УДК 616.155.1-007.1

ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]Лебедева Е.А., [1]Беляевский А.Д., [2]Белоусова М.Е.

[1]ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru;

[2]МБЛПУ «Городская больница скорой медицинской помощи», Ростов-на-Дону

Учитывая то обстоятельство, что организм – саморегулирующаяся система, новым направлением в терапии критических состояний представляется использование регулирующих веществ, в норме продуцирующихся в самом организме. К таким веществам относится цитокин – эритропоэтин (ЭПО) и его синтетический аналог – рекомбинантный ЭПО (РЭПО). Защитная функция ЭПО (как in vivo, так и in vitro) по влиянию на апоптоз доказана при ишемическом реперфузионном повреждении миокарда, почки и печени. Иизвестны механизмы протективного действия ЭПО или РЭПО на ишемию – реперфузию в других органах и тканях, включая головной мозг, спинной мозг, мышечную ткань сосудов, сердце. ЭПО ингибирует противовоспалительные цитокины, нормализует окислительно-восстановительное состояние, участвует в нейрогенезе, вызывает активацию эндотелиальной NO синтетазы и предотвращает церебральный вазоспазм, а также уменьшает NO-токсичность. Есть данные, свидетельствующие о том, что ЭПО имеет прямые эффекты антиоксиданта. Есть отдельные сообщения о том, что среди травматологических пациентов, находящихся в реанимационном отделении, летальность в группе с использованием ЭПО оказывалась достоверно меньшей. Данный факт наводит на размышления об общей защитной роли ЭПО по отношению ко всем жизненно важным органам и тканям, позволяя использовать внеэритропоэтические эффекты данного препарата в терапии критических состояний.

Ключевые слова: эритропоэтин, протективные свойства

EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN IN CLINIC AND EXPERIMENT

[1]Lebedeva E.A., [1]Beljaevskij A.D., [2]Belousova M.E.

[1]Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru;

[2]City hospital first help, Rostov-on-Don

Considering that circumstance that the organism – the self-regulating system, the new direction in therapy of critical conditions is represented use of regulating substances, in norm being produced in the organism. Such substances treats cytokin – erythropoietin (EPO) and its synthetic analog – recombinant EPO (REPO). The EPO protective function (both in vivo, and in vitro) on influence on апоптоз is proved at ischemic reperfuzionny injury of a myocardium, a kidney and a liver. Iizvestna mechanisms of protective action of EPO or REPO on ischemia – a reperfuziya in other bodies and fabrics, including a brain, a spinal cord, a muscular fabric of vessels, heart. EPO reduces anti-inflammatory cytokines, leads to norm an oxidation-reduction condition, participates in neurogenesis, causes activation of endotelialny NO-sintenasa and prevents cerebral vasospasm, and also reduces NO toxicity. There are the data, testifying that EPO has direct effects of an antioxidant. There are separate messages that among the traumatologic patients being in resuscitation unit, the lethality in group with use of EPO appeared authentically smaller. This fact directs at reflections about the general protective role of EPO on the relation to all vitals and fabrics, allowing to use vneeritropoetichesky effects given a preparation in therapy of critical conditions.

Keywords: erythropoietin, protective properties

Учитывая то обстоятельство, что организм – саморегулирующаяся система, новым направлением в терапии критических состояний представляется использование регулирующих веществ, в норме продуцирующихся в самом организме. К таким веществам относится цитокин – эритропоэтин (ЭПО) и его синтетический аналог – рекомбинантный ЭПО (РЭПО). Согласно структурно-функциональной классификации ЭПО является цитокином – гормоноподобным регулятором, относящимся к факторам роста гемопоэтических клеток [5]. Молекулярная масса гликопротеина – ЭПО составляет 30 кДА. Время биологического полураспада у человека – 6–8 часов. У здоровых людей уровень эритропоэтина в сыворотке низкий (0,01–0,03 МЕ/мкл), но относительно стабильный. Запасов эритропоэтина в организме не обнаружено [11].

Актуальным представляется изучение эффектов эритропоэтина и его аналогов в терапии патологических состояний.

Цель исследования: изучение направлений терапии, в которых используется эритропоэтин и его синтетические аналоги.

Материал и методы исследования

Проведено изучение базы источников литературы фондов библиотек Ростовского государственного медицинского университета, Южного федерального университета, Донской государственной публичной библиотеки и PUB MED (поисковое слово – эритропоэтин (erythropoietin).

Результаты исследования и их обсуждение

ЭПО – pleiotropic агент, то есть он может действовать на несколько типов клеток по разным механизмам [14]. ЭПО принадлежит роль межклеточных медиаторов при иммунном ответе и многих других физиоло-

гических и патологических реакциях в организме [25]. В 1974 году Международной комиссией по биохимической номенклатуре (JUPAC-JUB) ЭПО был признан гормоном и включен в Международную классификацию пептидных гормонов [6]. Этот белок с полным основанием можно отнести к «настоящим гормонам», так как он, выделяясь клетками почек, действует на удаленные клетки-предшественники эритропоэза, находящиеся в костном мозге.

Продукция ЭПО генетически детерминирована [1]. Образование ЭПО не индуцируется посредством нервной или гуморальной регуляции [11]. Главным фактором, стимулирующим и регулирующим продукцию ЭПО, является гипоксия [23]. В условиях гипоксии количество циркулирующего в плазме ЭПО возрастает примерно в 1000 раз и достигает 5–30 ед./мл [2, 42]. В ответ на снижение кислорода фактор индукции гипоксии (HIF-1) активирует выработку ЭПО [23].

Клонирование и экспрессия гена ЭПО, расположенного на хромосоме 7 в области 11–22, позволили охарактеризовать молекулярные процессы синтеза ЭПО. На модели «эндокринной» почки по Г. Селье было показано, что биогенез ЭПО происходит по обычной схеме образования белка и включает в себя депрессию синтеза РНК, специфичную для гормона [6]. Ген для ЭПО-рецептора (ЭПО-р) обнаружен на хромосоме 19 у человека. Он кодирует белок, состоящий их 507 аминокислот и содержащий одну связанную с мембраной область. ЭПО связывается с двумя молекулами ЭПО-р.

Первичными клетками выработки ЭПО в организме человека являются перитубулярные фибробласты в почках и в меньшей степени (от 5 до 15%) гепатоциты в печени [2, 31, 42]. Идентифицированы и другие очаги продукции эритропоэтина: матка и головной мозг, в которых экспрессия эритропоэтина также имеет тканевую специфичность [1, 41].

Согласно последним данным, ЭПО определен как мультифункциональный трофический фактор, имеющий различные точки экспрессии, специфическую тканевую регуляцию и ряд различных механизмов воздействия [1, 31].

На VI Международной конференции по патофизиологии и фармакологии ЭПО и других гемопоэтических ростовых факторов (Любек, 27–29.06.1997 г.) были представлены данные об экспрессии гена ЭПО в различных органах. Функциональные рецепторы к ЭПО найдены на мембранах клеток красного ростка костного мозга, на клетках миелоидного ряда, лимфоцитах, мегакариоцитах, эндотелиальных, мезангиальных, миокардиальных, гладкомышечных клетках и нейронах [14, 15].

В настоящее время вещество широко используется для лечения анемий у пациентов с различной патологией: с заболеваниями почек, у лиц, находящихся на гемодиализе [18], при беременности и у родильниц [7, 21], до и после операции по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов у больных с дегенеративно дистрофическими поражениями и ревматоидным артритом [4], у новорожденных [3], при онкологических заболеваниях [35, 37], в том числе и при множественной миеломе [29].

При коррекции анемии используется один из первоочередных эффектов ЭПО, согласно которым он получил свое название, является его влияние на выработку эритроцитов. Механизм влияния основан на предотвращении ЭПО апоптоза клеток – предшественников эритроцитов [12, 32]. Продукция ЭПО контролируется механизмом обратной связи. При снижении числа переносчиков кислорода, т.е. эритроцитов, и развитии тканевой гипоксии активируется генная экспрессия эритропоэтина. Образовавшаяся в крови повышенная концентрация эритропоэтина приводит к возбуждению эритропоэза в костном мозге, увеличению доставляемого кислорода и угнетению генной экспрессии эритропоэтина [32].

Применение рекомбинантного ЭПО во многих случаях улучшает качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью [8, 30], способствует кардиопротекции [49].

Лечение рекомбинантным ЭПО приводит к защите миокарда от ишемии [13], к улучшению коронарной перфузии [16], увеличивает длительность функционирования эндотелиальных клеток [19] при кислородном голодании.

Введение ЭПО сразу после развития инфаркта миокарда приводило к снижению на 23-30% размера зоны инфаркта миокарда (в опытах на крысах) [44]. При этом наблюдался эффект неоваскуляризации, который был ассоциирован с увеличением альфа-миозиновых цепей. Применение ЭПО при ИМ показало, что уменьшение инфарктной зоны обусловлено вовлечением в процесс сосудистых клеток предшественников [26], которые способствуют регенерации ткани.

В ряде исследования показано, что уменьшение апоптоза – один из возможных главных механизмов защитного эффекта ЭПО и его аналогов (рекомбинантного ЭПО) [13, 16, 17].

Защитная функция ЭПО (как in vivo, так и in vitro) по влиянию на апоптоз доказана при ишемическом реперфузионном повреждении миокарда [16 , 17], почки [45] и печени [39].

Однако стали известны и другие механизмы протективного действия ЭПО или РЭПО на ишемию – реперфузию в различных органах и тканях, включая головной мозг [41], спинной мозг [50], мышечную ткань сосудов [10], сердце [13, 16]. Так, кардиопротективные эффекты ЭПО связывают с сохранением уровней АТФ при ишемии миокарда [48]. Считают, что ренопротективные эффекты ЭПО связаны с увеличением регенерации эпителия канальцев почек и восстановлением функционального аппарата почки [45]. ЭПО ингибирует противовоспалительные цитокины [9, 46], нормализует окислительно-восстановительное состояние [12], участвует в нейрогенезе [40, 47], вызывает активацию эндотелиальной NO-синтетазы и предотвращает церебральный вазоспазм [38], а также уменьшает NO-токсичность [22]. Есть данные, свидетельствующие о том, что ЭПО имеет прямые эффекты антиоксиданта [27].

Механизм защитной функции ЭПО и рЭПО на головной мозг до конца неясен. ЭПО имеет мощные нейропротективные свойства [25], осуществляя непосредственную защиту нейронов от ишемического повреждения и стимулируя клетки эндотелия [31, 26].

При изучении действия ЭПО в ЦНС оказалось, что ЭПО продуцируется нейронами и астроцитами и является биологически активным. В паракринной системе мозга ЭПО связывается с рецепторами на смежной клетке и поэтому не поступает в циркуляцию крови [6]. Количество рецепторов к ЭПО во взрослом человеческом мозге в 30 раз меньше, чем в гемопоэтический ткани [27].

Предполагают, что антиапоптический эффект ЭПО как по отношению к нейронам [27, 32, 41], так и по отношению к клеткам эндотелия [19], связан с предотвращением гибели клеток и фрагментации ДНК [43]. ЭПО может проявить антиапоптический эффект и путем регулирования генов, вовлеченных в процесс апоптоза [28].

Однако есть отдельные исследования, которые свидетельствуют о том, что выработку мозгового ЭПО может стимулировать не только гипоксия, но также и другие метаболические нарушения (гипогликемия или изменения деполяризации нейронов), которые приводят к нарушениям в митохондриях клетки через активацию фактора индукции гипоксии (HIF-1) [33].

Есть данные, что ЭПО предупреждает полинейропатию, развивающуюся во время химиотерапии (опыты in vitro и на животных) [34], защищает нейроны сетчатки глаза от дегенерации [24], положительно влияет на иммунную систему [37].

Есть отдельные сообщения о том, что среди травматологических пациентов, находящихся в реанимационном отделении, летальность в группе с использованием ЭПО оказывалась достоверно меньшей [20, 36].

Данный факт наводит на размышления об общей защитной роли ЭПО по отношению ко всем жизненно важным органам и тканям, позволяя использовать внеэритропоэтические эффекты данного препарата в терапии критических состояний.

Список литературы

1. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Эритропоэтин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы) // Клиническая медицина. - 2007. – № 9. – С. 30–37.

2. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // Тер. арх. – 1990. – Т. 62, № 11. – С. 141-145.

3. Жетищев Р.А. Применение Эпокрина в лечении анемии новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии // Фунд и прикл. пробл. биотехнол. и мед.: материалы науч. техн. конф. – СПб., 2000. – С. 64–65.

4. Казарин В.С., Кустов В.М. Применение отечественного рекомбинантного эритропоэтина в ортопедической хирургии // Фунд и прикл. пробл. биотехнол. и мед.: материалы науч. техн. конф. – СПб., 2000. – С. 65–66.

5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.

6. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэтин: открытия и достижения // Медицинская газета. – 2006. – № 65.

7. Самарина А.В., Синева С.А. Применение рекомбинантного эритропоэтина человека у беременных и родильниц с анемией // Фунд и прикл. пробл. биотехнол. и мед.: материалы науч. техн. конф. – СПб., 2000. – С. 71.

8. Шилов А.М., Мельник М.В., Сарычева А.А. Анемии при сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал – 2003. – Т. 11, № 9. – С. 545.

9. Agnello D., Bigini P., Villa P., Mennini T., Cerami A., Brines M.L., Ghezzi P. // Brain Res. – 2002. – № 952. – P. 128–134.

10. Akimoto T., Kusano E., Inaba T., Iimura O., Takahashi H., Ikeda H., Ito C., Ando Y., Ozawa K., Asano Y. Kidney Int. – 2000. – № 58. – P. 269–282.

11. Bauer C. Erythropoietin – from gene structure to therapeutic applications // J. Perinat. Med. – 1995. – Vol. 23. – № 1–2. – P. 77–81.

12. Bernaudin M., Bellail A., Marti H.H., Yvon A., Vivien D., Duchatelle I., Mackenzie E.T., Petit E. // Glia. – 2000. – Vol. 30. – № 3. – P. 271–278.

13. Bogoyevitch M.A. An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 63. – № 2. – P. 208–216.

14. Buemi M., Cavallaro E., Floccari F., Sturiale A., Aloisi C., Trimarchi M., Grasso G., Corica F., Frisina N. // Clin Science. – 2002. – Vol. 103. – № 3. – P. 275–282.

15. Buemi M., Caccamo C., Nostro L., Cavallaro E., Floccari F., Grasso G. // Med. Res. Rev. – 2005. – Vol. 25. – № 2. – P. 245–259.

16. Cai Z., Manalo D.J., Wei G., Rodriguez E.R., Fox-Talbot K., Lu H., Zweier J.L., Semenza G.L. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – № 1. – P. 79–85.

17. Calvillo L., Latini R., Kajstura J., Leri A., Anversa P., Ghezzi P., Salio M., Cerami A., Brines M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – № 8. – P. 4802–4806.

18. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. BMJ. – 1990. – Vol. 300. – № 6724. – P. 573–578.

19. Chong Z.Z., Kang J.Q., Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – № 23. – P. 2973–2979.

20. Corwin H.L., Gettinger A., Fabian T.C., May A., Pearl R.G., Heard S., An R., Bowers P.J., Burton P., Klausner M.A., Corwin M.J. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – № 10. – P. 1037–1039.

21. Danco J., Huch R., Huch A. Epoietin alfa for treatment of postpartum anaemia // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P. 737–738.

22. Digicaylioglu M., Lipton S.A. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-B signalling cascades // Nature. – 2001. – Vol. 412. – P. 641–647.

23. Fantacci M., Bianciardi P., Caretti A. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – № 46. – P. 17531–17536.

24. Grimm C., Wenzel A., Acar N., Keller S., Seeliger M., Gassmann M. // Adv Exp Med Biol. – 2006. – Vol. 588. – P. 119–131.

25. Hasselblatt M., Ehrenreich H., Sirén A.L. The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease // J. Neurosurg. Anesthesiol. – 2006. – Vol. 18. – № 2. – P. 132–138.

26. Heeschen C., Aicher A., Lehmann R., Fichtlscherer S., Vasa M., Urbich C., Mildner-Rihm C., Martin H., Zeiher A.M., Dimmeler S. // Blood. – 2003. – № 102. – P. 1340–1346.

27. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage // Acta Paediatr. Suppl. – 2002. – Vol. 91. – № 438. – P. 36–42.

28. Kumral A., Baskin H., Yesilirmak D.C., Ergur B.U., Aykan S., Genc S., Genc K., Yilmaz O., Tugyan K., Giray O., Duman N., Ozkan H. // Neonatology. – 2007. – Vol. 92. – № 4. – P. 269–278.

29. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H., Höcker P., Gisslinger H., Barnas U. N. // Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. – № 24. – P. 1693–1699.

30. Manolis A.S., Tzeis S., Triantafyllou K., Michaelidis J., Pyrros I., Sakellaris N., Kranidis A., Melita H. // Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord. – 2005. – Vol. 5. – № 5. – P. 355–375.

31. Marti H.H. Erythropoietin and the hypoxic brain // J. Exp Biol. – 2004. – Vol. 207. – № 18. – P. 3233–3242.

32. Marti H.H., Bernaudin M., Petit E., Bauer C. // News Physiol. Sci. – 2000. – Vol. 15. – P. 225–229.

33. Masuda S., Chikuma M., Susaki R. Insulinlike growth factors and insulin stimulate erythropoietin production in primary cultured astrocytes // Brain Res. – 1997. – № 745. –P. 63–70.

34. Melli G., Jack C., Lambrinos G.L., Ringkamp M., Hoke A. // Neurobiol Dis. – 2006. –Vol. 24. – № 3. – P. 525–530.

35. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S., Abeloff M.D., Spivak J.L. // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. – № 24. – P. 1689–1692.

36. Moore E.M., Bellomo R., Nichol A.D. Erythropoietin as a novel brain and kidney protective agent // Anaesth. Intensive Care. – 2011. – Vol. 39. – № 3. – P. 356–372.

37. Oster W., Herrmann F., Cicco A. Erythropoietin prevents chemotherapy-induced anemia: case report // Blut. – 1990. – Vol. 60. – № 2. – P. 88–92.

38. Santhanam A.V., Katusic Z.S. Erythropoietin and cerebral vascular protection: role of nitric oxide // Acta Pharmacol. Sin. – 2006. – Vol. 27. – № 11. – P. 1389–1394.

39. Sepodes B., Maio R., Pinto R., Sharples E., Oliveira P., McDonald M., Yaqoob M., Thiemermann C., Mota-Filipe H. // Transpl. Int. – 2006. – Vol. 19. – № 11. – P. 919–926.

40. Shingo T., Sorokan S.T., Shimazaki T., Weiss S. // J. Neurosci. – 2001. – Vol. 21. – № 24. – P. 9733–9743.

41. Sirén A.L., Fratelli M., Brines M., Goemans C., Casagrande S., Lewczuk P., Keenan S., Gleiter C., Pasquali C., Capobianco A., Mennini T., Heumann R., Cerami A., Ehrenreich H., Ghezzi P. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – № 7. – P. 4044–4049.

42. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in heals and disease // J. Perinat. Med. –м 1995. – Vol. 23. – № 1–2. – P. 13–17.

43. Sun Y., Zhou C., Polk P., Nanda A., Zhang J.H. // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. – 2004. – Vol. 24. – № 2. – P. 259–270.

44. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H., Boddeus K., van der Velden J., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Schoemaker R.G. // J. Am Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – № 1. – P. 125–33.

45. Vesey D.A., Cheung C., Pat B., Endre Z., Gobé G., Johnson D.W. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19. – № 2. – P. 348–355.

46. Villa P., Bigini P., Mennini T., Agnello D., Laragione T., Cagnotto A., Viviani B., Marinovich M., Cerami A., Coleman T.R., Brines M., Ghezzi P. // J. Exp. Med. – 2003. – Vol. 198. – № 6. – P. 971–975.

47. Wang L., Zhang Z., Wang Y., Zhang R., Chopp M. // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – № 7. – P. 1732–1737.

48. Wright G.L., Hanlon P., Amin K., Steenbergen C., Murphy E., Arcasoy M.O. // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – № 9. – P. 1031–1033.

49. Wu H., Lee S.H., Gao J., Liu X., Iruela-Arispe M.L. // Development. – 1999. – Vol. 126. – № 16. – P. 3597–3605.

50. Yang C.W., Li C., Jung J.Y., Shin S.J., Choi B.S., Lim S.W., Sun B.K., Kim Y.S., Kim J., Chang Y.S., Bang B.K. // FASEB. J. – 2003. – Vol. 17. – № 12. –P. 1754–1755.

References

1. Baksheev V.I., Kolomoec N.M. Jeritropojetin v klinicheskoj praktike: proshloe, nastojawee i buduwee (obzor literatury) (Eritropoetin in clinical practice: last, present and future (literature review). Clinical medicina. 2007. no. 9. pp. 30–37.

2. Ermolenko V.M., Nikolaev A.Ju. Jeritropojetin: biologicheskie svojstva i primenenie v klinike (Eritropoetin: biological properties and application in clinic). Therapeutic archive. 1990. Vol. 62. no. 11. pp. 141–145.

3. Zhetiwev R.A. Primenenie Jepokrina v lechenii anemii novorozhdennyh, nahodjawihsja v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii (Epokrin's application in treatment of anemia of the newborns being in office of reanimation and intensive therapy). Fundamental and applied problems of biotechnology and medicine: materials of scientifically technical conference. St. Petersburg. 2000. pp. 64–65.

4. Kazarin V.S., Kustov V.M. Primenenie otechestvennogo rekombinantnogo jeritropojetina v ortopedicheskoj hirurgii. (Application domestic recombinant erythropoietin in orthopedic surgery) Fundamental and applied problems of biotechnology and medicine: materials of scientifically technical conference. St. Petersburg. 2000. pp. 65–66.

5. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny. – SPb.: OOO «Izdatel'stvo Foliant», 2008. 552 p.

6. Pavlov A.D., Morwakova E.F., Rumjancev A.G. Jeritropojetin: otkrytija i dostizhenija (Eritropoetin: opening and achievements). Medical newspaper. 2006. no. 65.

7. Samarina A.V., Sineva S.A. Primenenie rekombinantnogo jeritropojetina cheloveka u beremennyh i rodil'nic s anemiej

(Application recombinant erythropoietin at pregnant women and women in childbirth with anemia). Fundamental and applied problems of biotechnology and medicine: materials of scientifically technical conference. St. Petersburg. 2000. pp. 71.

8. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Sarycheva A.A. Anemii pri serdechnoj nedostatochnosti (Anemias at warm insufficiency). The Russian medical magazine. 2003. Vol. 11. no. 9. pp. 545.

9. Agnello D., Bigini P., Villa P., Mennini T., Cerami A., Brines M.L., Ghezzi P. Brain Res. 2002. no. 952. pp. 128–134.

10. Akimoto T., Kusano E., Inaba T., Iimura O., Takahashi H., Ikeda H., Ito C., Ando Y., Ozawa K., Asano Y. Kidney Int. 2000. no. 58. pp. 269–282.

11. Bauer C. Erythropoietin – from gene structure to therapeutic applications. J. Perinat. Med. 1995. Vol. 23. no. 1–2. pp. 77–81.

12. Bernaudin M., Bellail A., Marti H.H., Yvon A., Vivien D., Duchatelle I., Mackenzie E.T., Petit E. Glia. 2000. Vol. 30. no. 3. pp. 271–278.

13. Bogoyevitch M.A. An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection. Cardiovasc. Res. 2004. Vol. 63. no. 2. pp. 208–216.

14. Buemi M., Cavallaro E., Floccari F., Sturiale A., Aloisi C., Trimarchi M., Grasso G., Corica F., Frisina N. Clin Science. 2002. Vol. 103. no. 3. pp. 275–282.

15. Buemi M., Caccamo C., Nostro L., Cavallaro E., Floccari F., Grasso G. Med. Res. Rev. 2005. Vol. 25. no. 2. pp. 245–259.

16. Cai Z., Manalo D.J., Wei G., Rodriguez E.R., Fox-Talbot K., Lu H., Zweier J.L., Semenza G.L. Circulation. 2003. Vol. 108. no. 1. pp. 79–85.

17. Calvillo L., Latini R., Kajstura J., Leri A., Anversa P., Ghezzi P., Salio M., Cerami A., Brines M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. no. 8. pp. 4802–4806.

18. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. BMJ. 1990. Vol. 300. no. 6724. pp. 573–578.

19. Chong Z.Z., Kang J.Q., Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. Circulation. 2002. Vol. 106. no. 23. pp. 2973–2979.

20. Corwin H.L., Gettinger A., Fabian T.C., May A., Pearl R.G., Heard S., An R., Bowers P.J., Burton P., Klausner M.A., Corwin M.J. N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. no. 10. pp. 1037–1039.

21. Danco J., Huch R., Huch A. Epoietin alfa for treatment of postpartum anaemia. Lancet. 1990. Vol. 335. pp. 737–738.

22. Digicaylioglu M., Lipton S. A. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-B signalling cascades. Nature. 2001. Vol. 412. pp. 641–647.

23. Fantacci M., Bianciardi P., Caretti A. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. no. 46. pp. 17531–17536.

24. Grimm C., Wenzel A., Acar N., Keller S., Seeliger M., Gassmann M. Adv Exp Med Biol. 2006. Vol. 588. pp. 119–131.

25. Hasselblatt M., Ehrenreich H., Sirén A.L. The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease. J. Neurosurg. Anesthesiol. 2006. Vol. 18. no. 2. pp. 132–138.

26. Heeschen C., Aicher A., Lehmann R., Fichtlscherer S., Vasa M., Urbich C., Mildner-Rihm C., Martin H., Zeiher A.M., Dimmeler S. Blood. 2003. no. 102. pp. 1340–1346.

27. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. Acta Paediatr. Suppl. 2002. Vol. 91. no. 438. pp. 36–42.

28. Kumral A., Baskin H., Yesilirmak D.C., Ergur B.U., Aykan S., Genc S., Genc K., Yilmaz O., Tugyan K., Giray O., Duman N., Ozkan H. Neonatology. 2007. Vol. 92. no. 4. pp. 269–278.

29. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H., Höcker P., Gisslinger H., Barnas U. N. Engl. J. Med.. 1990. Vol. 322. no. 24. pp. 1693–1699.

30. Manolis A.S., Tzeis S., Triantafyllou K., Michaelidis J., Pyrros I., Sakellaris N., Kranidis A., Melita H. Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord. 2005. Vol. 5. no. 5. pp. 355–375.

31. Marti H.H. Erythropoietin and the hypoxic brain. J. Exp Biol. 2004. Vol. 207. no. 18. pp. 3233–3242.

32. Marti H.H., Bernaudin M., Petit E., Bauer C. News Physiol. Sci. 2000. Vol. 15. pp. 225–229.

33. Masuda S., Chikuma M., Susaki R. Insulinlike growth factors and insulin stimulate erythropoietin production in primary cultured astrocytes. Brain Res. 1997. no. 745. pp. 63–70.

34. Melli G., Jack C., Lambrinos G.L., Ringkamp M., Hoke A. Neurobiol Dis. 2006. Vol. 24. no. 3. pp. 525–530.

35. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S., Abeloff M.D., Spivak J.L. N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 322. no. 24. pp. 1689–1692.

36. Moore E.M., Bellomo R., Nichol A.D. Erythropoietin as a novel brain and kidney protective agent. Anaesth. Intensive Care. 2011. Vol. 39. no.3. pp. 356–372.

37. Oster W., Herrmann F., Cicco A. Erythropoietin prevents chemotherapy-induced anemia: case report. Blut. 1990. Vol. 60. no. 2. pp. 88–92.

38. Santhanam A.V., Katusic Z.S. Erythropoietin and cerebral vascular protection: role of nitric oxide. Acta Pharmacol. Sin. 2006. Vol. 27. no. 11. pp. 1389–1394.

39. Sepodes B., Maio R., Pinto R., Sharples E., Oliveira P., McDonald M., Yaqoob M., Thiemermann C., Mota-Filipe H. Transpl. Int. 2006. Vol. 19. no. 11. pp. 919–926.

40. Shingo T., Sorokan S.T., Shimazaki T., Weiss S. J. Neurosci. 2001. Vol. 21. no. 24. pp. 9733–9743.

41. Sirén A.L., Fratelli M., Brines M., Goemans C., Casagrande S., Lewczuk P., Keenan S., Gleiter C., Pasquali C., Capobianco A., Mennini T., Heumann R., Cerami A., Ehrenreich H., Ghezzi P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. no. 7. pp. 4044–4049.

42. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in heals and disease. J. Perinat. Med. 1995. Vol. 23. no. 1–2. pp. 13–17.

43. Sun Y., Zhou C., Polk P., Nanda A., Zhang J.H. J. Cereb. Blood. Flow. Metab. 2004. Vol. 24. no. 2. pp. 259–270.

44. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H., Boddeus K., van der Velden J., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Schoemaker R.G. J. Am Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. no. 1. pp. 125–33.

45. Vesey D.A., Cheung C., Pat B., Endre Z., Gobé G., Johnson D.W. Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. no. 2. pp. 348–355.

46. Villa P., Bigini P., Mennini T., Agnello D., Laragione T., Cagnotto A., Viviani B., Marinovich M., Cerami A., Coleman T.R., Brines M., Ghezzi P. J. Exp. Med. 2003. Vol. 198. no. 6. pp. 971–975.

47. Wang L., Zhang Z., Wang Y., Zhang R., Chopp M. Stroke. 2004. Vol. 35. no. 7. pp. 1732–1737.

48. Wright G.L., Hanlon P., Amin K., Steenbergen C., Murphy E., Arcasoy M.O. FASEB J. 2004. Vol. 18. no. 9. pp. 1031–1033.

49. Wu H., Lee S.H., Gao J., Liu X., Iruela-Arispe M.L. Development. 1999. Vol. 126. no. 16. pp. 3597–3605.

50. Yang C.W., Li C., Jung J.Y., Shin S.J., Choi B.S., Lim S.W., Sun B.K., Kim Y.S., Kim J., Chang Y.S., Bang B.K. FASEB. J. 2003. Vol. 17. no. 12. pp. 1754–1755.

Рецензенты:

Женило В.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии № 1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону;

Ушакова Н.Д., д.м.н., профессор, заведующая отделением гемодиализа и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «РНИОИ Минздравсоцразвития РФ», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 21.09.2012.