

## Эритропоэтин: функции и терапевтический потенциал

А.П. Лыков

*Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России  
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а*

### Резюме

Эритропоэтин (ЭПО) проявляет свое действие на клетки эритроидного ростка через взаимодействие с рецептором к ЭПО (ЭПОР), так называемый канонический путь, и через комплекс, состоящий из ЭПОР и общей субъединицы бета-рецептора цитокинов (CD131) – неканонический путь для негемопоэтических клеток организма человека и животных. Эффект ЭПО реализуется через запуск каскада сигналинга, который начинается с фосфорилирования янус-киназы 2 (JAK2) и далее с вовлечением фосфатидилинозит-3 киназы B (PI3K) или Ras-митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) или сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции (STAT). ЭПО оказывает прямое цитопротективное действие через усиление экспрессии CD131 с последующим антиапоптотическим и противовоспалительным эффектом в клетках-мишенях. Помимо использования в лечении анемий, ЭПО находит все большее применение при коррекции воспалительно-дегенеративных процессов как в экспериментальных, так и в клинических клеточно-опосредованных исследованиях. ЭПО способствует приживлению стволовых клеток, дифференцировке мезенхимных стволовых клеток в соединительнотканном направлении, подавляет воспалительный ответ и апоптоз клеток в очаге поражения. В статью включены данные литературы, касающиеся ЭПО и его клинического использования при воспалительно-дегенеративных процессах, на основе данных eLibrary и Национального центра биотехнологической информации (NCBI) за период с 1998 по 2022 г.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, рецептор к эритропоэтину, цитопротективное действие, антиапоптотическое действие, противовоспалительное действие, терапевтический потенциал.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Лыков А.П., e-mail: aplykov2@mail.ru

**Для цитирования:** Лыков А.П. Эритропоэтин: функции и терапевтический потенциал. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(3):29–39. doi: 10.18699/SSMJ20230203

## Erythropoietin: function and therapeutic potential

A.P. Lykov

*Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis of Minzdrav of Russia  
630040, Novosibirsk, Okhotskaya str., 81a*

### Abstract

Erythropoietin (EPO) exerts its effect on erythroid lineage cells through interaction with the EPO receptor (EPOR), the so-called canonical pathway, and through a complex consisting of EPOR and a common cytokine receptor beta subunit (CD131) – a non-canonical pathway for non-hematopoietic cells of the human and animal body. EPO realizes its effects through the launch of a signaling cascade, which begins with the phosphorylation of Janus kinase 2 (JAK2) and then with the involvement of phosphatidylinositol-3 kinase B (PI3K) or Ras-mitogen-activated protein kinase (MAPK) or signal transducers and transcription activators (STAT). EPO exhibits a direct cytoprotective effect through increased CD131 expression and subsequent development of anti-apoptotic and anti-inflammatory effects in target cells. In addition to its use in the treatment of anemia, EPO is increasingly being used in correction of inflammatory and degenerative processes, both in experimental and clinical studies. EPO promotes the engraftment of stem cells, differentiation of

mesenchymal stem cells in the connective tissue direction, suppresses the inflammatory response and apoptosis of cells in the lesion. The article includes literature data concerning EPO and its clinical use in inflammatory and degenerative processes, based on data from eLibrary and the National Center for Biotechnological Information (NCBI) for the period 1998–2022.

**Key words:** erythropoietin, erythropoietin receptor, cytoprotective effect, anti-apoptotic and anti-inflammatory effects, therapeutic potential.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Correspondence author:** Lykov A.P., e-mail: aplykov2@mail.ru

**Citation:** Lykov A.P. Erythropoietin: function and therapeutic potential. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):29–39. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230203

### Краткая характеристика эритропоэтина

Эритропоэтин (ЭПО) представляет собой гликопротеин из 135 остатков аминокислот с молекулярной массой 35 кДа, содержащий большое количество сиаловой кислоты, которые защищают молекулу от деградации. В эмбриогенезе основным источником ЭПО является печень, а у взрослого организма – периваскулярные интерстициальные фибробласты почек. Гипоксия, снижение насыщения кислородом, способствует увеличению транскрипции гена ЭПО и, как следствие, усиливает синтез белка ЭПО. Факторам, индуцируемым гипоксией (HIF-1, -2, -3), отводится существенная роль в регуляции гена ЭПО. Так, HIF-1 $\alpha$ / $\beta$  и HIF-2 $\alpha$ / $\beta$  считаются основными медиаторами индуцированной гипоксией экспрессии генов, а HIF-3 $\alpha$ / $\beta$  рассматривается как супрессор индукции гипоксических генов [1]. Более того, отмечена большая роль HIF-2 $\alpha$  в индукции экспрессии гена ЭПО по сравнению с HIF-1 $\alpha$  [2]. Об участии HIF-2 $\alpha$  в развитии эритроцитоза сообщается в работе [3], авторами которой при семейной форме эритроцитоза выявлена мутация в гене *HIF2A*, приводящая к замене Gly537→Trp (аминокислоты, расположенной вблизи основного сайта гидроксирования HIF-2 $\alpha$  Pro531) и увеличивающая стабилизацию белка. Кроме этого выявлены гетерозиготные мутации Met535Val и Gly537Arg в гене *HIF2A*, которые также ведут к эритроцитозу. В работе показано, что HIF-1 $\alpha$  транслоцируется в ядро почечных перитубулярных интерстициальных клеток, подвергается димеризации с конститутивно экспрессируемой субъединицей HIF-1 $\beta$ , запускает транскрипцию генов, включая ген ЭПО [4].

ЭПО взаимодействует с рецепторами не только на клетках эритроидного ростка кроветворения, но и на негемопоэтических клетках организма человека и животных, включая клетки сердца, мозга, поджелудочной железы и почек. К продукции ЭПО также способны клетки не только почек, но и других органов, полагают, что таким образом в ответ на повреждение запуска-

ется механизм самообновления в органах и тканях. Основные клетки-мишени ЭПО – это предшественники эритроцитов. ЭПО связывается с высокоаффинным рецептором к эритропоэтину (ЭПОР), относящимся к 1-му классу суперсемейства рецепторов цитокинов (IL-2, IL-3, IL-6, G-CSF и тромбопоэтин). ЭПОР – трансмембранный протеин, после взаимодействия с ЭПО запускает димеризацию, далее фосфорилирование тирозина и JAK2-тирозинкиназы.

При связывании ЭПО с ЭПОР может быть задействовано три специфических внутриклеточных сигнальных пути. Первый инициируется через фосфатидилинозитол-3-киназу В (PI3K) и далее путь Akt, что ведет к фосфорилированию гликогенсинтазной киназы 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), угнетению ее активности, ингибированию открытия поры, изменяющей проницаемость митохондрий (mPTP), стабилизации митохондрий, что приводит к подавлению апоптоза, а также снижению уровня ядерного фактора NF- $\kappa$ B и, как результат, уменьшению воспаления и отека. Кроме этого активация сигнального пути PI3K/Akt способствует выработке оксида азота (NO), что способствует увеличению кровотока, ослаблению регионального повреждения, активации пролиферации и миграции эндотелиальных клеток. Второй сигнальный путь запускается через Ras-митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), которая также ингибирует GSK3 $\beta$  и ослабляет воспаление. Третий сигнальный путь опосредуется через некоторые члены семейства сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции (STAT-3, -5), что способствует увеличению уровня сигналов выживания и устойчивости к апоптозу.

При каноническом сигнальном пути ЭПО после его связывания с гомодимером ЭПОР запускается каскад событий: 1) JAK2 → RAS → RAF → MEK1/2 → ERK1/2 (усиливает пролиферацию клеток эритрона; 2) JAK2 → PI3K → Akt → транскрипционные факторы STAT-5, GATA-1, GATA-2, NF-2, NF- $\kappa$ B (способствует выживанию/диффе-

ренцировке или же выживанию/пролиферации клеток эритрона).

При неканоническом сигнальном пути ЭПО взаимодействует с гетеродимерным рецептором, состоящим из ЭПОР, ассоциированного с субъединицей  $\beta cR$  (CD131, входит в состав рецептора GM-CSF, IL-3, IL-5). Это запускает каскад передачи сигнала по цепочке  $JAK2 \rightarrow MAPK \rightarrow PI3K \rightarrow NF-\kappa B$ , способствуя подавлению апоптоза в негемопоезических клетках, или через включение в сигналинг STAT-5 и, как следствие, активацию генов семейства *bcl-2*, *bcl-XL*, блокаду каспазы-3, -7, -8, -9, а также регуляцию активности проапоптогенных генов *bax*, *DP5* и, как результат, ингибированию апоптоза. Сигнальный путь  $JAK2/STAT$  опосредует дифференцировку и пролиферацию клеток, иммунный ответ.  $PI3K/AKT$  сигнальный путь стимулирует пролиферацию эритроидных клеток при гипоксии;  $ERK1/2/MAPK$  – ключевой сигнальный путь, регулирующий широкий спектр клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и стрессовые реакции [5].

Инактивация  $JAK2$  приводит к развитию анемии, а конститутивно активирующие мутации  $JAK2$  способствуют развитию полицитемии. Так, для мышей с генотипом  $JAK2^{-/-}$  характерна анемия (отсутствуют бурсто- и колониеобразующие единицы эритроцитов в печени) и внутриутробная гибель на 12–13-й день после зачатия [6]. У больных с истинной полицитемией имеется мутация в  $JAK2$  (9p24), в 96 % случаев выявляются соматические активирующие мутации в экзоне 14 ( $JAK2V617F$ ), в 3 % – в экзоне 12  $JAK2$  [7]. ЭПО также может передавать сигнал через связь с гетеродимерным комплексом, состоящим из ЭПОР и CD131. Для активации гетеродимера ЭПОР/CD131 требуются большие дозы ЭПО (при этом не отмечается активация эритропоэза), что индуцирует передачу сигнала к  $PI3K$ ,  $MAPK$ , фосфорилирование STAT и запуск передачи сигнала через  $NF-\kappa B$  [5, 8–10].

ЭПОР имеется на предшественниках эритроцитов, а также на кардиомиоцитах, миоцитах, нервных и эндотелиальных клетках [5, 8–10]. Как сказано выше, синтез ЭПО в основном осуществляется в юкстамедуллярном аппарате почек, но экспрессия мРНК ЭПО показана в селезенке, печени, легких, яичках, яичнике и мозге. Эффективность лечения ЭПО может быть снижена при увеличении содержания в крови гомоцистеина, как результат N-гомоцистеинилирования белков за счет взаимодействия гомоцистеина тиолактона и остатков лизина [11]. Показано, что в ответ на воспаление и индукцию анемии у мышей усиливается пролиферация незрелых стресс-

эритроидных прогениторных клеток (immature stress erythroid progenitors), но не происходит их дифференцировка до тех пор, пока не увеличится уровень ЭПО в крови [12]. Под влиянием ЭПО происходит сдвиг от пролиферации к дифференцировке незрелых стресс-эритроидных прогениторных клеток через вовлечение в этот механизм макрофагов селезеночных ниш. В период пролиферативной стадии макрофаги продуцируют канонические лиганды Wnt, которые усиливают пролиферацию и ограничивают дифференцировку клеток. При взаимодействии ЭПО с STAT-5 макрофагов в них запускается продукция липидных биологически активных молекул:  $PGI_2$  активирует  $PPAR\gamma$ -зависимое подавление экспрессии Wnt, а  $PGE_2$  усиливает дифференцировку незрелых стресс-эритроидных прогениторных клеток.

ЭПО и ЭПОР выявляются и на опухолевых клетках. Показано, что клетки плоскоклеточного рака легких и аденокарциномы легких человека содержат мРНК ЭПО, ЭПОР, растворимые ЭПОР, HIF-1 $\alpha$  и Fln-1 (фактор, ингибирующий HIF-1 $\alpha$ ). В период эмбрионального развития у мышей предшественники кардиомиоцитов экспрессируют ЭПОР, а по мере взросления плода уровень экспрессии снижается [13]. Обнаружена способность клеток головного мозга продуцировать ЭПО в ответ на гипоксию. Кроме этого различные типы клеток головного мозга (нейрональные прогениторные клетки, астроциты, нейроны и олигодендроциты) экспрессируют ЭПОР [10].

### Цитопротективный эффект эритропоэтина

Показано, что цитопротективные свойства ЭПО опосредуются через сигнальный путь ЭПОР/CD131, что послужило основой для поиска фармацевтических агентов из пептидов короткой последовательности, например, ARA290 (специфический агонист ЭПОР/CD131) [14]. Антиапоптотический и противовоспалительный эффект ЭПО, ARA290 связаны с выходом на внешнюю стенку мембраны клеток CD131. ARA290 преодолевает индуцированное  $TNF-\alpha$  ингибирование активации транскрипционного фактора, связанного с реакцией клеток на стресс, SRF (сывороточный фактор ответа), HSF1 (белок теплового шока 1) и AP1 (активирующий белок 1). ЭПО способен предотвращать апоптоз кардиомиоцитов [15]. В эксперименте на крысах с дилатационной кардиомиопатией введение мезенхимных стволовых клеток (МСК), трансфицированных несущей ген ЭПО плазмидой, снижало тяжесть заболевания через уменьшение содержания  $NF-\kappa B$  и P38, что подавляло воспаление, и активацию Akt-зависимого сигнального пути, способствуя

уменьшению апоптоза кардиомиоцитов. Показано, что асиало-рЭПО (дериват ЭПО, лишенный гемопоэтической активности) обеспечивает защиту клеточной линии кардиомиоцитов мыши HL-1 от апоптоза через подавление проапоптотической протеинкиназы Mst1 и FOXO3 и, как следствие, подавление апоптоза и аутофагии [16]. ЭПО угнетает воспалительную реакцию в нервах после ожога через подавление активности микроглии, экспрессии iNOS и COX-2 в вентральном роге спинного мозга крыс [17]. ЭПО существенно уменьшает зону инфаркта головного мозга как в эксперименте, так и при лечении больных, недоношенных младенцев – в основе терапевтического эффекта ЭПО лежит предотвращение апоптоза, воспалительной реакции и нейротоксичности, антиоксидантная активность, ускорение регенерации нейронов [4]. Цитопротективное действие ЭПО продемонстрировано в отношении островков Лангерганса, сетчатки глаза, костной ткани, клеток почек [4].

#### Действие ЭПО на незритропоэтические клетки

Макрофаги являются ключевым локальным компонентом микроокружения костного мозга и эритропоэтической ниши [18]. Макрофаги костного мозга, ассоциированные с эритробластическими островками, продуцируют ЭПО при культивировании в кондиционированной среде от апоптотических клеток [19]. С другой стороны, ЭПО влияет на макрофаги, что способствует снижению доли клеток, экспрессирующих CD14, CD124, CD197(CCR), но не CD16, CD119, усиливает продукцию IL-1 $\beta$  и IL-6 [20].

Сигналы, получаемые в ходе взаимодействия ЭПО с ЭПОР, необходимы для достижения иммунологической самостойчивости (immunologic self-tolerance) [4]. При взаимодействии ЭПО с ЭПОР на лимфоцитах снижается активность Т-эффекторных клеток памяти и происходит активация Treg. Это обусловлено возрастанием экспрессии гена *SGK1* и блокировкой активности р38МАРК, относящейся к классу эволюционно сохраненных серин/треонин митоген-активируемых протеинкиназ, обеспечивающих связь внеклеточных сигналов с внутриклеточными механизмами регуляции жизнедеятельности клеток, что препятствует фосфорилированию SGK1 и ведет к подавлению RORC-опосредованной транскрипции генов рецепторов IL-17 и IL-23 [21, 22]. Показано, что при передаче сигнала ЭПО по неканоническому пути (через ЭПОР/CD131) происходит активация продукции TGF $\beta$  антиген-презентирующими клетками, что способствует дифференцировке клеток CD4 $^{+}$  в Foxp3 $^{+}$  Treg. При блокировании сигналов от ЭПО отменяет-

ся генерация Treg, а у больных с хронической почечной недостаточностью возрастает доля Т-лимфоцитов CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ CD127 $^{lo}$ . ЭПО блокирует пролиферацию Т-клеток через нарушение передачи сигнала тирозинфосфатазой SHP-1 по пути IL-2R $\beta$ /Akt, но при этом сигналы, генерируемые ЭПО через путь IL-2R $\gamma$ /STAT5, способствуют пролиферации Treg [23]. В-клетки являются мишенью передачи сигналов ЭПО/ЭПОР, вовлеченных в регуляцию гомеостаза костей [24]. ЭПО через взаимодействие с TPR (рецептор тканевой защиты, а именно гетеродимер ЭПОР/CD131) снижает уровень провоспалительных цитокинов и апоптоз иммунокомпетентных клеток [25].

Предобработка мобилизованных G-CSF мононуклеарных клеток костного мозга ЭПО (10 МЕ/мл) ведет к увеличению экспрессии васкулогенных факторов (IL-8, IL-10, bFGF, PDGF, MMP-9) и молекул адгезии (интегрин  $\alpha$ V,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 8) через активацию сигнальных путей JAK2 и Akt [26]. ЭПО (33,4 МЕ/мл) индуцирует задержку мононуклеарных клеток костного мозга человека в фазе покоя/начального роста ( $G_0G_1$ ), увеличивает продукцию IL-1 $\beta$ , EPO, PDGF-AB, CXCK-12/SDF-1 $\alpha$ , снижает продукцию IL-10, влияет на экспрессию интегринов (CD18, CD29, CD44, CD49a), молекул клеточной адгезии (CD54, CD146), ЭПОР и CD131 [27, 28]. МСК несут на своей мембране гетеродимер ЭПОР/CD131. При обработке МСК ЭПО (33,4 МЕ/мл) отмечено изменение ангиогенного, миграционного и пролиферативного потенциала, происходит активация матриксных металлопротеаз, меняется интенсивность апоптоза, аутофагии и плотность гранулярного эндоплазматического ретикулаума клеток, а наличие ЭПО (20 МЕ/мл) в среде способствует остеогенной дифференцировке МСК, опосредуемой через сигнальные пути МРАК, PPAR $\gamma$ , TAZ [29–33]. Показано, что ЭПО (4 МЕ/мл) стимулирует экспрессию гена *HGF* и продукцию HGF МСК, а добавление ЭПО (50 МЕ/мл) в питательную среду с повышенным содержанием глюкозы (25 mM) способствует снижению продукции TNF- $\alpha$ , увеличению продукции VEGF [34, 35].

ЭПО (100 МЕ/мл) стимулирует экспрессию ЭПОР на клетках почек и клеточной линии эпителия клубочков почек NRK, активирует фосфорилирование Jak2, Erk, Akt и Stat5, что способствует увеличению резистентности клеток к действию окислительного стресса [36].

#### Терапевтический потенциал эритропоэтина

Смертность, инвалидизация после инсульта головного мозга, низкая эффективность медикаментозной терапии послужили основой поиска

альтернативных методов лечения, включая использование ЭПО (5000 МЕ/мл) как антиапоптотического и цитопротективного агента (таблица) [37]. Так, лечение ЭПО способствовало уменьшению выраженности неврологического дефицита (индекс Бартеля меньше 35), отдаленного неблагоприятного неврологического исхода (длительное тяжелое неблагоприятное неврологическое событие (MANE); смерть, рецидивирующий инсульт). В эксперименте на модели транзиторной окклюзии мозговой артерии у крыс показано, что предобработка ЭПО (5 МЕ/мл) эндотелиальных прогениторных клеток усиливала их миграцию и приживание в головном мозге [38]. Апоптоз клеток Шванна при сахарном диабете способствует развитию диабетической нейропатии. Сокультивирование клеток Шванна с МСК и МСК со сверхэкспрессией ЭПО (трансфицированных геном ЭПО с использованием лентивируса) при нормальном и повышенном уровне глюкозы способствовало восстановлению клеток Шванна через подавление апоптоза [39]. На модели повреждения спинного мозга у крыс показано, что введение МСК с ЭПО (5000 МЕ/кг) дает лучший терапевтический эффект по сравнению с лечением только МСК. ЭПО может способствовать рекрутированию МСК в очаг повреждения спинного мозга, повышать экспрессию BDNF (ростовой нейротрофический фактор), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и ускорять восстановление неврологической функции. Оси SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 отводится важная роль в рекрутировании МСК костного мозга в патологический очаг [40]. На экспериментальной модели повреждения спинного мозга совместное введение МСК и ЭПО улучшало опорно-двигательные функции крыс с повреждением спинного мозга, отмечено также снижение экспрессии TNF- $\alpha$  и увеличение экспрессии SDF-1 $\alpha$  в поврежденном спинном мозге. ЭПО повышал экспрессию CXCR4 на МСК, что способствовало миграции МСК в зону повреждения. На модели травмы спинного мозга у крыс показано, что ЭПО (5000 МЕ/кг/сутки) увеличивает количество  $\beta$ -тубулин-позитивных новых нейронов и O4-позитивных олигодендроцитов [41].

На модели кислородной и глюкозной депривации нейронов головного мозга мышей *in vitro* показано, что наличие ЭПО (1,56–12,5 МЕ/мл) в питательной среде дозозависимо угнетает апоптоз, в основе этого эффекта лежит снижение экспрессии каспазы-3 и фосфорилирования Akt, увеличение экспрессии Erk1/2 [42]. Отмечено уменьшение тяжести неврологической симптоматики при лечении экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита у мышей ЭПО (5000 МЕ/кг). Это обусловлено повышением экспрессии гемок-

сигеназы-1 в тканях головного мозга и селезенке, снижением экспрессии мРНК IFN- $\gamma$ , IL-23, IL-6, IL-17 и увеличением экспрессии мРНК IL-4, IL-10 в головном мозге, а также подавлением апоптоза нейронов [43]. На экспериментальной модели травмы спинного мозга введение ЭПО (1000 и 5000 МЕ/кг) способствовало восстановлению двигательной активности, снижению уровня апоптоза и гибели двигательных нейронов, усилению аутофагии и повышению активности протеинкиназы Erk [44]. При моделировании гипоксического/ишемического повреждения головного мозга у новорожденных крыс введение ЭПО (3000 МЕ/кг/сут) снижало экспрессию Fas/FasL, что указывает на подавление апоптоза клеток головного мозга [45].

Таким образом, как на экспериментальных моделях повреждения головного и спинного мозга, так и в клинических исследованиях отмечен терапевтический потенциал использования ЭПО, что обусловлено, в первую очередь, его антиапоптотическим действием.

Назначение ЭПО (доза не указана) больным с хронической почечной недостаточностью приводило к возрастанию продукции IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-10 и нормализации функциональной активности Т- и В-клеток, снижению доли CD4<sup>+</sup> клеток в апоптозе и синтеза TNF- $\alpha$  [46]. В экспериментальной модели острого повреждения почек у крыс введение ЭПО (500 МЕ/кг) существенно не влияло на лабораторные показатели функционирования почек, но увеличивало количество ЭПК CD133<sup>+</sup> и CD34<sup>+</sup> как в периферической крови, так и в почечных сосудах [47]. Ведутся исследования сочетанного введения стволовых клеток с ЭПО при воспалительно-дегенеративных заболеваниях в эксперименте и в клинических исследованиях. Так, введение МСК, трансфицированных геном ЭПО, в экспериментальной модели критической ишемии нижних конечностей ускоряло ангиогенез, а предобработка МСК ЭПО (33,4 МЕ/мл) увеличивала приживание клеток в месте введения, усиливала перфузию и рост капилляров. Кроме этого отмечено повышение уровня TNF- $\alpha$ , IL-10 и снижение содержания IL-1 $\beta$ , IL-4 в сыворотке крови. На локальном уровне (в мышцах) концентрация цитокинов менялась в динамике наблюдения [48, 49].

На экспериментальной модели острого повреждения легких у мышей, инициированного интратрахеальной инстилляцией липополисахарида, показано, что введение ЭПК в сочетании с ЭПО (10 МЕ/мл) существенно снижает тяжесть повреждения легких [50]. МСК, модифицированные геном ЭПО, при бронхолегочной дисплазии способствовали уменьшению апоптоза эпителия

Безопасность и эффективность использования эритропоэтина в схемах лечения в экспериментальных моделях и клинических исследованиях  
Safety and efficacy of erythropoietin use in treatment regimens in experimental models and clinical trials

Патология	n	Чем лечили	Доза	Способ введения	Курс лечения	Сроки наблюдения	Результаты	Ссылка
Использование ЭПО на моделях патологических процессов у животных								
Окклюзия средней мозговой артерии у крыс	33	ЭПК, ЭПК + ЭПО	ЭПК $4 \times 10^6$ ; ЭПО 5 МЕ/мл	В хвостовую вену	Однократно	14 сут	Усилился хоминг ЭПК в мозг, уменьшилось повреждение ГЭБ, снижен апоптоз нейронов и астроцитов	[38]
Повреждение спинного мозга у крыс	45	МСК, МСК + ЭПО	МСК $3 \times 10^5$ ; 5000 МЕ/мл	В область повреждения спинного мозга	Однократно	1, 7, 14, 21 и 28 сут	В группе МСК + ЭПО двигательная активность задних конечностей выше, снижен апоптоз клеток спинного мозга, лучше встраивание МСК в спинной мозг, выше экспрессия VEGF, BDNF	[40]
	62	Плацебо, ЭПО	ЭПО 5000 МЕ/кг	Внутрибрюшинно	7 сут	2, 8 и 14 сут	In vitro ЭПО (10 МЕ/мл) способствовал увеличению количества нейронов и олигодендроцитов, in vivo – повышению моторной активности	[41]
Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит у мышей	20	Плацебо, ЭПО	ЭПО 5000 МЕ/кг	»	1, 3, 5 и 7 сут	0–26 сут	Снижение тяжести энцефалита, отсроченное начало заболевания и более низкая частота энцефалита, повышение экспрессии мРНК NO-1 в головном и спинном мозге, уменьшение количества Th1 и Th17 в тканях мозга	[43]
Повреждение спинного мозга у крыс	Не указано	Плацебо, ЭПО	ЭПО 1000 и 5000 МЕ/кг	»	1–14 сут	1, 3, 7 и 14 сут	Улучшение двигательной активности по данным шкалы Бассо, Битти и Бреснахана	[44]
Гипоксическое, ишемическое повреждение головного мозга у крыс	120	ЭПО	ЭПО 3000 МЕ/кг	»	3 сут	6, 12, 24, 48 и 72 часа	Снижение экспрессии Fas/FasI, апоптоза в коре головного мозга	[45]
Дегенерация межпозвонкового диска у крыс	35	МСК, МСК + ЭПО	МСК $10^5$ МСК $10^5$ + ЭПО 33,4 МЕ/мл	В область межпозвонкового диска	Однократно на 8-е сутки после индукции дегенерации	0, 7, 14 и 21 сут	Увеличение расстояния между прилегающими позвонками по данным МРТ, выживание резидентных клеток пульпозного ядра по данным гистологического исследования	[54]

Использование ЭПО при патологических процессах у человека							
Ишемический инсульт головного мозга у человека	71	ЭПО	ЭПО 5000 МЕ	Подкожно	Через 48 и 72 ч после инсульта	90 сут.	[37]
ИБС	80	АКШ, АКШ + МНК-КМ, обработанные ЭПО	МНК-КМ + ЭПО (33,4 МЕ/мл)	В лазерные каналы интрамиокардиально	Однократно	1–12 мес.	[55]
Невроит зрительного нерва (Clinical Trials NCT01962571)	108	Плацебо, ЭПО	ЭПО 33000 МЕ	Внутривенно	3 сут	26 недель	[56]
Внутриутробное повреждение головного мозга (Clinical Trials NCT01378273, 2-я фаза)	741 (24-28 недель)		ЭПО 1000 и 400 МЕ/кг	Внутривенно и подкожно	6 раз через 48 часов и трижды в неделю до 32-й недели	22–26 мес.	[57]
Недоношенные с внутрижелудочковым кровоизлиянием (Clinical Trials NCT02076373)	121*	Плацебо, ЭПО	ЭПО 2000 МЕ/кг	Внутривенно	4 раза на 1–4-й неделе жизни	60 мес.	[58]
Больные инсультом головного мозга (Clinical Trial NCT02603406)	42	ЭПО	ЭПО 33000 МЕ	»	3 раза	6 мес.	[59]
Инфаркт миокарда с подъемом ST (Clinical Trial UMIN000005721)	198	ЭПО, плацебо	ЭПО 12000 и 6000 МЕ	»	Однократно	6 мес.	[60]

**Примечание.** АКШ – аортокоронарное шунтирование; ГЭБ – гематозцефалический барьер; МНК-КМ – мононуклеарные клетки костного мозга; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности; ЭПК – эндотелиальные прогениторные клетки; \* – недоношенные сроком < 32 недель и массой < 1500 г, возрастом 8 дней или менее

дыхательных путей, уровня провоспалительных цитокинов и соотношения p-p38/p38МАРК на ранних сроках наблюдений после оперативного вмешательства [51]. При бронхолегочной дисплазии у новорожденных мышей, индуцированной гипероксией, введение МСК и ЭПО (5000 МЕ/кг) по отдельности или вместе снижает вызванное гипероксией повреждение легких (уменьшение фиброза, увеличение количества альвеол, подавление эпителиально-мезенхимального перехода), причем сочетание МСК и ЭПО эффективно уменьшает уровень TGF- $\beta$ 1 [52].

Сочетание МСК и ЭПО (10 000 МЕ/мл) ускоряет заживление ожога кожи в эксперименте за счет усиления дифференцировки МСК в кератиноциты, ангиогенеза, модулирования внеклеточного матрикса [53].

Введение МСК с ЭПО (33,4 МЕ/мл) в область дегенеративного повреждения межпозвонкового диска у крыс Вистар ускоряло восстановление клеточного состава пульпозного ядра и высоты между прилегающими телами позвонков [54]. В клиническом исследовании при сочетании АКШ и имплантации в лазерные каналы аутологических мезенхимальных клеток костного мозга, предобработанных ЭПО (33,4 МЕ/мл), у больных хронической сердечной недостаточностью показан терапевтический эффект, в частности, уменьшение класса сердечной и дыхательной недостаточности, увеличение перфузии миокарда левого желудочка и толерантности к физической нагрузке [55].

По данным клинических исследований, в большинстве случаев низкие дозы ЭПО не вызывают существенных нарушений; к нежелательным явлениям у больных, получавших ЭПО, следует отнести возникновение головной боли, к более серьезным осложнениям – развитие тромбозов [56–60].

## Заключение

ЭПО – не только ростовой фактор для эритропоэза, но и обладает защитным эффектом в отношении других типов клеток организма человека и животных. Он проявляет антиапоптотическое и противовоспалительное действие, модулирует функциональную активность клеток иммунной системы. ЭПО и его комбинации с различными типами стволовых клеток показывают высокий терапевтический потенциал при воспалительно-дегенеративных процессах.

## Список литературы / References

1. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern. Med.* 2004;43(8):649–659. doi:10.2169/internalmedicine.43.649

2. Ratcliffe P.J. HIF-1 and HIF-2: working alone or together in hypoxia? *J. Clin. Invest.* 2007;117(4):862–865. doi:10.1172/JCI31750

3. Percy M.J., Beer P.A., Campbell G., Dekker A.W., Green A.R., Oscier D., Rainey M.G., van Wijk R., Wood M., Lappin T.R., McMullin M.F., Lee F.S. Novel exon 12 mutations in the *HIF2A* gene associated with erythrocytosis. *Blood.* 2008;111(11):5400–5402. doi:10.1182/blood-2008-02-137703

4. Cantarelli C., Angeletti A., Cravedi P. Erythropoietin, a multifaceted protein with innate and adaptive immune modulatory activity. *Am. J. Transplant.* 2019;19(9):2407–2414. doi:10.1111/ajt.15369

5. Ma Y., Zhou Z., Yang G.Y., Ding J., Wang X. The effect of erythropoietin and its derivatives on ischemic stroke therapy: a comprehensive review. *Front. Pharmacol.* 2022;13:743926. doi:10.3389/fphar.2022.743926

6. Neubauer H., Cumano A., Müller M., Wu H., Huffstadt U., Pfeffer K. Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis. *Cell.* 1998;93(3):397–409. doi:10.1016/s0092-8674(00)81168-x

7. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* 2020;95(12):1599–1613. doi:10.1002/ajh.26008

8. Jelkmann W. Erythropoietin. *Front. Horm. Res.* 2016;47:115–127. doi:10.1159/000445174

9. Kimáková P., Solár P., Solárová Z., Komel R., Debeljak N. Erythropoietin and its angiogenic activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(7):1519. doi:10.3390/ijms18071519

10. Uversky V.N., Redwan E.M. Erythropoietin and co.: intrinsic structure and functional disorder. *Mol. Biosyst.* 2016;13(1):56–72. doi:10.1039/c6mb00657d

11. Schiappacasse A., Maltaner R.E., Chamorro M.E., Nesse A.B., Wetzler D.E., Vittori D.C. Modification of erythropoietin structure by N-homocysteinylation affects its antiapoptotic and proliferative functions. *FEBS J.* 2018;285(20):3801–3814. doi:10.1111/febs.14632

12. Chen Y., Xiang J., Qian F., Diwakar B.T., Ruan B., Hao S., Prabhu K.S., Paulson R.F. Epo receptor signaling in macrophages alters the splenic niche to promote erythroid differentiation. *Blood.* 2020;136(2):235–246. doi:10.1182/blood.2019003480

13. Zafiriou M.P., Noack C., Unsöld B., Didie M., Pavlova E., Fischer H.J., Reichardt H.M., Bergmann M.W., El-Armouche A., Zimmermann W.H., Zelarayan L.C. Erythropoietin responsive cardiomyogenic cells contribute to heart repair post myocardial infarction. *Stem Cells.* 2014;32(9):2480–2491. doi:10.1002/stem.1741

14. Bohr S., Patel S.J., Vasko R., Shen K., Iracheta-Vellve A., Lee J., Bale S.S., Chakraborty N., Brines M., Cerami A., Berthiaume F., Yarmush M.L. Modulation of cellular stress response via the erythropoietin/CD131 heteroreceptor complex in mouse mesenchymal-de-

- rived cells. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2015;93(2):199–210. doi: 10.1007/s00109-014-1218-2
15. 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
16. Kittur F.S., Lin Y., Arthur E., Hung C.Y., Li P.A., Sane D.C., Xie J. Recombinant asialoerythropoietin protects HL-1 cardiomyocytes from injury via suppression of Mst1 activation. *Biochem. Biophys. Rep.* 2019;17:157–168. doi: 10.1016/j.bbrep.2019.01.004
17. Wu S.H., Lu I.C., Lee S.S., Kwan A.L., Chai C.Y., Huang S.H. 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. Eggold J.T., Rankin E.B. Erythropoiesis, EPO, macrophages, and bone. *Bone*. 2019;119:36–41. doi: 10.1016/j.bone.2018.03.014
19. Perron-Deshaies G., St-Louis P., Romero H., Scorza T. Impact of erythropoietin production by erythroblastic island macrophages on homeostatic murine erythropoiesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):8930. doi: 10.3390/ijms21238930
20. Melashchenko O.V., Menailo M.E., Malashchenko V.V., Gazatova N.D., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. Erythropoietin directly affects human macrophage functionality. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018;19(11):902–909. doi: 10.2174/1389201019666181031164520
21. Lisowska K.A., Dębska-Słizień A., Jasiulewicz A., Dąca A., Bryl E., Witkowski M. The influence of recombinant human erythropoietin on apoptosis and cytokine production of CD4<sup>+</sup> lymphocytes from hemodialyzed patients. *J. Clin. Immunol.* 2013;33(3):661–665. doi: 10.1007/s10875-012-9835-4
22. Donadei C., Angeletti A., Cantarelli C., D'Agati V.D., la Manna G., Fiaccadori E., Horwitz J.K., Xiong H., Guglielmo C., Hartzell S., ...Cravedi P. Erythropoietin inhibits SGK1-dependent TH17 induction and TH17-dependent kidney disease. *JCI Insight*. 2019;5(10):e127428. doi: 10.1172/jci.insight.127428
23. Purroy C., Fairchild R.L., Tanaka T., Baldwin W.M. 3rd, Manrique J., Madsen J.C., Colvin R.B., Alessandrini A., Blazar B.R., Fribourg M., ...Cravedi P. Erythropoietin receptor-mediated molecular crosstalk promotes T cell immunoregulation and transplant survival. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28(8):2377–2392. doi: 10.1681/ASN.2016101100
24. Deshet-Unger N., Kolomansky A., Ben-Califa N., Hiram-Bab S., Gilboa D., Liron T., Ibrahim M., Awida Z., Gorodov A., Oster H.S., ... Neumann D. Erythropoietin receptor in B cells plays a role in bone remodeling in mice. *Theranostics*. 2020;10(19):8744–8756. doi: 10.7150/thno.45845
25. Peng B., Kong G., Yang C., Ming Y. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):79. doi: 10.1038/s41419-020-2276-8
26. Kang J., Yun J.Y., Hur J., Kang J.A., Choi J.I., Ko S.B., Lee J., Kim J.Y., Hwang I.C., Park Y., Kim H.S. Erythropoietin priming improves the vasculogenic potential of G-CSF mobilized human peripheral blood mononuclear cells. *Cardiovasc. Res.* 2014;104(1):171–182. doi: 10.1093/cvr/cvu180
27. Лыков А.П., Суровцева М.А., Повещенко О.В., Чернявский А.М., Фомичев А.В., Бондаренко Н.А., Ким И.И. Влияние эритропоэтина на костномозговые мононуклеары. *Мед. иммунол.* 2020;22(1):135–142. doi: 10.15789/1563-0625-ЕЕО-1807
28. Lykov A.P., Surovtseva M.A., Poveshchenko O.V., Chernyavsky A.M., Fomichev A.V., Bondarenko N.A., Kim I.I. Effect of erythropoietin on bonemarrow mononuclear cells. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2020;22(1):135–142. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-ЕЕО-1807
29. Лыков А.П., Суровцева М.А., Повещенко О.В., Бондаренко Н.А., Ким И.И., Чернявский А.М., Фомичев А.В. Влияние эритропоэтина на продукцию цитокинов стволовыми клетками. *Мед. иммунол.* 2019;21(5):861–868. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-861-868
30. Lykov A.P., Surovtseva M.A., Poveshchenko O.V., Bondarenko N.A., Kim I.I., Chernyavsky A.M., Fomichev A.V. Effect of erythropoietin on cytokine production by stem cells. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2019;21(5):861–868. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-861-868
31. Rölting J.H., Baatrup A., Stiehler M., Jensen J., Lysdahl H., Bünger C. The osteogenic effect of erythropoietin on human mesenchymal stromal cells is dose-dependent and involves non-hematopoietic receptors and multiple intracellular signaling pathways. *Stem. Cell Rev. Rep.* 2014;10(1):69–78. doi: 10.1007/s12015-013-9476-x
32. Chang J.R., Sun N., Liu Y., Wei M., Zhao Y., Gan L., Zhu J.X., Su X.L. Erythropoietin attenuates vascular calcification by inhibiting endoplasmic reticulum stress in rats with chronic kidney disease. *Peptides*. 2020;123:170181. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170181
33. Lykov A.P., Surovtseva M.A., Kim I.I., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V. Effect of erythropoietin on morphofunctional properties of mesenchymal stem cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;170(1):164–170. doi: 10.1007/s10517-020-05024-z
34. Wang L., Wu F., Song Y., Duan Y., Jin Z. Erythropoietin induces the osteogenesis of periodontal mesenchymal stem cells from healthy and periodontitis sources via activation of the p38 MAPK pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2018;41(2):829–835. doi: 10.3892/ijmm.2017.3294
35. Zhou J., Wei F., Ma Y. Inhibiting PPAR $\gamma$  by erythropoietin while upregulating TAZ by IGF1 synergistically promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):79. doi: 10.1038/s41419-020-2276-8

chymal stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016;478(1):349–355. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.049

34. Tari K., Atashi A., Kaviani S., AkhavanRahnama M., Anbarlou A., Mossahebi-Mohammadi M. Erythropoietin induces production of hepatocyte growth factor from bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro*. *Biologicals*. 2017;45:15–19. doi: 10.1016/j.biologics.2016.10.010

35. Cui J., Liu X., Zhang Z., Xuan Y., Liu X., Zhang F. EPO protects mesenchymal stem cells from hyperglycaemic injury via activation of the Akt/FoxO3a pathway. *Life Sci.* 2019;222:158–167. doi: 10.1016/j.lfs.2018.12.045

36. Hu M.C., Shi M., Cho H.J., Zhang J., Pavlenco A., Liu S., Sidhu S., Huang L.J., Moe O.W. The erythropoietin receptor is a downstream effector of Klotho-induced cytoprotection. *Kidney Int.* 2013;84(3):468–481. doi: 10.1038/ki.2013.149

37. Tsai T.H., Lu C.H., Wallace C.G., Chang W.N., Chen S.F., Huang C., Tsai N.W., Lan M.Y., Sung P.H., Liu C.F., Yip H.K. Erythropoietin improves long-term neurological outcome in acute ischemic stroke patients: a randomized, prospective, placebo-controlled clinical trial. *Crit. Care*. 2015;19(1):49. doi: 10.1186/s13054-015-0761-8

38. Garrigue P., Hache G., Bennis Y., Brige P., Stalin J., Pellegrini L., Velly L., Orlandi F., Castaldi E., Dignat-George F., Sabatier F., Guillet B. Erythropoietin pretreatment of transplanted endothelial colony-forming cells enhances recovery in a cerebral ischemia model by increasing their homing ability: a SPECT/CT study. *J. Nucl. Med.* 2016;57(11):1798–1804. doi: 10.2967/jnumed.115.170308

39. Zhang S., Shi B. Erythropoietin modification enhances the protection of mesenchymal stem cells on diabetic rat-derived schwann cells: implications for diabetic neuropathy. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:6352858. doi: 10.1155/2017/6352858

40. Li J., Guo W., Xiong M., Zhang S., Han H., Chen J., Mao D., Yu H., Zeng Y. Erythropoietin facilitates the recruitment of bone marrow mesenchymal stem cells to sites of spinal cord injury. *Exp. Ther. Med.* 2017;13(5):1806–1812. doi: 10.3892/etm.2017.4182

41. Zhang H., Fang X., Huang D., Luo Q., Zheng M., Wang K., Cao L., Yin Z. Erythropoietin signaling increases neurogenesis and oligodendrogenesis of endogenous neural stem cells following spinal cord injury both *in vivo* and *in vitro*. *Mol. Med. Rep.* 2018;17(1):264–272. doi: 10.3892/mmr.2017.7873

42. Si W., Wang J., Li M., Qu H., Gu R., Liu R., Wang L., Li S., Hu X. Erythropoietin protects neurons from apoptosis via activating PI3K/AKT and inhibiting Erk1/2 signaling pathway. *3 Biotech*. 2019;9(4):131. doi: 10.1007/s13205-019-1667-y

43. Chen S.J., Wang Y.L., Lo W.T., Wu C.C., Hsieh C.W., Huang C.F., Lan Y.H., Wang C.C., Chang D.M., Sytwu H.K. Erythropoietin enhances endogenous haem oxygenase-1 and represses immune

responses to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin. Exp. Immunol.* 2010;162(2):210–223. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04238.x

44. Zhong L., Zhang H., Ding Z.F., Li J., Lv J.W., Pan Z.J., Xu D.X., Yin Z.S. Erythropoietin-induced autophagy protects against spinal cord injury and improves neurological function via the extracellular-regulated protein kinase signaling pathway. *Mol. Neurobiol.* 2020;57(10):3993–4006. doi: 10.1007/s12035-020-01997-0

45. Huang R., Zhang J., Ren C., Zhang X., Gu L., Dong Y., Zhang J., Zhang J. Effect of erythropoietin on Fas/FasL expression in brain tissues of neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Neuroreport*. 2019;30(4):262–268. doi: 10.1097/WNR.0000000000001194

46. Jasiulewicz A., Lisowska K.A., Dębska-Śliwień A., Witkowski J.M. Phenotype, proliferation and apoptosis of B lymphocytes in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Int. Immunol.* 2016;28(11):523–532. doi: 10.1093/intimm/dxw032

47. Cakiroglu F., Enders-Comberg S.M., Pagel H., Rohwedel J., Lehnert H., Kramer J. Erythropoietin-enhanced endothelial progenitor cell recruitment in peripheral blood and renal vessels during experimental acute kidney injury in rats. *Cell. Biol. Int.* 2016;40(3):298–307. doi: 10.1002/cbin.10566

48. Li J.P., Wang D.W., Song Q.H. Transplantation of erythropoietin gene-transfected umbilical cord mesenchymal stem cells as a treatment for limb ischemia in rats. *Genet. Mol. Res.* 2015;14(4):19005–19015. doi: 10.4238/2015.December.29.8

49. Lykov A.P., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Kabakov A.V., Surovtseva M.A., Kim I.I., Kazakov O.V., Poveshchenko A.F., Yankaite E.V. Therapeutic potential of a biomedical cellular product in rats with lower limb ischaemia. *Angiol. Sosud. Khir.* 2020;26(3):37–43. doi: 10.33529/ANGIO2020315

50. Hu R., Cheng Y., Jing H., Wu H. Erythropoietin promotes the protective properties of transplanted endothelial progenitor cells against acute lung injury via PI3K/Akt pathway. *Shock*. 2014;42(4):327–336. doi: 10.1097/SHK.0000000000000216

51. Zhang Z., Sun C., Wang J., Jiang W., Xin Q., Luan Y. Timing of erythropoietin modified mesenchymal stromal cell transplantation for the treatment of experimental bronchopulmonary dysplasia. *J. Cell Mol. Med.* 2018;22(11):5759–5763. doi: 10.1111/jcmm.13843

52. Luan Y., Zhang L., Chao S., Liu X., Li K., Wang Y., Zhang Z. Mesenchymal stem cells in combination with erythropoietin repair hyperoxia-induced alveoli dysplasia injury in neonatal mice via inhibition of TGF-β1 signaling. *Oncotarget*. 2016;7(30):47082–47094. doi: 10.18632/oncotarget.9314

53. Imam R.A., Rizk A.A. Efficacy of erythropoietin-pretreated mesenchymal stem cells in murine

burn wound healing: possible *in vivo* transdifferentiation into keratinocytes. *Folia Morphol. (Warsz)*. 2019;78(4):798–808. doi: 10.5603/FM.a2019.0038

54. Lykov A.P., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Kim I.I., Surovtseva M.A., Sadykova J.B., Semin P.A., Zavjalov E.L., Krivoschapkin A.L., Konenkov V.I. Treatment of intervertebral disc degeneration in Wistar rats with mesenchymal stem cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;168(4):578–582. doi: 10.1007/s10517-020-04756-2

55. Фомичев А.В., Чернявский А.М., Гудяева К.К., Повешченко О.В., Лыков А.П., Карева Ю.Е., Минин С.М., Никитин Н.А. Результаты интрамиокардиальной имплантации обработанных эритропоэтином аутологических клеток костного мозга при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с критическим поражением коронарных артерий. *Рос. кардиол. ж.* 2019;24(1):62–69. doi: 10.15829/1560-4071-2019-1-62-69

Fomichev A.V., Chernyavsky A.M., Gulyaeva K.K., Poveshchenko O.V., Lykov A.P., Kareva Yu.E., Minin S.M., Nikitin N.A. The results of intramiocardial implantation of autologous bone marrow cells treated with erythropoietin in surgical treatment of coronary artery disease with severe lesion of vessels. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(1):62–69. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-1-62-69

56. Lagrèze W.A., Kuchlin S., Ihorst G., Grotejohann B., Beisse F., Volkmann M., Heinrich S.P., Albrecht P., Ungewiss J., Wörner M., ...TONE study group. Safety and efficacy of erythropoietin for the treatment of patients with optic neuritis (TONE): a ran-

domised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):991–1000. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00322-7

57. Juul S.E., Comstock B.A., Wadhawan R., Mayoock D.E., Courtney S.E., Robinson T., Ahmad K.A., Bendel-Stenzel E., Baserga M., LaGamma E.F., ... PENUT Trial Consortium. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(3):233–243. doi: 10.1056/NEJMoa1907423

58. Wellmann S., Hagmann C.F., von Felten S., Held L., Klebermass-Schrehof K., Truttmann A.C., Knöpfli C., Fauchère J.C., Bühner C., Bucher H.U., Rüegger C.M.; Erythropoietin for the Repair of Cerebral Injury in Very Preterm Infants (EpoRepair) Investigators. Safety and short-term outcomes of high-dose erythropoietin in preterm infants with intraventricular hemorrhage: the EpoRepair randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2022;5(12):e2244744. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44744

59. Hong J.M., Choi M.H., Park G.H., Shin H.S., Lee S.J., Lee J.S., Lim Y.C. Transdural revascularization by multiple burrhole after erythropoietin in stroke patients with cerebral hypoperfusion: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2022;53(9):2739–2748. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038650

60. Minamino T., Higo S., Araki R., Hikoso S., Nakatani D., Suzuki H., Yamada T., Okutsu M., Yamamoto K., Fujio Y., ... EPO-AMI-II Investigators. Low-Dose Erythropoietin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (EPO-AMI-II). A randomized controlled clinical trial. *Circ. J.* 2018;82(4):1083–1091. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0889

## Сведения об авторе:

Лыков Александр Петрович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

## Information about the author:

Alexander P. Lykov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Поступила в редакцию 15.10.2022

После доработки 04.01.2023

Принята к публикации 08.02.2023

Received 15.10.2022

Revision received 04.01.2023

Accepted 08.02.2023