramm STATISTICA [Statistical Analysis of Medical Data. Application of the Statistica Software Package]. Moscow, MediaSphera, 2006, 312 p.

6. Byts N., Sirén A.L. Exp. Transl. Stroke. Med., 2009, vol. 1, p. 4.

7. Choi D.W. Curr. Opin. Neurobiol., 1996, vol. 6, no 5, p. 667–672.

8. Furuland H., Linde T., Ahlmen J. et al. Nephrol. Dial. Transplant., 2003, vol. 18, p. 353–361.

9. Lappin T. The Oncologist, 2003, vol. 8, no 1, p. 15–18.

10. Lipton P. Physiol. Rev., 1999, vol. 79, no 4, p. 1431–1568.

11. Miskowiak K., O'Sullivan U., Harmer C.J. Biol. Psychiatry, 2007, vol. 62, no 11, p. 1244–1250.

12. Sharples E.J., Yaqoob M.M Nephron. Exp. Nephrol., 2006, vol. 104, no 3, p. 83–88.

13. Smogorzewski M.J., Massry S.G. J. Ren. Nutr., 2008, vol. 18, no 1, p. 122–126.

14. Sugawa M., Sakurai Y., Ishikawa-Ieda Y. et al. Neurosci. Res., 2002, vol. 44, no 4, p. 391–403.

15. Yoo J.Y., Won Y.J., Lee J.H. et al. J. Neurosci. Res., 2009, vol. 87, no 1, p. 150–163.

Рецензенты:

Телешева Л.Ф., д.м.н., профессор, проректор по научной работе и международным связям ГБОУ ВПО «ЧелГМА» Минздравсоцразвития России, г. Челябинск;

Цейликман О.Б., д.м.н., профессор кафедры адаптивной физической культуры и медико-биологической подготовки ФГБОУ ВПО (НИУ) «ЮУрГУ», г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 06.06.2012.