

УДК 615.035.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn624233>

Обзорная статья



Эритропоэтин как антигипоксический цитокин

А.В. Любимов, Д.Д. Быкова, А.С. Тарахтеев, Е.В. Ивченко, С.В. Ефимов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена потенциальной возможности широкого использования эритропоэтина — основного антигипоксического цитокина, продуцируемого клетками почечной паренхимы, а также возможным осложнениям, связанным с его применением. Эритропоэтин представляет собой гликопротеиновый гетеродимер, одной из главных функций которого является регуляция образования и дифференцировки клеток эритроидного ростка и формирование первичной физиологической реакции на гипоксию. В статье суммированы основные эффекты данного цитокина, освещены основные точки приложения гормона, механизмы регуляции содержания и его применение в медицине в качестве естественного фармакологического агента в методе фармакологического прекондиционирования. Также авторы обращают внимание на возрастающую роль гипоксии — одного из наиболее опасных типовых патологических процессов, в формировании жизнеугрожающих состояний организма, который, однако, нашел свое применение в медицине, в частности в качестве физиологического агента при борьбе с сосудистыми заболеваниями, приобретающими колоссальное значение в наше время.

Ключевые слова: гипоксия; эритропоэтин; фармакологическое прекондиционирование; эритроциты; гипоксия-индуцируемый фактор 1.

Как цитировать

Любимов А.В., Быкова Д.Д., Тарахтеев А.С., Ивченко Е.В., Ефимов С.В. Эритропоэтин как антигипоксический цитокин // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn624233>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn624233>

Review Article

Erythropoietin as antihypoxic cytokine

Andrei V. Lyubimov, Diana D. Bykova, Anton S. Tarakhteev, Evgeniy V. Ivchenko, Semen V. Efimov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

This study analyzed the potential for the widespread use of erythropoietin, the main antihypoxic cytokine produced by renal parenchyma cells, and possible complications associated with its use. Erythropoietin is a glycoprotein heterodimer whose main function is the regulation of the formation and differentiation of erythroid germ cells and formation of the primary physiological response to hypoxia. The main effects of this cytokine are summarized, and the main points of application of the hormone, mechanisms of content regulation, and its use in medicine as a natural pharmacological agent in pharmacological preconditioning are highlighted. Attention is also drawn to the increasing role of hypoxia — one of the most dangerous typical pathological processes in the formation of life-threatening conditions, which has found its use in medicine, particularly as a physiological agent in combating vascular diseases, which are gaining enormous importance in our time.

Keywords: hypoxia; erythropoietin; pharmacological preconditioning; erythrocyte; hypoxia-inducible factor 1.

For citation

Lyubimov AV, Bykova DD, Tarakhteev AS, Ivchenko EV, Efimov SV. Erythropoietin as antihypoxic cytokine. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):33–39. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn624233>

Received: 06.12.2023

Accepted: 16.01.2024

Published: 14.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит кислорода является фундаментом для развития многих патологий при разнообразных заболеваниях и критических состояниях. Как правило, кислородная недостаточность служит основным патогенетическим звеном ишемического повреждения сердца [1–3], головного мозга, коллаптоидных и шоковых состояний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2000 г. число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний возросло более чем на 2 млн и в 2019 г. достигло почти 9 млн. На долю болезней сердца сегодня приходится 16 % всех случаев смерти в мире (данные ВОЗ) [4, 5]. Также дефицит кислорода является ключевым компонентом развития полиорганной недостаточности, многих инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Гипоксия (греч. *hupo* — под, ниже, *lat.* *oxy* от *Oxygenium* — кислород) представляет собой типовой патологический процесс, характеризующийся недостаточным

снабжением тканей организма кислородом или сниженной его утилизацией в окислительно-восстановительных реакциях организма. Однако гипоксия может рассматриваться не только как патологическое явление: в физиологических процессах, в частности при интенсивной работе скелетной мускулатуры, в головном мозге при чрезмерной умственной нагрузке развивается быстрая гипоксия [6].

Общепринятая классификация гипоксии (рис. 1–3) основывается на различии в происхождении, патогенезе, степени тяжести и распространенности, а также скорости ее развития [7].

КАРДИОПРОТЕКЦИЯ: ПРОГИПОКСАНТЫ ИЛИ АНТИГИПОКСАНТЫ?

Несмотря на свою «патологичность», такое явление, как гипоксия, нашло свое применение в медицине, в частности в качестве физического фактора

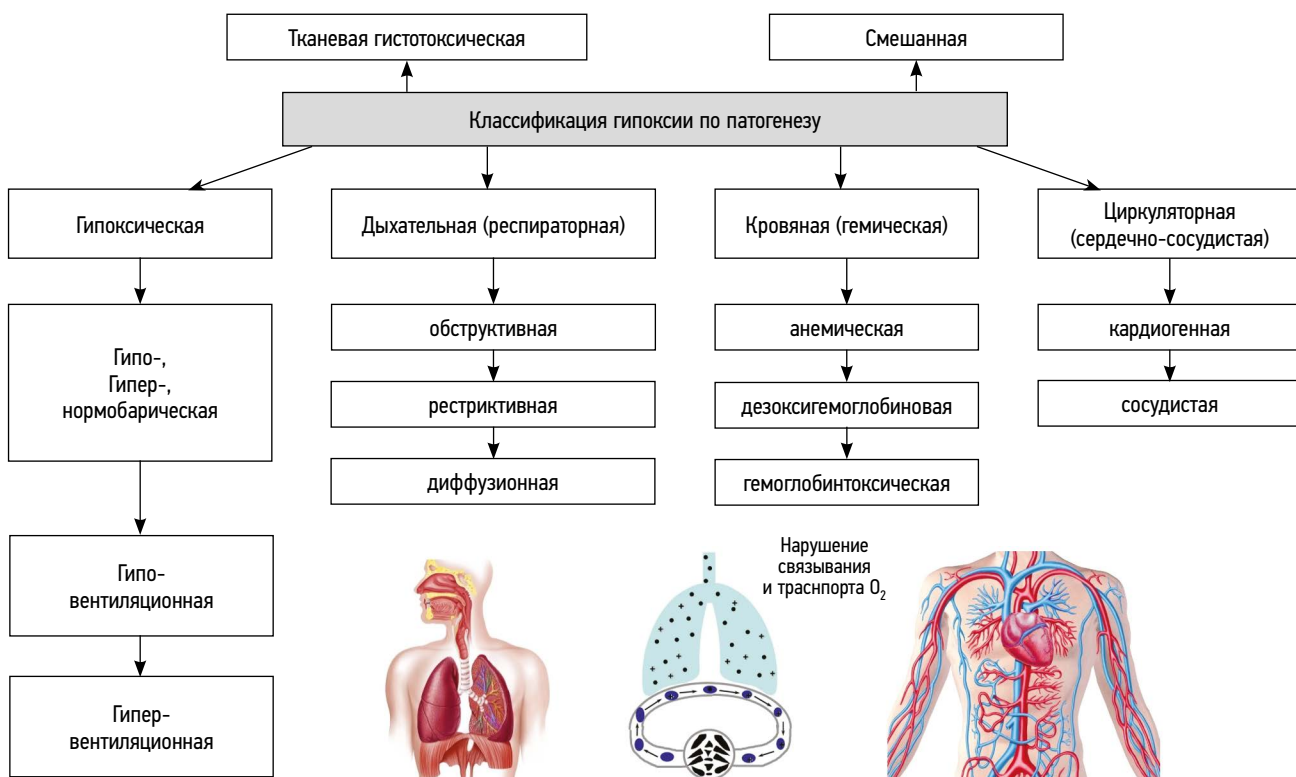


Рис. 1. Классификация гипоксии по патогенезу

Fig. 1. Classification of hypoxia according to the pathogenesis

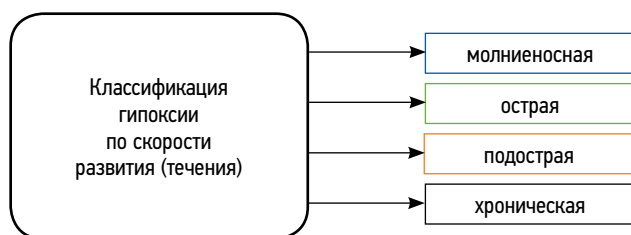


Рис. 2. Классификация гипоксии по скорости развития (течения)

Fig. 2. Classification of hypoxia according to the speed of development

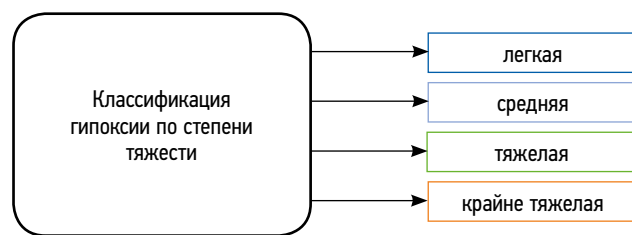


Рис. 3. Классификация гипоксии по степени тяжести

Fig. 3. Classification of hypoxia according to the degree of severity

в прекодиционировании. В целом прекодиционирование представляет собой предварительное воздействие на организм факторами умеренной интенсивности, приводящее к повышению его адаптационных возможностей. Безусловным условием прекодиционирования является именно его неповреждающее действие, определяемое либо подпороговой дозировкой патогенного фактора, либо его экспозицией. Ключевым механизмом данной методики является активация эндогенных защитных процессов, направленных на минимизацию повреждений, в случае возникновения последующих негативных воздействий большей интенсивности. Отмечают два основных направления прекодиционирования: немедикаментозное — с применением физических факторов умеренной интенсивности (гипоксия, температурный стресс) и медикаментозное, или фармакологическое, — с применением фармакологических агентов — ингаляционных анестетиков, антибиотиков, опиоидов, а также агентов эндогенного и бактериального происхождения: липополисахариды, дефероксамин, тромбин, стероидные гормоны, эритропоэтин и др. [8].

Эритропоэтин (EPO) представляет собой гликопротеин, молекулярная масса которого достигает 30 400 дальтон, причем 40 % приходится на углеводы, также содержит до 14 % сиаловых кислот. В 1990 г. в исследованиях Вего N по воздействию хлорида кобальта на почечную паренхиму было выявлено 2 типа факторов, связывающихся с 5'-фланкирующей областью кодирующего эритропоэтин гена. Также исследованы 4 вида РНК, взаимодействующих с геном EPO. Идентифицировано 3 элемента регуляции гена: позитивный элемент, необходимый для индукции его экспрессии в печени, негативный элемент, а также регуляторный элемент, требующийся для индуцибельной экспрессии гена EPO в почках [9]. У здорового человека концентрация EPO в сыворотке крови составляет 5–25 мМЕ/мл. Основными продуцентами EPO в эмбриональном периоде являются клетки печени, в постнатальном — перитубулярные интерстициальные фибробласты коры и тубулярные клетки почек. EPO синтезируется в ответ на снижение кислорода в клетках, это происходит за счет активации чувствительных к кислороду пролилгидроксилаз, которые трансактивируют активный ингибитор транскрипции белковой гипоксии — гипоксия-индуцируемый фактор 1 (HIF-1) [10, 11].

HIF-1 представляет собой гетеродимер, который состоит из двух субъединиц — альфа (HIF-1 α или HIF-2 α) и бета (HIF-1 β). При отсутствии гипоксии (наличии кислорода) альфа-субъединица разрушается. Экспериментальным путем обнаружено, что HIF-1 α экспрессируется в большей степени эпителиальными клетками почек, а HIF-2 α — фибробластами и эндотелиальными клетками [12, 13].

EPO лишен нервной и гуморальной регуляции [14]. Основная функция данного цитокина заключается

в регуляции образования эритроцитов в организме посредством регуляции синтеза ДНК и РНК, делении клеток и образовании гемоглобина, также он участвует в формировании первичной физиологической реакции на гипоксию, однако основная задача EPO — контроль пролиферации и дифференцировки клеток эритроидного ростка, при этом значительно более выраженное влияние цитокин оказывает на клетки-предшественницы и менее выраженное — на морфологически идентифицируемые (проэритробласты и нормобласты), не оказывая влияния на зрелые клетки ввиду отсутствия на них рецепторов к EPO. Другим механизмом регуляции эритроидного роста и дифференцировки эритроидных предшественников является подавление их фагоцитоза макрофагами.

Основной механизм регуляции уровня EPO в плазме крови — возрастающий уровень числа эритроцитов. Имеется обратная связь между содержанием гемоглобина и уровнем EPO в плазме крови [15]. При гипоксии или после кровопотери уровень EPO возрастает в 100–1000 раз.

Поскольку именно почечная ткань отвечает за синтез EPO, его можно рассматривать как маркер почечной патологии. Данный феномен был изучен в клиническом исследовании с пациентами, страдающими хронической болезнью почек (ХБП). В исследовании было доказано повышение уровня EPO в соответствии со стадией ХБП, что свидетельствует о вовлеченности исследуемого цитокина в выявлении ишемии почечной ткани [16].

ПОТЕНЦИАЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА

Экспериментально было доказано, что EPO выступает в роли противовоспалительного модулятора. При исследовании крыс с дилатационной кардиомиопатией было выявлено, что введение им мезенхимальных стволовых клеток с трансфецированным геном EPO подавляло воспаление за счет снижения белка P38 и димерного протеина NF-kB [15], а противовоспалительный эффект у животных с поврежденными ожогом нервами обусловлен подавлением активности микроглии, экспрессии синтазы оксида азота (iNOS) и циклооксигеназы-2 (COX-2) в спинном мозге [17].

Свойства EPO как тканезащитного и антиапоптотического гормона нашли применение в защите органов центральной и периферической нервной системы, что в свою очередь было рассмотрено в исследованиях на белых крысах, когда применение EPO в суммарной дозе 15 000 ЕД/кг (вес животного варьировал в среднем от 250 до 300 г) в экспериментальной ишемии спинного мозга приводило к восстановлению привычной

поведенческой активности спустя несколько суток, это достигалось увеличением количества нормальных нейронов, кровеносных сосудов и глиальных клеток, снижением представительства нервных клеток с хроматолизом и клеток тканей; сетчатки, миокарда, легких, почек, поджелудочной железы, печени. Кроме того, рецепторы к EPO были обнаружены на клетках яичников, матки, гладкомышечных волокнах стенки сосудов, взаимодействие EPO с рецепторами в этих органах запускает ряд метаболических реакций, таких как ангиогенез, мобилизация внутриклеточного кальция, митогенез [19]. Некоторые из представленных клеток способны к самостоятельному синтезу EPO α [20, 21].

Таким образом, кроме регуляции эритропоэза EPO имеет множество плейотропных эффектов. Однако наиболее перспективной в отношении применения в медицине является его антигипоксическая функция, в частности, экспериментально доказано, что предварительное введение EPO в дозе 5000 ЕД за 30 мин до моделирования фокальной ишемии значительно уменьшало размеры очага инфаркта у экспериментальных крыс [22]. Кроме того, введение данного цитокина при трансплантации мобилизованных гемопоэтических стволовых клеток крови значительно снижало сердечную недостаточность при инфаркте миокарда [23], что достигалось помимо активации эритропоэза повышением скорости пролиферации и дифференцировки эндотелиальных колоний стимулирующих клеток, это также стимулировало увеличение плотности капилляров при экспериментальной ишемии конечностей [24]. Рассмотренный пример демонстрирует способность EPO предотвращать циркуляторную гипоксию. Рекомбинантный EPO оказывает цитопротективное действие посредством воздействия на АТФ-зависимые калиевые каналы, данный эффект рассматривается в эксперименте с белыми крысами, подвергшимися оперативным вмешательствам, а позднее моделированию на конечности изолированного кожного лоскута на питающей ножке. Таким образом, предполагается возможность использования фармакологического прекондиционирования с введением EPO для предотвращения проявлений циркуляторной гипоксии как следствие оперативных вмешательств в хирургической практике [25]. Эти опыты демонстрируют огромный потенциал применения исследуемого гормона для предупреждения угрожающих жизни гипоксических состояний в нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной системах. Кроме того, EPO является разрешенным препаратом и его использование не связано с техническими и этическими проблемами. Применение EPO в качестве

препарата, повышающего адаптационные возможности организма в естественных или искусственных гипоксических условиях, при повышенных физических нагрузках, в послеоперационном периоде с целью предупреждения ишемических процессов в тканях носит дискуссионный характер и требует адресных трансляционных исследований. Однако использование EPO сопряжено с рядом нежелательных для организма реакций, в частности, повышение уровня исследуемого гормона в крови увеличивает ее вязкость в связи с возрастанием количества преобладающих форменных элементов — эритроцитов, что является предпосылкой к образованию тромбов и развитию тромбоэмболий. Также необходимо помнить о косвенном негативном вазопрессорном эффекте. Стратегия применения данного гормона должна базироваться на балансе его положительных и отрицательных эффектов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.В. Любимов — разработка общей концепции; А.В. Любимов, Д.Д. Быкова, А.С. Тарахтеев, Е.В. Ивченко, С.В. Ефимов — написание статьи, анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.V. Lyubimov — general concept discussion; A.V. Lyubimov, D.D. Bykova, A.S. Tarakhteev, E.V. Ivchenko, S.V. Efimov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

The source of financing. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // *Consilium medicum*. 2004. Т. 6, № 8. С. 598–601. EDN: WJMMFH
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина, 2001. 328 с.
3. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Питер, 2000. 218 с.
4. Кулагин В.К., Болдина И.Г. Основные принципы борьбы с гипоксией при шоке // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1981. Т. 25, № 4. С. 10–15.
5. Мазуркевич Г.С., Джурко Б.И., Ельский В.Н. Шок: Теория, клиника, организация противошоковой помощи / под ред. Г.С. Мазуркевича, С.Ф. Багненко. Санкт-Петербург: Политехника, 2004. 539 с.
6. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Москва: GEOTAR, 2003.
7. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития // *Современные наукоемкие технологии*. 2006. № 5. С. 23–25. EDN: JRGOLR
8. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Фармакологическое прекодиционирование // *Интегративная физиология*. 2020. Т. 1, № 1, С. 32–39. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-32-39
9. humbio.ru/humbio/physiology [Электронный ресурс]. База знаний по биологии человека: физиология [дата обращения: 08.10.2023]. Режим доступа: <http://humbio.ru/humbio/physiology>
10. Haase V.H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010. Vol. 299, N. 1. P. F1–13. doi: 10.1152/ajprenal.00174.2010
11. Zhu H., Jackson T., Bunn H.F. Detecting and responding to hypoxia // *Nephrol Dial Transplant*. 2002. Vol. 17, N. 1. P. 3–7. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_1.3
12. Maxwell P. Hif-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14, N. 11. P. 2717–2722. doi: 10.1097/01.asn.0000092792.97122.e0
13. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia // *Semin Oncol*. 2001. Vol. 28, N. S8. P. 7–14. doi: 10.1016/s0093-7754(01)90206-4
14. Скобин В.Б. Ингибирующее действие факторов некроза опухоли на синтез эритропоэтина // VII Российский национальный конгресс: «Человек и лекарство». Москва: 2000. 430 с.
15. Lappin T.R., Maxwell A.P., Johnston P.J. Epo's alter ego: erythropoietin has multiple actions // *Stem cells*. 2002. Vol. 20, N. 6. P. 482–492. doi: 10.1634/stemcells.20-6-485
16. Lin H., Ling Y., Pan J., Gong H. Therapeutic effects of erythropoietin expressed in mesenchymal stem cells for dilated cardiomyopathy in rat // *Biochem Biophys Res Commun*. 2019. Vol. 517, N. 4. P. 575–580. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.07.053
17. Wu S.-H., Lu I.-C., Lee S.-S., et al. Erythropoietin attenuates motor neuron programmed cell death in a burn animal model // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N. 1. ID e0190039. doi: 10.1371/journal.pone.0190039
18. Бородулин В.Б., Бычков Е.Н., Протопопов А.А., и др. Эритропоэтин – маркер хронической болезни почек на доклинической стадии // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 11–1. С. 22–26. EDN: RQRURR
19. Осиков М.В., Володченко А.М., Гиниатуллин Р.У. Нейропротекторный эффект эритропоэтина при экспериментальной ишемии спинного мозга // *Человек. Спорт. Медицина*. 2017. Т. 17, № 2. С. 40–51. EDN: YRPRND doi: 10.14529/hsm170204
20. Осиков М.В., Ахматов К.В., Кривожикина В.Ю., Ахматов В.Ю. Анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе // *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура*. 2009. № 20. С. 79–82. EDN: KUDFSD
21. Осиков М.В., Ахматов К.В., Федосов А.А. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 7–1. С. 140–145. EDN: PBAGBB
22. Maeda Y., Sakaguchi M., Naiki Y., et al. Possible involvement of soluble erythropoietin receptor in resistance to erythropoietin in patients with renal anemia // *Am J Nephrol*. 2001. Vol. 21, N. 5. P. 426. doi: 10.1159/000046289
23. Шмонин А.А., Панов И.Ю., Симоненкова А.В. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткодиционирование // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010. Т. 4, № 3. С. 29–35. EDN: LNETGG
24. Santoso T., Irawan C., Alwi I., et al. Safety and feasibility of combined granulocyte colony stimulating factor and erythropoietin based-stem cell therapy using intracoronary infusion of peripheral blood stem cells in patients with recent anterior myocardial infarction: one-year follow-up of a phase 1 study // *Acta Medica Indonesiana*. 2011. Vol. 43, N. 2. P. 112–121.
25. Bennis Y., Sarlon-Bartoli G., Guillet B., et al. Priming of late endothelial progenitor cells with erythropoietin before transplantation requires the CD131 receptor subunit and enhances their angiogenic potential // *J Thromb Haemost*. 2012. Vol. 10, N. 9. P. 1914–1928. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04835.x

REFERENCES

1. Boyko AN, Sidorenko TV, Kabanov AA. Khronicheskaya ishemiya mozga (distsirkulyatornaya entsefalopatiya). *Consilium medicum*. 2004;6(8):598–601. EDN: WJMMFH
2. Gusev EI, Skvortsova VI. *Cerebral ischemia*. Moscow: Meditsina Publ.; 2001. 328 p. (In Russ.)
3. Pal'chik AB, Shabalov NP. *Hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn: A guide for physicians*. Saint Petersburg: Piter Publ.; 2000. 218 p. (In Russ.)
4. Kulagin VK, Boldina IG. Basic principles of hypoxia control in shock. *Pathological physiology and experimental therapy*. 1981;25(4):10–15. (In Russ.)
5. Mazurkevich GS, Dzhurko BI, El'skii VN. *Shock: Theory, clinic, organization of shock treatment*. Mazurkevicha GS, Bagnenko SF, editors. Saint Petersburg: Politekhnik Publ.; 2004. 539 p. (In Russ.)
6. Litvitskii PF. *Pathophysiology*. Moscow: GEOTAR; 2003. (In Russ.)

7. Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN. Modern conceptions of hypoxia pathogenesis. Hypoxia classification and the starters of its development. *Modern high-tech technologies*. 2006;(5):23–25. EDN: JRGOLR
8. Zenko MYu, Rybnikova EA. Pharmacological preconditioning. *Integrative physiology*. 2020;1(1):32–39. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-32-39
9. humbio.ru/humbio/physiology [Internet]. Human biology knowledge base: physiology [cited 2023 Oct 8]. Available at: <http://humbio.ru/humbio/physiology> (In Russ.)
10. Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(1):F1–13. doi: 10.1152/ajprenal.00174.2010
11. Zhu H, Jackson T, Bunn HF. Detecting and responding to hypoxia. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(1):3–7. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_1.3
12. Maxwell P. Hif-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2717–2722. doi: 10.1097/01.asn.0000092792.97122.e0
13. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol*. 2001;28(S8):7–14. doi: 10.1016/s0093-7754(01)90206-4
14. Skobin VB. Inhibitory effect of tumor necrosis factors on erythropoietin synthesis. VII Russian National Congress: «*Human and medicine*». Moscow; 2000. 430 p. (In Russ.)
15. Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PJ. Epo's alter ego: erythropoietin has multiple actions. *Stem cells*. 2002;20(6):482–492. doi: 10.1634/stemcells.20-6-485
16. Lin H, Ling Y, Pan J, Gong H. Therapeutic effects of erythropoietin expressed in mesenchymal stem cells for dilated cardiomyopathy in rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;517(4):575–580. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.07.053
17. Wu S-H, Lu I-C, Lee S-S, et al. Erythropoietin attenuates motor neuron programmed cell death in a burn animal model. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190039. doi: 10.1371/journal.pone.0190039
18. Borodulin VB, Bychkov EN, Protopopov AA, et al. Erythropoietin is a marker of chronic kidney disease at the pre-clinical stage. *Fundamental Research*. 2013;(11-1):22–26. EDN: RQRURR
19. Osikov MV, Volodchenko AM, Giniatullin RU. Neuroprotective effect of erythropoietin at experimental spinal cord ischemia. *Human. Sport. Medicine*. 2017;17(2):40–51. EDN: YRPRND doi: 10.14529/hsm170204
20. Osikov MV, Krivohizhina LV, Akhmatov KV, Akhmatov VJu. Hematological effects of erythropoietin in dialysed patients with chronic renal failure. *Bulletin of the South Ural State University. Series: education, health care, physical culture*. 2009;(20):79–82. EDN: KUDFSD
21. Osikov MV, Akhmatov KV, Fedosov AA. On the mechanism of erythropoietin effect on affective status in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Fundamental Research*. 2012;(7-1):140–145. EDN: PBAGBB
22. Maeda Y, Sakaguchi M, Naiki Y, et al. Possible involvement of soluble erythropoietin receptor in resistance to erythropoietin in patients with renal anemia. *Am J Nephrol*. 2001;21(5):426. doi: 10.1159/000046289
23. Shmonin AA, Panov IYu, Simonenkova AV. Endogenous neuroprotection in cerebral ischemia: erythropoietin, pre- and postconditioning. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2010;4(3):29–35. EDN: LNETGG (In Russ.)
24. Santoso T, Irawan C, Alwi I, et al. Safety and feasibility of combined granulocyte colony stimulating factor and erythropoietin based-stem cell therapy using intracoronary infusion of peripheral blood stem cells in patients with recent anterior myocardial infarction: one-year follow-up of a phase 1 study. *Acta Medica Indonesiana*. 2011;43(2):112–121.
25. Bennis Y, Sarlon-Bartoli G, Guillet B, et al. Priming of late endothelial progenitor cells with erythropoietin before transplantation requires the CD131 receptor subunit and enhances their angiogenic potential. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1914–1928. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04835.x

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Владимирович Любимов**, канд. мед. наук, преподаватель, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; ORCID: 0000-0001-9829-4681; eLibrary SPIN: 5307-4186; e-mail: lyubimov_av@mail.ru

Диана Дмитриевна Быкова, врач, ORCID: 0009-0009-7450-6411

Евгений Викторович Ивченко, д-р мед. наук, ORCID: 0000-0001-5582-1111; eLibrary SPIN: 5228-1527;

Семен Валерьевич Ефимов, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0002-0384-3359; eLibrary SPIN: 6351-6832; e-mail: sve03helper@rambler.ru

Антон Сергеевич Тарактеев, врач, ORCID: 0009-0006-4294-1839; e-mail: Anton.Tarakhteev@mail.ru

AUTHORS' INFO

Andrey V. Lyubimov, Cand. Sci. (Medicine), Lecturer, Kirov Military Medical Academy, address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-9829-4681; eLibrary SPIN: 5307-4186; e-mail: lyubimov_av@mail.ru

Diana D. Bykova, medical doctor, ORCID: 0009-0009-7450-6411

Evgeniy V. Ivchenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), ORCID: 0000-0001-5582-1111; eLibrary SPIN: 5228-1527

Semen V. Efimov, Cand. Sci. (Medicine), ORCID: 0000-0002-0384-3359; eLibrary SPIN: 6351-6832; e-mail: sve03helper@rambler.ru

Anton S. Tarakhteev, medical doctor, ORCID: 0009-0006-4294-1839; e-mail: Anton.Tarakhteev@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author