УДК 615.032+615.015.4; 612.062+612.018.2

ЭРИТРОПОЭТИН И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

© *Ольга Николаевна Варламова[1], Ольга Дмитриевна Червяковская[2]*

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Ольга Николаевна Варламова — к.м.н., старший научный сотрудник, врач высшей категории. E-mail: ol.varlamova@bk.ru

Резюме. В обзоре представлены данные о истории открытия эритропоэтина (ЭПО), его синтезе и биологической роли. Продемонстрировано, что эритропоэтин не только является регулятором эритропоэза, но и имеет плеотропные эффекты. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об эффектах ЭПО на функциональное состояние сердечнососудистой системы, нервной системы, аффективный статус, систему гемостаза, иммунный статус, репродуктивную систему и почки. Рецепторы к ЭПО обнаружены на клетках нервной ткани, яичников и яичек, матки, гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, эпителии легких и почечных канальцев. Т.о., эритропоэтин является гормоном, регулирующим множество функций организма.

Ключевые слова: эритропоэтин, гормон, плеотропные эффекты

ERYTHROPOIETIN AND ITS BIOLOGICAL ROLE

© *Olga N. Varlamova[1], Olga D. Chervyakovskaya[2]*

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8;

Contact Information: Olga N. Varlamova — candidate of medical sciences, senior researcher, doctor of the highest category. E-mail: ol.varlamova@bk.ru

Summary. The review presents data on the history of the discovery of erythropoietin (EPO), its synthesis and biological role. Demonstrated that erythropoietin is not only a regulator of erythropoiesis, but also has pleotropic effects. The results of numerous clinical and experimental studies indicate the effects of EPO on the functional state of the cardiovascular system, nervous system, affective status, hemostasis system, immune status, reproductive system and kidneys. EPO receptors are found on cells of the nervous tissue, ovaries and testicles, uterus, vascular smooth muscle cells, cardiomyocytes, endothelial cells, lung epithelium and renal tubules. Thus, erythropoietin is a hormone that regulates many body functions.

Keywords: erythropoietin, hormone, pleotropic effects.

В последние годы наблюдается увеличение интереса исследователей к проблеме биологической значимости эритропоэтина и возможности его применения в терапии [1]. Установлено, что основной функцией эритроцитов является их способность доставлять кислород тканям организма и обеспечивать тем самым нормальное протекание всех физиологических процессов. Снижение количества эритроцитов крови является одним из основных лабораторных критериев анемии. Долгое время небезосновательно полагали, что основным стимулятором их образования является гипоксия. Однако профессор Парижского университета P. Carnot и его помощница C. Deflandre на подопытном кролике показали, что гипоксия действует не прямо, а через некоего «посредника», от которого зависят и образование красных

кровяных телец, и насыщение живых организмов кислородом [2]. Так был обнаружен эритропоэтин (ЭПО).

Был обнаружен разносторонний стимулирующий эффект ЭПО на пролиферацию эритроидных клеток, их созревание, скорость синтеза глобина, порфиринов, а также на утилизацию железа, скорость выхода ретикулоцитов из костного мозга в кровь и превращение их в зрелые эритроциты [3].

Первичная физиологическая функция системы ЭПО заключается в стимулировании производства костного мозга эритроидных предшественников в ответ на почечную гипоксемию, что обеспечивает адекватную системную доступность эритроцитов в качестве кислородных носителей [4].

ЭПО — гликопротеин с молекулярной массой 30400 Д, имеет в составе молекулы до 40% углеводов, в т.ч. 14 остатков сиаловой кислоты. В эмбриональном периоде ЭПО в основном продуцируется клетками печени, в дальнейшем перитубулярных интерстициальных фибробластах коры и тубулярными клетками почек. Стимулом для синтеза ЭПО является снижение содержания кислорода в клетках, приводящее к формированию гипоксией, активируются чувствительные к кислороду пролилгидроксилазы (PHD), которые, в свою очередь, трансактивируют активный ингибитор транскрипции белковой гипоксии HIF-1 (hypoxia inducible factor) с последующей продукцией мРНК и собственно ЭПО [5, 6].

HIF является гетеродимером, состоящим из двух субъединиц — альфа (HIF-1α и HIF-2α) и бета (HIF-1β). Из них наиболее специфичным для анемии является субъединица HIF-α, которая при отсутствии гипоксического стимула быстро разрушается, что является центральным механизмом регуляции его функции. В эксперименте выявлено, что в почечной ткани при гипоксии HIF-1α экспрессируется в эпителиальных клетках, в то время как HIF-2α — в фибробластах и эндотелиальных клетках [7, 8].

Уровень продукции новых эритроцитов в костном мозге соответствует уровню эндогенного ЭПО в плазме. Неадекватная гипоксии выработка эндогенного ЭПО может привести к развитию анемии. Запасов ЭПО в организме не обнаружено. Уровень гормона в плазме низкий, но относительно стабильный. Образование ЭПО не имеет нервной или гуморальной регуляции [9].

ЭПО является одним из центральных регуляторов образования эритроцитов в организме человека и животных, первичным медиатором нормальной физиологической реакции на гипоксию. Основная особенность ЭПО — контроль пролиферации и дифференцировки клеток — предшественников эритроидного ряда. Регуляция эритропоэза — сложный процесс, в котором кроме ЭПО участвуют и другие ростовые факторы. На ранних этапах развития эритроидных клеток (начиная с полипотентных стволовых кроветворных клеток) в этом процессе участвуют интерлейкины — 3, -6 и -11 [10], гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и стволовоклеточный фактор Стила. Однако для окончательной дифференцировки рестриктированных эритроидных родоначальников в морфологические распознаваемые эритроидные клетки-предшественники требуется ЭПО [11]. Наиболее выраженное действие ЭПО оказывает на самые ранние клетки — предшественники эритроидного ряда (бурстобразующая и колониеобразующая эритроидные единицы), менее выраженное и постепенно уменьшающееся действие — на потомков их созревания и дифференцировки, т.е. морфологически идентифицируемые молодые эритроидные элементы (проэритробласты и нормобласты). На зрелые эритроциты ЭПО не действует, т.к. они не имеют соответствующих рецепторов. Другой важной особенностью ЭПО является способность предотвращать апоптоз эритроидных клеток-предшественников на поздних стадиях развития за счет подавления их фагоцитоза макрофагами [4].

Рост числа эритроцитов снижает образование ЭПО [12]. Уровень ЭПО не зависит от пола и возраста, т.е. так же стабилен, как, например, число эритроцитов. Вследствие этого уровень ЭПО в плазме отражает его синтез в организме. Между уровнем ЭПО в плазме и уровнем гемоглобина имеется обратная логарифмическая зависимость, которая иногда позволяет выявить причину анемии. Например, если у больного, страдающего анемией, уровень ЭПО в плазме высокий, значит, ответная реакция клеток, продуцирующих гормон, на тканевую гипоксию адекватна, но имеется функциональная недостаточность костного мозга [13].

У больных с хронической почечной недостаточностью фиброз приводит к уменьшению популяции ЭПО-продуцирующих клеток в почках и независимо от оксигенации тканей не может поддерживаться нормальный синтез ЭПО [9]. Продукция ЭПО в таких случаях осуществляется преимущественно печенью, однако поддерживать адекватный уровень гормона в течение длительного времени пациенты с пато-

логией почек не способны. При этом развивается ЭПО-дефицитная анемия.

Имеются данные исследований, которые изучали патофизиологические особенности анемии при диабетической нефропатии (ДН): в популяции больных ДН связь уровня Hb крови и ЭПО отсутствовала уже при снижении СКФ менее 60 мл/мин, что может указывать на раннее развитие нарушения ответа организма на анемию. Предположение о наличии неадекватной выработки ЭПО подтверждается выявленное отсутствие повышения концентрации ЭПО в сыворотке при снижении уровня Hb по мере нарастания ХПН и различий в уровне ЭПО у больных с анемией и без анемии на различных стадиях ДН и снижения фильтрационной функции почек [14]. Анемия является более распространенной и тяжелой у пациентов с диабетом, чем без диабета, и эта проблема еще больше возрастает у пациентов с почечной недостаточностью [15]. ДН — тяжелое микрососудистое осложнение диабета, являющееся причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) и приводящее к высокой смертности больных. В последнее время ДН занимает одну из ведущих позиций в структуре заболеваний, требующих заместительной почечной терапии. Снижение продукции ЭПО перитубулярными фибробластами интерстиция почек вследствие развития фиброзирующих процессов является одной из основных причин нефрогенной анемии при прогрессировании нефропатии. Согласно различным исследованиям нарушение продукции гормона происходит уже на ранних стадиях нефропатии и стойко снижается по мере прогрессирования осложнения [16]. Более того, у пациентов с диабетическим хроническим заболеванием почек (ХЗП) эндогенные уровни ЭПО положительно коррелируют с маркерами воспаления и прогнозируют смертность, что указывает на то, что внутренняя система EPO-EPOR имеет важные функции при воспалении и контроле инфекции in vivo [17]. Одной из ведущих причин дефицита ЭПО является повреждение интерстиция почек. Считается, что прогрессирование заболевания почек, в том числе и ДН, кроме гломерулярного повреждения, во многом обусловлено формированием интерстициального фиброза с образованием так называемых «атубулярных клубочков». Деструкция канальцев, снижение числа перитубулярных капилляров и интерпозиция экстрацеллюлярного матрикса между капиллярами и канальцами способствуют ишемическому повреждению клеток канальцевого эпителия и интерстиция. Эти процессы в конечном счете могут быть одной из основных причин снижения продукции ЭПО перитубулярными фибробластами интерстиция почек, где вырабатывается около 90% ЭПО в организме [18]. Также предполагают, что нейропатия приводит к нарушению механизма обратной связи между оксигенацией ткани почек и синтезом ЭПО [19]. Т.о. эритропоэтин рассматривают как маркер поражения почек [20].

Эритропоэз-стимулирующие агенты (ESA) обычно используются для лечения анемии из-за хронического заболевания почек и почечной недостаточности конечной стадии (ESRD). [21]. Важна и роль детской нефропатии ожирения. Почки одними из первых берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке жира в организме. Почки, наряду с сердечнососудистой системой, — один из первых и главных органов-мишеней, наиболее уязвимых при ожирении. Формируется гломерулопатия, связанная с ожирением (ГПО), снижается синтез ЭПО, что ведет к ЭПО-дефицитной анемии [22].

Анемия часто осложняет течение опухолевого, инфекционно-воспалительного или аутоиммунного заболевания. В разных исследованиях приводится различная частота возникновения этого серьезного осложнения (например, от 30 до 90%), однако можно предположить, что этот показатель может достигать 100%, если заболевание и сопутствующее ему лечение будут продолжаться достаточно долго. От эффективного лечения анемии зависит быстрота нормализации состояния больного, восстановление его работоспособности, а также успех в лечении других заболеваний. Анемия существенно отягощает течение патологических процессов, с которыми сочетается. Как правило, у больных АХЗ концентрация эндогенного ЭПО неадекватна степени анемии. К тому же биологический ответ на гипоксию у таких пациентов искажен [23].

ЭПО представляет собой многофункциональный цитокин, который оказывает эритропоэтические эффекты, но также обладает антиапоптотической и иммуномодулирующей активностью при связывании с двумя различными рецепторами, которые экспрессируются соответственно на эритроидных, паренхиматозных и иммунных клетках. В то время как ЭПО улучшает гемолитическую анемию и улучшает течение аутоиммунных заболеваний [24]. Недавние исследования характеризовали EPO как мощный противовоспалительный цитокин при хронических воспалительных заболеваниях и инфекционных заболеваниях [25, 26].

В частности, ЭПО снижает регуляцию провоспалительных иммунных эффекторных путей в ответ на повреждение химических тканей, стимуляцию LPS и инфекцию сальмонеллы. Однако экспрессия противовоспалительных медиаторов, таких как трансформирующий фактор роста (TGF) -β, IL-10, IL-27, IL-35 и адипонектин, не регулируется с помощью ЭПО, по крайней мере, в моделях мыши, исследованных до сих пор [27], подразумевая, что ЭПО является прямым противовоспалительным медиатором. Кроме того, ЭПО может влиять на дифференцировку и пролиферацию иммунных клеток, и будет важно определить такие иммуномодулирующие эффекты в отношении дифференцировки Т-клеток или поляризации в условиях воспаления и в моделях рака in vivo [28].

Кроме того, ЭПО функционирует как тканезащитный и антиапоптотический цитокин на животных моделях ИРИ, механической травме и органной токсичности в различных анатомических местах, включая центральную и периферическую нервную систему, сетчатку, миокард, легкие, почки, поджелудочную железу и печень [26]. Оказалось, что эритропоэтин способен не только стимулировать эритропоэз, но и обладает цитопротективным действием как in vivo, так и in vitro [29], способствует эндотелиальной дифференцировке и повышает экспрессию факторов дифференцировки стволовых клеток, увеличивает секрецию ими проангиогенных цитокинов [30; 31], подавляет апоптоз стволовых/прогениторных клеток и повышает их выживаемость [32]. Также кратковременное культивирование стволовых/прогениторных клеток с эритропоэтином значительно стимулирует их пролиферацию, миграцию и образование первичной тубулярной сосудистой сети, приводит к увеличению плотности капилляров при экспериментальной ишемии нижних конечностей [33].

ЭПО в настоящее время рассматривается не только как фактор регуляции эритропоэза. Обнаружение рецепторов для ЭПО на эндотелиоцитах, нефроцитах, нейронах, глиоцитах, лимфоцитах, моноцитах, эпителиоцитах, кардиомиоцитах и иных клетках позволяет говорить о плейотропных эффектах данного гликопротеина [34, 35]. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об эффектах ЭПО на функциональное состояние сердечнососудистой системы, нервной системы, аффективный статус, систему гемостаза, иммунный статус, репродуктивную систему и почки [28, 36–40].

Рецепторы к ЭПО обнаружены на клетках нервной ткани, яичников и яичек, матки, гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, эпителии легких и почечных канальцев [41]. Эти клетки способны не только экспрессировать рецепторы ЭПО, некоторые из них могут синтезировать ЭПО. Наличие таких потенций позволяет предположить, что ЭПО выполняет ряд функций, отличных от гемопоэтической. [42–44].

Установлены нейро- и кардиопротекторные свойства ЭПО, его влияние на аффективный статус, сосудистый тонус и пролиферацию эндотелиоцитов, связанные с антиапоптическим, пролиферацию стимулирующим, антигипоксическим и др. действиями [43; 44]. Установлены нейропротекторные свойства эритропоэтина, связанные с блокадой апоптоза, антигипоксическим действием [46, 47, 48].

Были проведены исследования на крысах, подтверждающие нейропротективные свойства ЭПО: применение ЭПО в суммарной дозе 15000 МЕ/кг при экспериментальной ишемии спинного мозга приводит к частичному на 3 сутки и полному на 7–14–30 сутки наблюдения восстановлению поведенческой активности животных. В условиях применения ЭПО в спинном мозге наблюдается прогрессирующее от 3 к 30 суткам наблюдения увеличение количества нормальных нейронов, глиальных клеток, мелких кровеносных сосудов, снижение представительства нейронов с хроматолизом, клеток-теней [49]. Наличие нейропротективного и нейротрофического действия эритропоэтина была доказана на целом ряде моделей нейродегенеративных заболеваний. Он был эффективен при экспериментальной модели бокового амиотрофического склероза, аутоиммунного энцефаломиелита, при церебральной и спинальной ишемии, при диабетической нейропатии, миелодисплазии и др. [50].

В клинических условиях назначение препарата оказалось оправдано при инсульте, черепно-мозговой травме, шизофрении. [50, 51, 52, 53]. Обсуждается возможность эритропоэтинов подавлять апоптоз, индуцировать неоангиогенез, стимулировать активность эндотелиальной NO синтетазы, способствовать открытию АТФ-чувствительных калиевых или кальций-активируемых каналов, и даже выступать в роли нейротрансмиттера [45].

Введение собакам перед лигированием коронарной артерии ЭПО ограничивает размер инфаркта, по-видимому, в результате неоваскуляризации (увеличение количества капилляров) [54]. На модели ишемия/реперфузия пока-

зано, что однократная инъекция 5000 ед/кг ЭПО приводит к ограничению зоны инфаркта и уменьшает воспалительную инфильтрацию за счет ослабления вызванной ишемией/ реперфузией активации ядерного фактора-kB (NFkB) и AP-1. При этом снижается образование фактора некроза опухолей (TNF-α) и интерлейкина-6 (IL- 6), а эндотелиальные клетки-предшественники обеспечивают неоваскуляризацию [54]. Введение 3000 ед/кг ЭПО за 24 часа до перевязки коронарной артерии приводит к уменьшению размера инфаркта миокарда, при этом отмечается увеличение экспрессии белка теплового шока 70 (Hsp70) и уменьшение экспрессии NF-kB [55]. Интересно, что на модели экспериментального инфаркта миокарда модифицированный ЭПО (карбомилированный ЭПО), лишенный свойств стимулировать эритропоэз, сохраняет антиапоптический кардиопротективный эффект [57]. Эти данные открывают перспективное направление в создании и использовании новых препаратов ЭПО. Имеются немногочисленные работы, в которых исследовался уровень эндогенного ЭПО у больных с ОКС. Концентрация ЭПО у больных ОИМ при госпитализации была выше, чем у здоровых людей, при этом уровни гемоглобина и гематокрита не различались. Уровень ЭПО у больных ОИМ достигает пика через 24 ч и сохраняется до 7 сут с момента госпитализации, независимо от динамики уровня гемоглобина. У больных НС подобной динамики уровня ЭПО не отмечалось, и в целом она была достоверно ниже [58]. ЭПО способствует снижению апоптоза эндотелия, редуцированию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), увеличению толерантности к физической нагрузке у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [59]. В культуре эндотелиальных клеток и при экспериментальной патологии ЭПО оказывает пролиферативный и хемотаксический эффект, особенно выраженный в постишемическом периоде [60].

Кроме того, введение ЭПО продлевает долгосрочную выживаемость трансплантатов жировой ткани посредством сочетания проангиогенных, антиапоптотических и противовоспалительных [61].

Имеются данные, что ранние парентеральные добавки железа с ЭПО были полезны для недоношенных детей — увеличивается процент ретикулоцитов, уменьшается общая связывающую способность железа и улучшаются уровни Hb и MCV в возрасте 3 месяцев [62].

Таким образом, ЭПО, помимо участия в эритропоэзе, имеет многочисленные биологические плеотропные эффекты, которые позволяют надеяться на расширение в будущем показаний к клиническому использованию препаратов ЭПО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Николаев А.Ю. и др.. Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью: принципы терапии. Лечащий врач. 2005; № 7: 16–20.
2. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. М.: Медпрактика; 2003: 448.
3. Solomon S.D., Uno H., Lewis E.F., Eckardt K.U., Lin J., Burdmann E.A., de Zeeuw D., Ivanovich P., Levey A.S., Parfrey P., Remuzzi G., Singh A.K., Toto R., Huang F., Rossert J., McMurray J.J., Pfeffer M.A. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 1146–1155.
4. Захаров Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина. Клиническая нефрология. 2009; № 1: 16–21.
5. Haase V.H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. Am.J. Physiol. Ren. Physiol. 2010; 299: F1–13.
6. Zhu H., Jackson T., Bunn H.F. Detecting and responding to hypoxia. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002; 17(1): 3–7.
7. Maxwell P. HIF-1: An Oxygen Response System with Special Relevance to the Kidney. Journal of the American Society of Nephrology. 2003; 14: 2717–2722.
8. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin. Oncol. 2001; 28: 7–14.
9. Скобин В.Б. Ингибирующее действие факторов некроза опухолей на синтез эритропоэтина. Матер. VII Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М.; 2000: 430.
10. Cella D. The effect of anemia and anemia treatment on the quality of life of people with cancer. Oncology. 2002; 16(10): 125–132.
11. Шутов А.М., Саенко Ю.В. Плеотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина Нефрология. 2006; 10(4): 18–22.
12. Lappin T.R., Maxwell A.P., Johnston P.J. EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions. Stem Cells. 2002; 20: 482–492.
13. Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T. et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabetes Care. 2001; 24(3): 495–499.
14. Efficacy & safety of continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in treating renal anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease not on dialysis Indian J Med Res. 2014; 139(1): 112–116.
15. Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю. Эритропоэтин у больных сахарным диабетом I типа (обзор). Саратов-

ский научно-медицинский журнал. 2012; 8(1): 159–163.
16. Wagner M., Alam A., Zimmermann J., Rauh K., Koljaja-Batzner A., Raff U., Wanner C., Schramm L. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 6: 1573–1579.
17. Rossert J., Fouqueray B., Boffa J.J. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. Journal of the American Society of Nephrology. 2003; 14: 173–177.
18. Bosman D.R., Osborne C.A., Marsden J.T. et al. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. Diabetic Medicine. 2002; 19: 65–69.
19. Прокопьева Н.Э., Новикова В.П. Современные биомаркеры повреждения почек. Медицина: теория и практика. 2018; 3(приложение): 29–35.
20. Protocol of a randomized controlled trial of an erythropoietin stimulating agent decision aid for anemia treatment in kidney disease BMC Nephrol. 2016; 17: 86.
21. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б. Нефропатия ожирения в педиатрии Нефрология. 2013; 17(6): 37–45.
22. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. Онкогематология. 2016; Т. 1: 37–46.
23. Nairz M., Sonnweber T., Schroll A., Theurl I., Weiss G. The pleiotropic effects of erythropoietin in infection and inflammation Microbes Infect. 2012; 14(3): 238–246.
24. Nairz M., Schroll A., Moschen A.R., Sonnweber T., Theurl M., Theurl I., Taub N., Jamnig C., Neurauter D., Huber L.A., Tilg H., Moser P.L., Weiss G. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor-kappaB-inducible immune pathways. Immunity. 2011; 34: 61–74.
25. Choi D., Schroer S.A., Lu S.Y., Wang L., Wu X., Liu Y., Zhang Y., Gaisano H.Y., Wagner K.U., Wu H., Retnakaran R., Woo M. Erythropoietin protects against diabetes through direct effects on pancreatic beta cells. J. Exp. Med. 2010; 207: 2831–2842.
26. Broxmeyer H.E. Erythropoietin surprises: an immune saga. Immunity. 2011; 34: 6–7.
27. Захаров Ю.М. Неэритропоэтические функции эритропоэтина. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2007. 93(6): 592–608.
28. Kang Y.J., Digicaylioglu M., Russo R. et al. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. Ann. Neurol. 2010; 68: 342–352.
29. Liu N.M., Tian J., Wang W.W. et al. Effect of erythropoietin on mesenchymal stem cell differentiation and secretion in vitro in an acute kidney injury microenvironment. Genet. Mol. Res. 2013; 12: 6477–6487.
30. Wang P.R. Mouse adult renal progenitor cells in combination with erythropoietin or suramin — a potential new strategy for the treatment of acute kidney injury. Stem Cell Res. Ther. 2013; 4: 89.
31. Ercan E., Bagla A.G., Aksoy A. et al. In vitro protection of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells by erythropoietin. Acta Histochem. 2014; 116: 117–125.
32. Bennis Y., Sarlon-Bartoli B., Guillet G. 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: 1914–1928.
33. Zhang. X., Dong S., Qin Y., Bian X. Protective effect of erythropoietin against myocardial injury in rats with sepsis and its underlying mechanisms. Mol. Med. Rep. 2015; 11(5): 3317–3329.
34. Miljus N., Massih B., Weis M.A., Rison J.V., Bonnas C.B., Sillaber I., Ehrenreich H., Geurten B.R., Heinrich R. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems. J. Neurochem. 2017; 141(1): 63–74.
35. Осиков М.В., Ахматов К.В., Федосов А.А. Дифференциация роли эритропоэтина и процедуры гемодиализа в коррекции аффективных расстройств у больных хронической почечной недостаточностью. Фундам. исследования. 2013; 3(1): 138–142.
36. Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И. Влияние эритропоэтина на апоптоз лимфоцитов при экспериментальной хронической почечной недостаточности. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2015; № 3: 326–329.
37. Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И. Антиоксидантный эффект эритропоэтина при экспериментальной хронической почечной недостаточности. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2015; 160(8): 162–165.
38. Голд М. и др. Пат. РФ 2341284, МКП А 61 К 38/18, А 61 Р 9/10. Применение эритропоэтина в восстановлении после инсульта. Заявитель и патентообладатель «Янсен Фармацевтика Н.В.» № 2005130023/14; заявл. 26.03.2004; опубл. 20.12.2008.
39. Siren A.L., Fratelli M., Brines M. et al. Erythropoietin prevent neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 4044–4049.
40. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors. The Oncologist. 2003; 8(1): 15–18.
41. Осиков М.В. и др. Анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2009; 20(153): 79–82.
42. 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): 140–145.
43. Осиков М.В., Григорьев Т.А. Влияние эритропоэтина на активность систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; 153(1): 27–30.
44. 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: 426.
45. Byts N., Sirén A.L. Erythropoietin: a multimodal neuroprotective agent. Exp. Transl. Stroke. Med. 2009; 1: 4.
46. Celik M., Gokmen N., Erbayraktar S. et al. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 2258–2263.
47. Milano M., Collomp R. Erythropoietin and neuroprotection: a therapeutic perspective. J. Oncol. Pharm. Pract. 2005; 11(4): 145–149.
48. Осиков М.В., Володченко А.М., Гиниатуллин Р.У. Нейропротекторный эффект эритропоэтина при экспериментальной ишемии спинного мозга Human. Sport. Medicine. 2017; 17(2): 40–51.
49. Кладова И.В., Кивва В.Н., Дубина Д.Ш., Галимзянова А.Х., Андреева А.К., Рахматуллина Г.Р. Эритропоэтины: новые возможности с позиции доказательной медицины. Астраханский медицинский журнал. 2009; 4(1): 15–29.
50. Gascón P., Krendyukov A., Mathieson N., Aapro M. Epoetin alfa for the treatment of myelodysplastic syndrome-related anemia: A review of clinical data, clinical guidelines, and treatment protocols.Leuk Res. 2019; 81: 35–42. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.03.006.
51. Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю. Эритропоэтин у больных сахарным диабетом I типа (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8(1): 159–163.
52. Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T. et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabetes Care 2001; 24(3): 495–499.
53. Hirata A., Minamino T., Asanuma H. et al. Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(1): 176–184.
54. Xu B., Dong G.H., Liu H. et al. Recombinant human erythropoietin pretreatment attenuates myocardial infarct size: a possible mechanism involves heat shock Protein 70 and attenuation of nuclear factor_kappa B. Ann Clin Lab Sci 2005; 35(2): 161–168.
55. Horl W.H., Ertl G.. Anaemia and the heart. Eur J Clin Invest 2005; 35(3): 20–25.
56. Moon C., Krawczyk M., Paik D. et al. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties. J Pharmacol Exp Ther 2006; 316(3): 999–1005.
57. Мензоров М. В, Шутов А.М., Ларионова Н.В., Михайлова Е.В., Морозова И.В. Эндогенный эритропоэтин, острое повреждение почек и прогноз у больных с острым коронарным синдромом. 2015; 87(6): 23–28.
58. Денисюк Т.А. Рекомбинантный эритропоэтин и статины в коррекции эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”. 2016; № 2: 61–65.
59. Kim Y.J., Jung Y.W. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain. Anat. Cell. Biol. 2010; 43(2): 140–149.
60. Hamed S., Egozi D., Kruchevsky D., Teot L., Gilhar A., Ullmann Y. Erythropoietin improves the survival of fat tissue after its transplantation in nude mice. PLoS One. 2010; 5: e13986.
61. Effects of early parenteral iron combined erythropoietin in preterm infants Medicine (Baltimore). 2017; 96(9): e5795.

REFERENCE

1. Milovanov YU.S., Kozlovskaya L.V., Nikolaev A.YU. i dr. Anemiya u bol’nyh s hronicheskoj pochechnoj nedostatochnost’yu: principy terapii. [Anemia in patients with chronic renal failure: principles of therapy]. Lechashchij vrach. 2005; № 7: 16–20. (in Russian).
2. Rumyancev A.G., Morshchakova E.F., Pavlov A.D. Eritropoetin: diagnostika, profilaktika i lechenie anemij. [Erythropoietin: diagnosis, prevention and treatment of anemia]. M.: Medical practice; 2003: 448. (in Russian).
3. Solomon S.D., Uno H., Lewis E.F., Eckardt K.U., Lin J., Burdmann E.A., de Zeeuw D., Ivanovich P., Levey A.S., Parfrey P., Remuzzi G., Singh A.K., Toto R., Huang F., Rossert J., McMurray J.J., Pfeffer M.A. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 1146–1155.
4. Zaharov YU.M. Citoprotektornye funkcii eritropoetina. [Cytoprotective functions of erythropoietin]. Klinicheskaya nefrologiya. 2009; 1: 16–21. (in Russian).
5. Haase V.H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. Am.J. Physiol. Ren. Physiol. 2010; 299: F1–13.
6. Zhu H., Jackson T., Bunn H.F. Detecting and responding to hypoxia. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002; 17(1): 3–7.
7. Maxwell P. HIF-1: An Oxygen Response System with Special Relevance to the Kidney. Journal of the American Society of Nephrology. 2003; 14: 2717–2722.
8. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin. Oncol. 2001; 28: 7–14.
9. Skobin V.B. Ingibiruyushchee dejstvie faktorov nekroza opuholej na sintez eritropoetina. [Inhibitory effect of tumor necrosis factors on erythropoietin synthesis]. Mater. VII Ros. nac. kongressa «CHelovek i lekarstvo». M.; 2000: 430. (in Russian).

10. Cella D. The effect of anemia and anemia treatment on the quality of life of people with cancer // Oncology. 2002; 16(10): 125–132.
11. SHutov A.M., Saenko YU.V. Pleotropnye kardioprotektivnye effekty eritropoetina Nefrologiya. 2006; 10(4): 18–22. (in Russian).
12. Lappin T.R., Maxwell A.P., Johnston P.J. EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions. Stem Cells. 2002; 20: 482–492.
13. Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T. et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabetes Care. 2001; 24(3): 495–499.
14. Efficacy & safety of continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in treating renal anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease not on dialysis Indian J Med Res. 2014; 139 (1): 112–116.
15. Hantakova E.A., Hamnueva L.YU. Eritropoetin u bol'nyh saharnym diabetom I tipa (obzor). [Erythropoietin in patients with type I diabetes mellitus (review)]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012; 8 (1): 159–163. (in Russian).
16. Wagner M., Alam A., Zimmermann J., Rauh K., Koljaja-Batzner A., Raff U., Wanner C., Schramm L. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 6: 1573–1579.
17. Rossert J., Fouqueray B., Boffa J.J. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. Journal of the American Society of Nephrology. 2003; 14: 173–177.
18. Bosman D.R., Osborne C.A., Marsden J.T. et al. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. Diabetic Medicine. 2002; 19: 65–69.
19. Prokop'eva N.E., Novikova V.P. Sovremennye biomarkery povrezhdeniya pochek. [Modern biomarkers of kidney damage]. Medicina: teoriya i praktika. 2018; 3(appendix): 29–35. (in Russian).
20. Protocol of a randomized controlled trial of an erythropoietin stimulating agent decision aid for anemia treatment in kidney disease BMC Nephrol. 2016; 17: 86.
21. Smirnova N.N., Kuprienko N.B. Nefropatiya ozhireniya v pediatrii. [Nephropathy of obesity in pediatrics]. Nefrologiya. 2013; 17 (6): 37–45. (in Russian).
22. Rukavicyn O.A. Anemiya hronicheskih zabolevanij: otdel'nye aspekty patogeneza i puti korrekcii. [Anemia of chronic diseases: certain aspects of pathogenesis and ways of correction]. Onkogematologiya. 2016; T. 1: 37–46. (in Russian).
23. Nairz M., Sonnweber T., Schroll A., Theurl I., Weiss G. The pleiotropic effects of erythropoietin in infection and inflammation Microbes Infect. 2012; 14 (3): 238–246.
24. Nairz M., Schroll A., Moschen A.R., Sonnweber T., Theurl M., Theurl I., Taub N., Jamnig C., Neurauter D., Huber L.A., Tilg H., Moser P.L., Weiss G. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor-kappaB-inducible immune pathways. Immunity. 2011; 34: 61–74.
25. Choi D., Schroer S.A., Lu S.Y., Wang L., Wu X., Liu Y., Zhang Y., Gaisano H.Y., Wagner K.U., Wu H., Retnakaran R., Woo M. Erythropoietin protects against diabetes through direct effects on pancreatic beta cells. J. Exp. Med. 2010; 207: 2831–2842.
26. Broxmeyer H.E. Erythropoietin surprises: an immune saga. Immunity. 2011; 34: 6–7.
27. Zaharov YU. M. Neeritropoeticheskie funkcii eritropoetina. [Non-erythropoietic functions of erythropoietin]. Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. 2007. 93(6): 592–608. (in Russian).
28. Kang Y.J., Digicaylioglu M., Russo R. et al. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. Ann. Neurol. 2010; 68: 342–352.
29. Liu N.M., Tian J., Wang W.W. et al. Effect of erythropoietin on mesenchymal stem cell differentiation and secretion in vitro in an acute kidney injury microenvironment. Genet. Mol. Res. 2013; 12: 6477–6487.
30. Wang P.R. Mouse adult renal progenitor cells in combination with erythropoietin or suramin — a potential new strategy for the treatment of acute kidney injury. Stem Cell Res. Ther. 2013; 4: 89.
31. Ercan E., Bagla A.G., Aksoy A. et al. In vitro protection of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells by erythropoietin. Acta Histochem. 2014; 116: 117–125.
32. Bennis Y., Sarlon-Bartoli B., Guillet G. 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: 1914–1928.
33. Zhang. X., Dong S., Qin Y., Bian X. Protective effect of erythropoietin against myocardial injury in rats with sepsis and its underlying mechanisms. Mol. Med. Rep. 2015; 11 (5): 3317–3329.
34. Miljus N., Massih B., Weis M.A., Rison J.V., Bonnas C.B., Sillaber I., Ehrenreich H., Geurten B.R., Heinrich R. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems. J. Neurochem. 2017; 141 (1): 63–74.
35. Osikov M.V., Akhmatov K.V., Fedosov A.A. Differentsiatsiya roli eritropoetina i protsedury gemodializa v korrektsii affektivnykh rasstroystv u bol'nykh khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu. [Differentiation of the role of erythropoietin and hemodialysis in the correction of affective disorders in patients with chronic renal failure]. Fundam. issledovaniya. 2013; 3(1): 138–142. (in Russian).
36. Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageyev YU.I. Vliyaniye eritropoetina na apoptoz limfotsitov pri eksperimental'noy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti. [Effect of erythropoietin on lymphocyte apoptosis in experimental chronic renal failure]. Byul. eksperim. biologii i meditsiny. 2015; № 3: 326–329. (in Russian).
37. Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageyev YU.I. Antioksidantnyy effekt eritropoetina pri eksperimental'noy

khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti. [Antioxidant effect of erythropoietin in experimental chronic renal failure]. Byul. eksperim. biologii i meditsiny. 2015; 160(8): 162–165. (in Russian).
38. Gold M. i dr. Pat. RF 2341284, MKP A 61 K 38/18, A 61 R9/10. Primeneniye eritropoetina v vosstanovlenii posle insul'ta. Zayavitel' i patentoobladatel' «Yansen Farmatsevtika N.V.» № 2005130023/14; zayavl. 26.03.2004; opubl. 20.12.2008. (in Russian).
39. Erythropoietin prevent neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress / A.L. Siren, M. Fratelli, M. Brines et al. // Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 4044–4049.
40. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors. The Oncologist. 2003; 8(1): 15–18.
41. Osikov M.V. i dr. Analiz gematologicheskikh effektov eritropoetina u bol'nykh khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu, nakhodyashchikhsya na dialize. [Analysis of the hematological effects of erythropoietin in patients with chronic renal failure undergoing dialysis]. Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovaniye, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura. 2009; 20(153): 79–82. (In Russian).
42. Osikov M.V., Akhmatov K.V., Fedosov A.A. K voprosu o mekhanizme vliyaniya eritropoetina na affektivnyy status u bol'nykh khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu, nakhodyashchikhsya na gemodialize. [To the question of the mechanism of the effect of erythropoietin on affective status in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis]. Fundamental'nyye issledovaniya. 2012; 7(1): 140–145. (in Russian).
43. Osikov M.V., Grigor'yev T.A. Vliyaniye eritropoetina na aktivnost' sistem plazmennogo proteoliza pri eksperimental'noy pochechnoy nedostatochnosti. [Effect of erythropoietin on the activity of plasma proteolysis systems in experimental renal failure]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2012; 153(1): 27–30. (in Russian).
44. 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: 426.
45. Byts N., Sirén A.L. Erythropoietin: a multimodal neuroprotective agent. Exp. Transl. Stroke. Med. 2009; 1: 4.
46. Celik M., Gokmen N., Erbayraktar S. et al. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 2258–2263.
47. Milano M., Collomp R. Erythropoietin and neuroprotection: a therapeutic perspective. J. Oncol. Pharm. Pract. 2005; 11(4): 145–149.
48. Osikov M.V., Volodchenko A.M., Giniatullin R.U. Neyroprotektornyy effekt eritropoetina pri eksperimental'noy ishemii spinnogo mozga Human. [The neuroprotective effect of erythropoietin in experimental human spinal cord ischemia]. Sport. Medicine. 2017; 17(2): 40–51. (in Russian).
49. Kladova I.V., Kivva V.N., Dubina D.SH., Galimzyanova A.KH., Andreyeva A.K., Rakhmatullina G.R. Eritropoetiny: novyye vozmozhnosti s pozitsii dokazatel'noy meditsiny. [Erythropoietins: new opportunities from the perspective of evidence-based medicine]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2009; 4(1): 15–29. (in Russian).
50. Gascón P, Krendyukov A, Mathieson N, Aapro M. Epoetin alfa for the treatment of myelodysplastic syndrome-related anemia: A review of clinical data, clinical guidelines, and treatment protocols. Leuk Res. 2019 Jun; 81: 35–42. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.03.006.
51. Khantakova E.A., Khamnuyeva L.YU. Eritropoetin u bol'nykh sakharnym diabetom I tipa (obzor). [Erythropoietin in patients with type I diabetes mellitus (review)]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2012; 8(1): 159–163(in Russian).
52. Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T. et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabetes Care 2001; 24(3): 495–499.
53. Hirata A., Minamino T., Asanuma H. et al. Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(1): 176–184.
54. Xu B., Dong G.H., Liu H. et al. Recombinant human erythropoietin pretreatment attenuates myocardial infarct size: a possible mechanism involves heat shock Protein 70 and attenuation of nuclear factor_kappa B. Ann Clin Lab Sci. 2005; 35(2): 161–168.
55. Horl W.H., Ertl G. Anaemia and the heart. Eur J Clin Invest. 2005; 35 (3): 20–25.
56. Moon C., Krawczyk M., Paik D. et al. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 316(3): 999–1005.
57. Menzorov M. V, Shutov A.M., Larionova N.V., Mikhaylova Ye. V., Morozova I.V. Endogennyy eritropoetin, ostroye povrezhdeniye pochek i prognoz u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. [Endogenous erythropoietin, acute renal damage and prognosis in patients with acute coronary syndrome]. 2015; 87 (6): 23–28. (in Russian).
58. Denisyuk T.A. Rekombinantnyy eritropoetin i statiny v korrektsii endotoksin-indutsirovannoy endotelial'noy disfunktsii. [Recombinant erythropoietin and statins in the correction of endotoxin-induced endothelial dysfunction]. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i yego zdorov'ye". 2016; № 2: 61–65. (in Russian).
59. Kim Y.J., Jung Y.W. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain. Anat. Cell. Biol. 2010; 43(2): 140–149.
60. Hamed S., Egozi D., Kruchevsky D., Teot L., Gilhar A., Ullmann Y. Erythropoietin improves the survival of fat tissue after its transplantation in nude mice. PLoS One. 2010; 5: e13986.
61. Effects of early parenteral iron combined erythropoietin in preterm infants Medicine (Baltimore). 2017; 96(9): e5795.