

*Т. А. ДЕНИСЮК¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ², Т. Г. ПОКРОВСКАЯ², М. В. КОРОКИН², О. С. ГУДЫРЕВ²,
К. М. РЕЗНИКОВ², С. В. ПОВЕТКИН¹, А. А. СТЕПЧЕНКО¹*

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТОКСИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ЭРИТРОПОЭТИНОМ И ИНГИБИТОРАМИ ГМГ-КО-А-РЕДУКТАЗЫ

*¹Кафедра фармакологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России,
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; тел. (4712) 58-77-66. E-mail: denitayana@yandex.ru;
²кафедра фармакологии ФГАОУ ВПО «БелГУ»,
медицинский институт, факультет лечебного дела и педиатрии,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел. (4722) 30-13-73,*

Использование сочетанного применения рекомбинантного эритропоэтина «Дарбопоэтин альфа» (500 мкг/кг) с симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на фоне моделирования сепсис-индуцированной патологии введением штамма 603 *Staphylococcus aureus* проявляет эндотелио- и кардиопротективное действие, выражающееся в предотвращении увеличения КЭД, адренореактивности, сохранении миокардиального резерва и нормализации значений биохимических маркеров (Тотал NO, экспрессия eNOS, C-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО). При этом сочетанная терапия обнаружила аддитивное действие препаратов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, рекомбинантный эритропоэтин, статины, эндотоксин.

***T. A. DENISYUK¹, M. V. POKROVSKY², T. G. POKROVSKAYA², M. V. KOROKIN²,
O. S. GUDYREV², K. M. REZNIKOV², S. V. POVETKIN¹, A. A. STEPCHENKO¹***

**CORRECTION OF ENDOTOXIN-INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BY RECOMBINANT
ERYTHROPOETIN AND INHIBITORS OF HMG-CO-A-REDUCTASE**

*¹Department of pharmacology, SEI HPE KSMU of Russian ministry of health,
Russia, 305041, Kursk, Karl's Marks street, 3; tel. (4712) 58-77-66. E-mail: denitayana@yandex.ru
²department of pharmacology FSAEI VPO «BSU», institute of medicine,
department of pediatrics and medical business,
Russia, 308015, Belgorod, Victory street, 85; tel. (4722) 30-13-73;*

Using the combined use of recombinant erythropoietin «Darbopoetin alpha» (500 mcg / kg) with simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and rosuvastatin nanopartikulirovanny on background modeling sepsis-induced disease, the introduction of strain 603 *Staphylococcus aureus* shows endothelial- and cardioprotective effects, manifested in preventing the proliferation of QED, adrenergic activity, maintaining myocardial reserve and the normalization of the values of biochemical markers (Total NO, expression of eNOS, C-reactive protein, IL-6, TNF). Thus, combination therapy found an additive effect of drugs.

Key words: endothelial dysfunction, recombinant erythropoietin, statin, endotoxin.

Введение

Эндоксинный шок с полиорганной патологией [1, 2] выброс провоспалительных цитокинов и эндотелиальная дисфункция требуют формирования осознанной стратегии профилактики атеросклеротического процесса [5]

Открытие рЭПО в миокарде, на мезангиальных клетках, фибробластах мышечной ткани и нейронов позволило изучить неэритропоэтические функции гормона [5]. Кроме того, ЭПО является промоутером эмбриональных стволовых клеток

печени, пролиферации эндотелиальных клеток и гладкой мускулатуры [4, 14, 17, 18]. Плеотропные эффекты ЭПО дают перспективы применения его в кардиологии. ЭПО способствует снижению апоптоза эндотелия, редуцированию гипертрофии ЛЖ, увеличению толерантности к физической нагрузке у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [18].

В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение эндотелиопротективной и кардиопротективной активности нового рекомбинантного

эритропозтина «Дарбопозтин альфа» в сочетании с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы для коррекции сосудистых осложнений эндотоксиновой интоксикации.

Методика исследования

Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 200–250 г. Моделирование эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции (ЭИЭД) проводили путем подкожного введения 0,1 мл свежей взвеси *Staphylococcus aureus* (штамм 603) в концентрации 10 миллиардов микробных тел в 1 мл.

Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы в сочетании с рекомбинантным эритропозтином «Дарбопозтин альфа» 500 мг/кг вводили ежедневно внутрижелудочно в течение 7 суток. Животные были разделены на экспериментальные группы (n = 10): 1-я – интактные; 2-я – эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД), 3-я – ЭИЭД + «Дарбопозтин» 500 мг/кг; 4-я – ЭИЭД + симва- статин 8,5 мг/кг; 5-я – ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг; 6-я – ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг; 7-я – ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг; 8-я – ЭИЭД + симва- статин 8,5 мг/кг + «Дарбопозтин альфа» 500 мг/кг; 9-я – ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг + «Дарбопозтин альфа» 500 мг/кг; 10-я – ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг + «Дарбопозтин альфа» 500 мг/кг; 11-я – ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг + «Дарбопозтин альфа» 500 мг/кг.

На 8-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) – измеряли непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса «Вюрас». Помимо измерения АД выполняли ряд функциональных проб, проводимых в представленной последовательности: 1. Проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г). 2. Проба на эндотелийнезависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропруссиды натрия (НП) в дозе 30 мг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г) [2, 6, 7].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [2, 6, 7].

Для оценки кардиопротективной активности проводили функциональные пробы на адреноре-

активность и исчерпание миокардиального резерва [2, 6, 7].

Динамику значений биохимических маркеров (Тотал NO, экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО) у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией оценивали с помощью стандартных наборов реактивов [2].

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились с использованием программы «Microsoft Excel 7.0».

Результаты исследования

Монотерапия рекомбинантным эритропозтином «Дарбопозтин альфа» (500 мкг/кг) ежедневно внутривенно на фоне моделирования эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции умеренно нормализовала КЭД и существенно не влияла на показатели АД (табл. 1). Значения КЭД составили $1,9 \pm 0,2$ у. е. Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы симва- статин (8,5 мг/кг), аторвастатин (4,3 мг/кг), розувастатин (8,5 мг/кг) и нанопартикулированный розувастатин (11,6 мг/кг) в наиболее эффективных дозах существенно улучшали КЭД и не влияли на АД (табл. 1). Значения КЭД находились в диапазоне 2,3–1,5 у. е.

Сочетанное применение рекомбинантного эритропозтина «Дарбопозтин альфа» (500 мкг/кг) со статинами показало аддитивность эффекта в отношении КЭД и АД. Значения оказались даже несколько выше, чем при монотерапии статинами, однако статистически значимо отличались от интактных животных (табл. 1).

Параллельно обнаружена положительная динамика показателей сократимости при проведении нагрузочных проб у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (табл. 2). Рекомбинантный эритропозтин «Дарбопозтин альфа» (500 мкг/кг) превосходил статины как в отношении предотвращения увеличения адренореактивности, так и в отношении сохранения расширительного резерва. Сочетанное использование рекомбинантного эритропозтина «Дарбопозтин альфа» (500 мкг/кг) с симва- статином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином привело к аддитивному усилению (табл. 2).

Аналогичная тенденция обнаружена и в отношении значений биохимических маркеров у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (табл. 3).

Наиболее существенно протективное действие сочетанного применения рекомбинантного эритропозтина «Дарбопозтин альфа» (500 мкг/кг)

Влияние применения сочетанной терапии «Дарбопозтином альфа» с симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на динамику гемодинамических показателей у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	САД	ДАД	КЭД
Интактные	129,4±2,2	89,2± 1,1	1,1 ± 0,1
Эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) ($n=10$)	117,6±2,3*	85,0±2,1	3,7±0,5*
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг ($n=10$)	126,3±3,2	83,4±2,3	1,9±0,2**
ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг ($n=10$)	127,3±2,8	87,1±1,9	2,3±0,5**
ЭИЭД + атовастатин 4,3 мг/кг ($n=10$)	130,0±3,3	85,8±2,2	2,1±0,3**
ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг ($n=1$)	135,0±3,8	83,1±2,1	1,7±0,5**
ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг ($n=10$)	129,6±4,3	84,9±2,0	1,5±0,2**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + симвастатин 8,5 мг/кг ($n=10$)	120,1±3,2	83,1±2,5	1,6±0,1**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + атовастатин 4,3 мг/кг ($n=10$)	122,2±3,3	84,5±2,7	1,5±0,1**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + розувастатин 8,5 мг/кг ($n=1$)	123,1±2,9	89,0±2,9	1,6±0,1**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг ($n=10$)	124,3±3,0	88,4±2,8	1,5±0,1**

Примечание: САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (усл. ед.), * – достоверное различие с группой интактных животных ($p<0,05$); # – достоверное различие с группой с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) ($p<0,05$).

Таблица 2

Влияние применения сочетанной терапии «Дарбопозтином альфа» с симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на динамику показателей сократимости при проведении нагрузочных проб у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) ($M \pm m$, $n=10$)

Группа животных	Адренореактивность (мм рт. ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интактные	201,5±9,4	112,7±10,9
Эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) ($n=10$)	240,3±8,7*	79,4±3,9*
ЭИЭД «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг ($n=10$)	205,7±7,0*	105,7±9,5*
ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг ($n=10$)	232,0±8,9*	87,4±3,7*
ЭИЭД + атовастатин 4,3 мг/кг ($n=10$)	222,1±8,5**	97,0±4,9*
ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг ($n=10$)	221,0±8,4**	109,4±5,7**
ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг ($n=10$)	219,1±8,7**	99,9±6,3**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + симвастатин 8,5 мг/кг ($n=10$)	201,5±7,3**	101,3±3,6**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + атовастатин 4,3 мг/кг ($n=10$)	201,5±6,9**	102,1±3,4**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + розувастатин 8,5 мг/кг ($n=1$)	199,3±7,3**	98,9±4,2**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг ($n=10$)	197,8±7,7**	105,4±4,3**

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных ($p<0,05$); # – достоверное различие с группой с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) ($p<0,05$).

**Влияние применения сочетанной терапии
«Дарбопозтином альфа» с симвастатином, аторвастатином, розувастатином
и нанопартикулированным розувастатином на динамику значений
биохимических маркеров (Тотал NO, экспрессия eNOS, С-реактивный белок,
ИЛ-6, ФНО) у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной
дисфункцией (ЭИЭД) (M±m, n=10)**

Группа животных	NOx	Экспрессия eNOS	Уровень СРБ	ИЛ-6	ФНО
Интактные	116,8±10,3	5,4±0,21	0,05±0,01	0,43±0,17	8,42±2,51
Эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) (n=10)	182,3±12,4*	0,04±0,01*	0,38±0,01*	6,87±1,93*	17,83±3,79*
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг (n=10)	122,5±10,5**	4,19±0,72**	0,17±0,01**	1,72±0,97**	8,20±2,26**
ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	122,9±8,4**	1,93±0,12**	0,08±0,01**	1,03±0,62**	10,76±1,70**
ЭИЭД + атовастатин 4,3 мг/кг (n=10)	130,0±10,9**	2,07±0,21**	0,09±0,01**	1,27±0,33**	9,89±1,79**
ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	122,1±9,9**	3,04±0,35**	0,11±0,01**	1,17±0,33**	10,80±1,99**
ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	132,1±10,3**	4,01±0,56**	0,18±0,01**	1,48±0,24**	9,56±1,87**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	119,3±7,7**	4,17±0,47**	0,18±0,12**	3,16±0,26**	10,02±1,18**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + атовастатин 4,3 мг/кг (n=10)	120,1±7,6**	4,59±0,49**	0,15±0,11**	3,89±0,17**	9,89±1,42**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	119,4±7,7**	4,67±0,48**	0,16±0,10**	4,02±0,21**	10,40±1,04**
ЭИЭД + «Дарбопозтин альфа» 500 мкг/кг + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	109,5±7,3**	4,95±0,53**	0,20±0,11**	4,09±0,24**	10,60±1,50**

Примечание: NOx – конечные метаболиты NO (мкмоль/л); экспрессия eNOS (%); уровень СРБ – С-реактивного белка (мг/л); ИЛ-6 – интерлейкин 6 (пг/мл); ФНО – фактор некроза опухоли (пг/мл), * – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); # – достоверное различие с группой с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) (p<0,05).

с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином проявлялось в отношении уровня С-реактивного белка и значений провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО, уровни которых были сопоставимы во всех сериях экспериментов с использованием фармакотерапии. Мы не обнаружили аддитивного действия сочетанного применения на данной модели патологии (табл. 3).

Обсуждение

В опытах на сердцах животных (крысах) показано, что применение ЭПО приводит к улучшению коронарной перфузии [19]. Такой эффект вызван активацией эндотелиальной NO синтетазы и АКТ (протеинкиназа В), которая активирует фосфорилирование, что приводит к длительной NO-зависимой вазодилатации [20]. Увеличение

активных форм АКТ приводит к защите миокарда от ишемии *in vivo* [19, 20]. АКТ (протеинкиназа В) – серин-треонин-киназа, которая активируется фосфатидилинозитол-3-киназой и играет важную роль в обеспечении жизнедеятельности клетки, блокирует каспазы, функция которых заключается в обеспечении программы апоптоза [20]. Сигнальная система «фосфатидилинозитол-3-киназа/АКТ» существует для защиты миокарда от ИП, подобно инсулиновому фактору роста 1 и инсулину [20]. При кислородном голодании ЭПО активирует АКТ (протеинкиназа В) и увеличивает длительность функционирования эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов [20].

Одним из плеотропных эффектов ЭПО и его аналогов является уменьшение апоптоза. С. J. Parsa et al. показали, что предварительная обработка ЭПО миобластов уменьшает перекисный апоптоз на 50%.

Результаты экспериментов, полученные в нашей лаборатории, также свидетельствуют о протективных эффектах рекомбинантного эритропоэтина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции [4], ишемии конечности [3], органов брюшной полости [1] и сетчатки глаза [10].

Вышеизложенное позволяет констатировать рациональность сочетания плеотропных эффектов рекомбинантного эритропоэтина и статинов при эндотоксин-индуцированной патологии сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехин С. А., Покровский М. В., Иванова Л. В., Назаренко Д. П., Колмыков Д. И., Бусловская Л. К., Колесник И. М., Писарев Д. И. Модуляция рекомбинантным эритропоэтином реакции микроциркуляторного русла органов брюшной полости на ишемию/реперфузию // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2 (144). – С. 9–11.
2. Гуманова Н. Г., Артюшкова Е. Б., Мешельская В. А., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г., Даниленко Л. М., Корнеев М. М., Покровский М. В., Пашин Е. Н. Влияние антиоксидантов Q510 и резвератрола на регуляторную функцию эндотелия у крыс с моделированной артериальной гипертензией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143. № 6. – С. 619–622.
3. Колесник И. М., Покровский М. В., Покровская Т. Г., Гудырев О. С., Даниленко Л. М., Корокин М. В., Алехин С. А., Григоренко А. П., Старосельцева О. А., Должикова И. Н., Братчиков О. И., Молчанова О. В., Ефременкова Д. А., Полянская О. С., Филимонов В. А. Фармакологическое preconditionирование эритропоэтином при ишемии конечности // Биомедицина. – 2011. – Т. 1. № 4. – С. 90–92.
4. Корокина Л. В., Колесник И. М., Покровский М. В., Корокин М. В., Белоус А. С., Артюшкова Е. Б., Покровская Т. Г., Гудырев О. С., Королев А. Е., Павлова Л. А., Новиков О. О. Фармакологическая коррекция L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота рекомбинантным эритропоэтином // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 9. – С. 66–69.
5. Локтионова И. Л., Покровский М. В., Рагулина В. А., Титарева Л. В., Денисюк Т. А., Ступакова Е. В., Сытник М. В., Сароян К. В., Лосенок С. А. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17. № 4–1 (123). – С. 20–31.
6. Покровский М. В., Артюшкова Е. Б., Покровская Т. Г. Способы экспериментального моделирования эндотелиальной дисфункции // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9. № 3. – С. 327.
7. Покровский М. В., Покровская Т. Г., Кочкаров В. И., Артюшкова Е. Б. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина

при моделировании дефицита окиси азота // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – № 71 (2). – С. 29–31.

8. Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром в хирургии // Бюл. exper. биол. – 1999. – Т. 127. № 6. – С. 604–611.

9. Савельев В. С., Петухов В. А., Ан Е. С. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. №14. – С 1–11.

10. Шабельникова А. С., Кашуба А. С., Пересыпкина А. А., Покровский М. В. Изучение протективных свойств эритропоэтина на модели ишемии-реперфузии сетчатки // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 10. – С. 76–77.

11. Шабельникова А. С., Кашуба А. С., Пересыпкина А. А., Покровский М. В., Должиков А. А., Бусловская Л. К. Протективное действие эритропоэтина при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 26. № 11–1 (182). – С. 109–112.

12. Vuemi M., Nostro L., Romeo A. From the oxygen to the organ protection: erythropoietin as protagonist in internal medicine // Cardiovasc hematol agents med. chem. – 2006. – № 4 (4). – P. 299–311.

13. Caiola K. Use of erythropoietin in heart failure management // An. pharmacothe. – 2004. – Vol. 38. № 12. – P. 2145–2149.

14. Cai Z., Manalo D. J., Wei G. et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemiareperfusion injury // Circulation. – 2003. – № 108. – P. 79–85.

15. Helsen C., Aicher A., Lehmann R., et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization // Blood. – 2003. – № 102. – P. 1340–1306.

16. Ficher J. M. Erythropoietin: physiology and pharmacology update // Exp. biol. med. – 2003. – № 228. – P. 1–14.

17. Meer P. Van der, E. Lipsic R. H. Henning Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction / [et al.] // J. am. col. cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 125–133.

18. Taoufik E., Petit E., Divoux D. [et al.]. The receptor I sensitizes neurons to erythropoietin -and VEGF-mediated neuroprotection after ischemic and excitotoxic injury // PNAS. – 2008. – Vol. 105. № 16. – P. 6185–6190.

19. Parsa C. J., Kim J., Riel R. U. [et al.]. Cardioprotective effects of erythropoietin in the reperfused ischemic heart // J. biological. – 2004. – Vol. 279. № 20. – P. 655–662.

20. Parsa C. J., Matsumoto A., Kim J. [et al.]. A novel protective effects of erythropoietin in the infarcted heart // J. clin. investig. – 2003. – Vol. 112. – P. 999–1007.

Поступила 01.10.2015