

## **ЭРИТРОПОЭТИНЫ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Кладова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, врач  
Кивва Владимир Николаевич, профессор, доктор медицинских наук  
Дубина Диляра Шагидуллаевна, доктор медицинских наук, доцент  
Галимзянова Алия Халиловна, интерн  
Андреева Анна Константиновна, ассистент  
Рахматуллина Гульназ Рифовна, врач**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»  
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121,  
тел. (8512) 44-74-96, E-mail:agma@astranet.ru

В настоящее время использование препаратов рекомбинантного эритропоэтина (rhEPO) позволило достичь громадного прогресса в лечении пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), они стали средством выбора для коррекции анемии в онкогематологии, в неонатологии, при лечении хронических полиартритов, ВИЧ инфекции, при хирургических вмешательствах и кровопотерях. Однако наиболее актуальным в современных условиях является изучение плеiotропных эффектов rhEPO, в частности, в отношении их протекторных свойств, противовоспалительной активности, ангиогенеза, антиапоптоза и т.д. Крайне важным является вопрос их сравнительного анализа в рамках фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.

**Ключевые слова:** анемия, эритропоэтин, хроническая почечная недостаточность, нейропротекция, фармакоэпидемиология, фармакоэкономика.

**I.L. Kladova, V.N. Kivva, D.Sh. Dubina,  
A.H. Galimzyanova, A.K. Andreyeva, G.R. Rakhmatullina**

## **ERYTHROPOIETINS: NEW POSSIBILITIES FROM THE POINT OF EVIDENTIAL MEDICINE**

The usage of preparations of recombinant erythropoietin (rhEPO) made progress in treatment of patients with chronic renal insufficiency (CRI), they have become the means for correction of anemia in oncohematology, neonatology, in treatment of chronic polyarthritis, HIV, in surgical intervention and bleeding. But the most actual problem in modern conditions is the study of pleiotropic rhEPO effects in connection with their protective properties, anti-inflammatory activity, angiogenesis, antiapoptosis etc. The question of their comparative analysis in the field of pharmacoeconomic and pharmacoepidemiologic investigation is very important.

**Key words:** anemia, erythropoietin, chronic renal insufficiency, neuroprotection, pharmacoepidemiology, pharmacoeconomy.

Как известно, 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 Р. Carnot и его помощница С. 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 [16]. Так был обнаружен эритропоэтин (ЭПО). Но еще долгие годы и десятилетия открытие этого жизненно важного гормона пребывало в ранге гипотезы. Выделить его оказалось крайне трудно. В 1977 году для получения нескольких миллиграммов эндогенного эритропоэтина потребовалось более двух тысяч литров мочи анемичных пациентов [72]. В конечном итоге был определен его

аминокислотный состав и, благодаря развитию генной инженерии, созданы условия для синтеза различных рекомбинантных ДНК, что сделало возможным получение рекомбинантных (синтетических) препаратов ЭПО для клинического применения.

В 1985 году рекомбинантный человеческий ЭПО (эпоэтин альфа) впервые назначили больному человеку с лечебной целью и получили хороший терапевтический эффект [39], а в 1988 году начато серийное его производство. Был обнаружен разносторонний стимулирующий эффект препарата эритропоэтина 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 [9].

Последние десятилетия ознаменованы широким внедрением в клиническую практику препаратов рекомбинантного эритропоэтина (общепринятые в научной литературе аббревиатуры rHuEPO, r-HuEPO, rhuEPO, rhEPO). При всем их разнообразии rhEPO уникален тем, что независимо от рекомбинантной технологии, по которой он получен, аминокислотный состав его идентичен естественному ЭПО человека.

Что же представляет собой эритропоэтин, в каких отраслях медицины он уже успешно применяется, и каковы перспективы его дальнейшего использования в клинике?

**Эритропоэтин** принадлежит к семейству цитокинов, так называемых гормоноподобных иммуномодуляторов, играющих роль межклеточных медиаторов при иммунном ответе и многих других физиологических и патологических реакциях в организме, и представляет собой гликолизированный гликопротеин с молекулярной массой 30,4 кДа. Молекула ЭПО состоит из 60% аминокислот и 40% углеводов, секретируется в плазму крови в виде цепочки 165 аминокислот, состоящей из одного О - и трех N -связанных олигосахаридов, на концах которых находится несколько отрицательно заряженных свободных сиаловых групп, обеспечивающих биологическую активность всего соединения [1, 16, 44, 64].

Вместе с тем, ЭПО с полным основанием можно отнести и к «настоящим» гормонам, так как он, выделяясь клетками почки, действует дистантно на клетки-предшественники эритропоэза, находящиеся в костном мозге (КМ). Для остальных цитокинов, как известно, характерно короткодистантное действие [3, 6]. Считается, что продукция ЭПО генетически детерминирована [45], а основным источником его образования у взрослых людей являются почки [1, 11, 16, 22].

Методом гибридизации показано, что клетки, синтезирующие до 90% ЭПО (эпоциты) представляют собой перитубулярные интерстициальные фибробласты в корковом слое почек [20]. Остальная часть ЭПО (только 10-15% общей продукции) вырабатывается гепатоцитами и печеночными фибробластоподобными клетками - так называемыми "Ito-клетками" [5, 21].

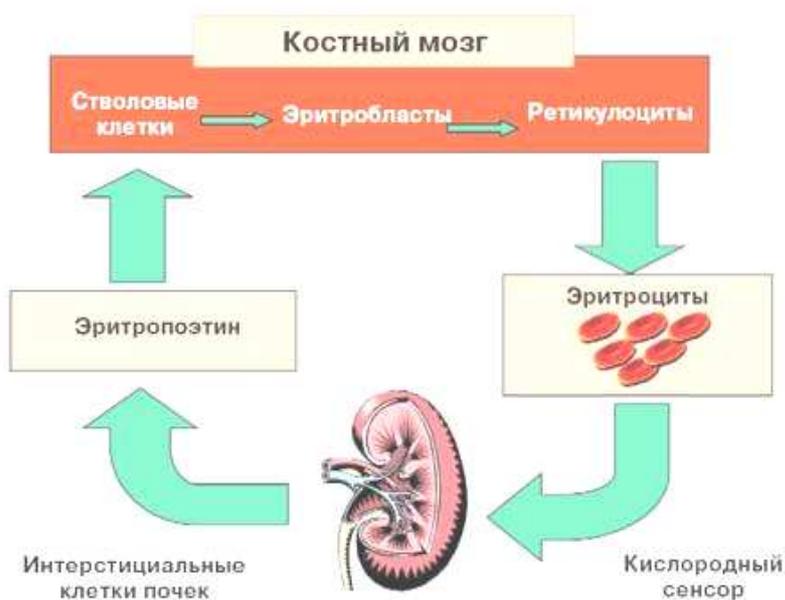
Уровень эндогенного ЭПО в сыворотке крови здоровых людей широко варьирует и находится в обратной зависимости от концентрации гемоглобина и степени оксигенации тканей. Таким образом, главным фактором, регулирующим продукцию эритропоэтина, является гипоксия. В норме у здоровых людей концентрация ЭПО в плазме варьирует в пределах 0,01-0,03 МЕ/мкл. При снижении содержания кислорода в крови фактор индукции гипоксии (HIF-1alpha) активирует выработку ЭПО, и его количество в плазме возрастает примерно в 1000 раз, достигая 5-30 ед./мл [5, 11, 21, 41]. Период биологического полураспада эндогенного ЭПО у человека составляет 6-8 часов [16, 21], запасов его в организме не обнаружено.

Мнения о возможности индукции биосинтеза ЭПО посредством нервной или гуморальной регуляции противоречивы. Одни авторы считают, что выработка эритропоэтина может стимулироваться гормонами гипоталамо-гипофизарной системы, тиреоидными и некоторыми стероидными гормонами [57]. Другие такую возможность отрицают [21].

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что основной физиологической функцией эритропоэтина является регуляция образования эритроцитов в организме человека и животных, контроль пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда [16].

Эритропоэз представляет собой фундаментальный гемопоэтический процесс, в результате которого происходят стимуляция эритроидного роста костного мозга и образование такого количества эритроцитов, содержание гемоглобина в которых обеспечивало бы нормальное снабжение тканей кислородом. Механизм образования и действия эритропоэтина четко описывается комплексной моделью биологической обратной связи, по которой происходит регуляция продукции эритроцитов. Анемическая, гипоксическая, циркуляторная или гипоксемическая гипоксия является, как уже отмечалось выше, пусковым механизмом секреции почечного или внепочечного ЭПО. Гормон поступает в костный мозг и стимулирует клетки-предшественники эритроидного роста. Увеличение выработки эритроцитов и поступление их в кровоток приводит к снижению степени гипоксии и торможению продукции эндогенного ЭПО [14].

В норме секреция эритропоэтина и эритропоэз находятся в сбалансированном состоянии, поддерживающем равенство между продукцией и гибелью эритроцитов (рис. 1).



**Рис. 1 Синтез и действие эритропоэтина [17]**

В физиологических условиях в костном мозге до полноценных эритроцитов, выходящих в кровяное русло, доживают 95% клеток. Это явление определяется термином «эффективный эритропоэз». От 3 до 7% эритроидных клеток разрушаются в костном мозге или выходят в кровоток, не достигнув полного созревания. Этот феномен обеспечивает равновесие в системе эритрона и характеризуется как «неэффективный эритропоэз» [15].

Регуляция эритропоэза - сложный механизм, 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 (ИЛ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и стволовклеточный фактор Стила. Однако в процессе окончательной дифференцировки рестриктированных эритроидных родоначальников в морфологически распознаваемые эритроидные клетки-предшественники ключевая роль отводится ЭПО [8]. Еще одной важной особенностью ЭПО является свойство предотвращать апоптоз эритроидных клеток-предшественников на поздних стадиях развития путем торможения их фагоцитоза макрофагами [11, 59, 92].

Функции ЭПО осуществляются через специфические поверхностные рецепторы (рЭПО). При связывании ЭПО с его рецептором, последний, через активацию Jak2-тирозин киназы приводит к запуску ряда сложных процессов, обеспечивающих функцию клеток эритроидного ряда. Экспрессия rhEPO идентифицирована не только на мембранах клеток

красного ростка костного мозга, но и на клетках миелоидного ряда, лимфоцитах, мегакариоцитах [76, 99].

Сравнительно недавно было показано наличие рецепторов к ЭПО во многих негематопоэтических тканях: на эндотелиальных, мезангиальных, миокардиальных, гладкомышечных клетках и нейронах, взаимодействие которых с ЭПО может приводить к активации ряда цитопротективных клеточных реакций, включая митогенез, ангиогенез, угнетение апоптоза и стимуляцию регенерации сосудов посредством активации эндотелиальных клеток-предшественников костного мозга [54, 76, 99]. Таким образом, открытие тканевой специфичности rhEPO позволило начать активное изучение неэритропоэтических функций гормона [28].

Для каких целей используется сегодня rhEPO в медицине?

Препараты rhEPO стали препаратом выбора у пациентов с тяжелой ЭПО-дефицитной анемией, развивающейся в связи с использованием высокодозной химиотерапии у онкологических больных [7, 50, 77]. Опубликованы результаты нескольких многоцентровых рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований по изучению терапевтических эффектов rhEPO-альфа у пациентов с различными типами злокачественных новообразований и анемией, которым ранее проводили комплексную химиотерапию. Применение rhEPO приводило к выраженному повышению содержания гемоглобина в крови больных, а также значительному уменьшению числа лиц, которым требовалась гемотрансфузия. Кроме того, rhEPO значительно улучшал функциональный статус и качество жизни таких больных (QOL) [50, 81]. О благоприятном терапевтическом действии rhEPO у больных с немиелоидными опухолями, подвергшихся интенсивной химиотерапии, сообщают и другие авторы [38].

Положительные результаты продемонстрированы при лечении больных со злокачественной лимфомой и хроническим лимфолейкозом, которые ранее получали цитостатики в высоких дозах [37, 77].

В нескольких исследованиях показано увеличение продолжительности жизни онкологических больных в терминальной стадии после применения rhEPO [80, 86]. При оценке качества жизни отмечено исчезновение астении, восстановление аппетита и способности к самостоятельному передвижению.

Помимо онкогематологии, анемии другого происхождения также успешно лечат с помощью рекомбинантного ЭПО. Как альтернатива переливанию эритроцитарной массы терапия высокими дозами rhEPO оказывается эффективной антианемической мерой при лечении хронических полиартритов, ВИЧ инфекции [43], а также при хирургических вмешательствах и кровопотерях [70].

Так, имеются результаты многоцентровых рандомизированных исследований, свидетельствующих о том, что введение малых доз rhEPO-бета (125-250 МЕ/кг массы тела 1 раз в неделю в течение 3 недель до операции) приводит к увеличению содержания Hb у больных на 1,1-1,6 г/дл (в зависимости от дозы) и уменьшению частоты трансфузий. При этом не наблюдалось серьезных побочных явлений [101].

Кроме того, rhEPO вводят также профилактически при анемии у недоношенных новорожденных, родившихся с массой тела 750-1500 г до 34-й недели беременности. Е.Ф. Морщакова и соавт. рассматривают применение rhEPO в сочетании с препаратами железа как эффективное и безопасное средство лечения ранней анемии недоношенных детей. rhEPO-терапия является в этой ситуации альтернативой гемотрансфузиям, которые могут давать быстрый, но нестойкий эффект [11, 16].

Но, безусловно, в первую очередь использование rhEPO позволило достичь громадного прогресса в лечении пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [1, 16, 48, 66], изменило подход к коррекции нефрогенной анемии и представления об адекватности диализной терапии.

Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали устранение анемического синдрома и уменьшение потребности в гемотрансфузиях при его применении у

пациентов как на преддиализной стадии, так и на диализной стадии ХПН [12]. Использование rhEPO позволяет успешно корригировать анемию у 80% больных. Антианемический эффект эритропоэтина заключается в быстрой нормализации числа эритроцитов, гемоглобина (Hb) и показателя гематокрита (Ht) крови. Ранними признаками эффективности лечения являются 2–3-кратное увеличение ретикулоцитов крови и быстрое снижение уровня сывороточного ферритина, отражающее мобилизацию запасов железа организма больного. За счет ликвидации зависимости больных ХПН от гемотрансфузий и активного потребления эндогенного железа для синтеза эритроцитов устраняется перегрузка железом — постгемотрансфузионный гемохроматоз. Лечение rhEPO уменьшает повышенную кровоточивость при уремическом геморрагическом синдроме, восстанавливая адгезивные свойства тромбоцитов [9, 97].

Однако на сегодняшний день, наверное, самым обсуждаемым и принципиально важным является вопрос, до какой степени коррекция анемии rhEPO может снизить коморбидность (сопутствующую заболеваемость) при ХПН и сердечно-сосудистую летальность, а если это возможно, то в какой мере. Результаты многочисленных исследований достаточно противоречивы.

Ряд исследований свидетельствует о возможности коррекции анемии с одновременным улучшением сократительной функции миокарда, уменьшением гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и в итоге, увеличением выживаемости больных [53, 79]. MacMahon L.P. и соавт. наблюдали достоверное снижение сердечного выброса и конечного диастолического размера левого желудочка при повышении уровня гемоглобина с 10 до 14 г/дл [69]. H. Frank и соавт. назначали эритропоэтин больным, находящимся на программном гемодиализе с анемией и ГЛЖ, подтвержденной эхокардиографически. Спустя 7 месяцев у всех пациентов констатировали нормализацию концентрации гемоглобина (в среднем 13,4 г/дл) и достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка [47].

Вместе с тем, в ряде других работ повышение гемоглобина до 10 г/дл (гематокрит до 33%), сопровождавшееся улучшением качества жизни больных и рядом других положительных физиологических эффектов, не выявило влияния этой терапии на частоту поражений сердца или выживаемость пациентов [31, 39, 89]. Есть мнение, что это может быть связано с поздним назначением эритропоэтина и неполной коррекцией анемии [10].

Проведен ряд исследований, в которых сравнивались эффекты полной и частичной коррекции анемии. В частности, Bessarab и соавт. в контролируемом рандомизированном исследовании сопоставили результаты применения rhEPO у больных с ТХПН и клиническими признаками кардиальной патологии в двух группах, в одной из которых гемоглобин восстанавливался до 10 г/дл (целевой гематокрит 30%), а в другой - до 14 г/дл (целевой гематокрит 42%) [23]. Это исследование было прекращено в связи с повышенной летальностью и высокой частотой тромбозов артериовенозной фистулы в группе с высоким целевым гематокритом.

В работе Foley и соавт. прослежен эффект полной коррекции анемии у больных с бессимптомным течением кардиальной патологии, то есть в случаях, когда она выявлялась лишь при эхокардиографии. Нормализация гематокрита в таких случаях не сопровождалась повышенной летальностью. Более того, были выявлены некоторые клинические преимущества нормализации уровня гемоглобина, а именно замедление прогрессирования гипертрофии левого желудочка и трансформации ее в дилатацию левого желудочка [46]. Однако никакой регрессии уже существующей гипертрофии или дилатации левого желудочка авторам доказать не удалось. Не было отмечено также и какого-либо эффекта полной коррекции анемии на выживаемость. В этой связи высказывается мнение даже о том, что при ХПН анемия является в известной мере защитой против артериальной гипертонии и тромбозов [2].

Огромный интерес, проявляемый сегодня к возможностям применения ЭПО для коррекции анемии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ХПН, подтверждает тот факт, что в настоящее время проводится несколько международных рандомизированных

исследований (ACORD, CREATE, TREAT). Надеемся, что их результаты позволят расширить наши представления об этой группе препаратов не только в области терапии анемии, сопряженной с ХПН, но и прояснят другие фармакодинамические эффекты ЭПО, которых на сегодняшний день открыто уже не мало.

Среди негемопоэтических свойств эритропоэтинов следует отметить анаболический эффект, наблюдаемый при длительном лечении rhEPO. Этот эффект чрезвычайно важен для профилактики прогностически неблагоприятного синдрома белково-энергетической недостаточности (mal-nutrition), часто встречающегося у диализных больных. Под влиянием rhEPO улучшается аппетит и усиливается синтез альбумина в печени, а также увеличивается «сухой» вес за счет прироста мышечной массы [10]. Лечение rhEPO также стимулирует рост у детей при уремическом нанизме и уменьшает проявления уремического гипогонадизма у взрослых больных с ХПН [75].

Кроме того, при длительном применении эпоэтина отмечается снижение заболеваемости инфекциями [9]. Ликвидация зависимости больных ХПН от гемотрансфузий оказывает существенное влияние на распространенность диализных гепатитов В и С. Повышение резистентности к инфекциям связывают также с уменьшением тканевой гипоксии и снижением частоты вторичного гемохроматоза. Существуют результаты исследований, свидетельствующие о том, что вакцинация, антибактериальная и противовирусная терапия более эффективны у больных с ХПН, систематически получающих эритропоэтин [55, 75].

Несомненный интерес в современных условиях приобретает исследование плейотропных эффектов эритропоэтина.

В последние годы появились публикации о том, что эритропоэтин способен повышать устойчивость сердца и сосудов к патогенному действию ишемии и реперфузии [29] и предупреждать постинфарктное ремоделирование сердца [30]. В частности независимый кардиопротективный эффект, заключающийся в уменьшении зоны инфаркта миокарда (ИМ), улучшение функции сердца при ишемии-реперфузии вне зависимости от изменения гемоглобина, числа эритроцитов и напряжения кислорода в крови продемонстрирован в исследовании М. Bogoyevitch [25]. В другой работе даже однократное введение ЭПО после ИМ или иного ишемического события (операция на сердце, острый коронарный синдром) обеспечивало как немедленную, так и пролонгированную кардиопротекцию за счет сохранения жизнеспособного миокарда в период ишемии/реперфузии. Авторы рекомендуют назначать ЭПО за день до ангиопластики, а также при тяжелой стенокардии и угрозе ИМ [78].

С. Moon с соавт. были также получены убедительные данные, что эритропоэтин оказывает прямое воздействие на кардиальные фибробласты и миоциты, изменяя процессы ремоделирования и продлевая выживаемость клеток после ишемии. Например, применение эритропоэтина непосредственно после лигирования левой нисходящей коронарной артерии у грызунов снижало на 50% миокардиальный апоптоз и приводило к уменьшению размера инфаркта на 15-25% [73]. В исследовании на животных с использованием реперфузируемого миокардиального повреждения назначение эритропоэтина позволило снизить потерю кардиомиоцитов на 50% и нормализовать гемодинамику в течение одной недели [30]. Подобные результаты были получены в работах В. Xu с соавт. и X. Liu с соавт. [63, 104]. Однократная инъекция 3000 МЕ/кг и 5000 МЕ/кг rhEPO соответственно приводила к сокращению инфарктной зоны.

Нидерландские исследователи в опытах на крысах изучали клиническую эффективность ЭПО при сердечной недостаточности, развившейся после экспериментального ИМ. Введение ЭПО сразу после развития ИМ сокращало размер зоны инфаркта на 23-30% и улучшало параметры гемодинамики. Применение ЭПО через 3 мес. после инфаркта не влияло на размер ИМ, но способствовало уменьшению конечного диастолического давления в левом желудочке, увеличивало плотность капилляров в сердце (коэффициент капилляр/миоцит возрастал). Эффект неоваскуляризации был ассоциирован с увеличением альфамиозиновых цепей [91].

В качестве возможных механизмов защитного действия rhEPO на сердце и сосуды сегодня рассматриваются: непосредственный эффект rhEPO на миокард и рост его клеток, улучшение функции эндотелия, обусловленное вовлечением в процесс сосудистых клеток предшественников эндотелиоцитов из костного мозга, способствующих регенерации тканей [54, 99] и предотвращение апоптоза (программированной гибели клеток) [25, 29]. Следует отметить, что практически все исследования по изучению протективного действия rhEPO выполнены *in vivo*.

В 2003 году, выполняя эксперименты на мышах, С. Heeschen с соавт. наблюдали полное восстановление кровотока в ишемизированной задней конечности после перевязки бедренной артерии. Было обнаружено, что подкожное введение мышам эритропоэтина (1000 МЕ/кг в течение 3-х дней) вызывает усиление пролиферации стволовых клеток костного мозга и увеличение уровня циркулирующих в крови клеток предшественников эндотелиоцитов, при участии которых происходило формирование коллатералей [54].

Parsa С. J. и соавт. показали, что предварительная обработка rhEPO миобластов, выделенных из сердец крыс, уменьшает перекисный апоптоз приблизительно на 50%. Кроме того, авторы изучали эффект rhEPO, вводя его кроликам до индуцирования ИМ. Через 6 ч после ИМ в группе животных, получавших rhEPO, выявлялось гораздо меньше апоптотических клеток, чем в группе контроля. А через 3 дня после ИМ размер зоны инфаркта в этой же группе был достоверно меньше, чем в группе контроля. При этом однократное введение малой дозы rhEPO не повышало риск тромбоза и смертности. На фоне введения rhEPO сохранялся инотропный резерв, при неизменных частоте сердечных сокращений и конечно-диастолическом давлении в левом желудочке [78]. Аналогичный результат получен в исследовании итальянских ученых L. Calvillo. с соавт., которые провели экспериментальное исследование на культуре кардиомиоцитов крыс и показали, что rhEPO предотвращает апоптоз миокардиоцитов, подвергнутых 28 часовой гипоксии [30]. Lipsic E, et al. изучали уровень апоптоза через 24 часа после реперфузии (экспериментальное исследование на крысах, окклюзионная ишемия продолжительностью 45 минут), апоптоз уменьшался на фоне лечения rhEPO (5000 МЕ/кг) на 29% сразу после ишемии и 38% после реперфузии [62].

Несмотря на протективное влияние rhEPO на миокард, нельзя не отметить определенные риски при назначении препаратов данной группы в отношении артериальной гипертензии.

Так, rhEPO-терапия примерно у одной трети уремических больных вызывает или усугубляет артериальную гипертензию [67]. Однако в контролируемых исследованиях эффективности rhEPO повышение артериального давления было отмечено также у некоторых больных в плацебо-группе, поэтому частота гипертензивного эффекта, обусловленного непосредственно действием rhEPO, может быть несколько ниже [67]. Авторы наблюдали повышение АД и под влиянием гемотрансфузий, что позволило объяснить такое повышение скорее ослаблением гипоксической вазодилатации, нежели прямым эффектом rhEPO [67]. Так, в исследованиях *in vivo* прямой гипертензивный эффект rhEPO показать не удалось. Более того, гипертензивное действие препарата наблюдается только при заболеваниях почек и не отмечено у других категорий больных, получавших даже намного более высокие дозы, а сосудистое сопротивление у пациентов с уреимией возрастает не только при коррекции анемии, но и при кислородных ингаляциях. В частности, влияние на сосудистый тонус только повышения рO<sub>2</sub> (без лечения анемии) также оказывается наиболее значительным в случаях, когда rhEPO-терапия сопровождается гипертензивным эффектом [82].

Тем не менее, некоторые исследователи сообщают о заслуживающем внимания прямом эффекте rhEPO на клетки сосудистой стенки, однако дозы, вызывающие такой эффект, обычно в несколько раз выше, чем применяемые при лечении анемии [58]. В качестве возможных механизмов вазопрессорного действия rhEPO обсуждается повышение содержания внутриклеточного кальция и уменьшение плотности  $\alpha$ 2-адренорецепторов в сосудистой стенке [82].

Влияние ЭПО отнюдь не ограничивается воздействием на сердечно-сосудистую систему и органы кроветворения. В ряде исследований показано протективное действие rhEPO в отношении других органов и тканей, включая почки (как *in vivo*, так и *in vitro*) [35, 92, 106], печень [85], головной [87] и спинной мозг [32].

Более подробно хотелось бы остановиться на результатах исследований, посвященных нейротрофическому и нейропротективному эффектам rhEPO.

На сегодняшний день головной мозг идентифицирован как участок (сайт) ЭПО продукции, в котором экспрессия эритропоэтина имеет тканевую специфичность [34]. В различных исследованиях было показано, что способность к секреции пептидных нейрогормонов свойственна практически всей центральной и периферической нервной системе [56]. Считается, что свойством секретировать эритропоэтин обладают клетки астроцитарной глии [102]. Гипоксия или иные метаболические нарушения (гипогликемия, нарушение деполяризации нейронов) могут стимулировать выработку мозгового ЭПО посредством, вероятно, активации фактора индукции гипоксии [33]. Кроме того, предполагается, что экспрессия мРНК ЭПО в астроцитах может дозозависимо стимулироваться инсулином и фактором синтеза инсулина [68]. Marti и соавт. в 1997 г. обнаружили ЭПО в спинномозговой жидкости больных с травмой головы и на этом основании считают, что эритропоэтин, образующийся непосредственно в ткани мозга, является паракринным фактором, предупреждающим ишемическое повреждение нейронов [1, 16].

Мозговой эритропоэтин имеет малый размер (30,3 кДа) и менее активен *in vitro* в низких концентрациях в отличие от rhEPO, что обусловлено различием в сигналировании мозгового ЭПО и rhEPO [27].

Возможность нейропротективного и нейротрофического действия эритропоэтина изучалась преимущественно экспериментально [18, 84]. Показана его позитивная роль на различных моделях нейродегенеративных заболеваний, включая боковой амиотрофический склероз [71], аутоиммунный энцефаломиелит [18], при церебральной и спинальной ишемии [32, 87, 93], при диабетической нейропатии [24]. Так, например, лечение rhEPO (в сочетании с блокатором АТ1 рецепторов - олмесартаном) экспериментальной церебральной ишемии (перевязка сонной артерии у полевых крыс) увеличивало 30 дневную выживаемость подопытных животных до 56% [42]. Длительное назначение асиало-эритропоэтина или карбамил-эритропоэтина (дериваты, ЭПО лишённые гематопоэтической активности) улучшали моторную функцию мотонейронов и астроцитов в цервикальном канале спинного мозга и активировали микроглию у мышей с экспериментальной моделью бокового амиотрофического склероза, не влияя на уровень гематокрита [71].

Эритропоэтин проявил также свойства нейропротектора в экспериментальном исследовании инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Препарат уменьшал объем зоны повреждения и улучшал функциональный исход, что авторы связывали с подавлением воспалительного ответа на повреждение [52].

Отрадно сообщить, что, развивая это направление в исследовании эритропоэтинов, отечественные специалисты Ф. Говенько и М. Смульский пошли дальше и предприняли весьма смелый шаг. Они впервые у нас в стране применили rhEPO при тяжелых ЧМТ такой степени, когда обычно смертность при операциях составляет более 40 процентов, а при консервативном лечении - более 50 (примерно такие данные оказались и в контрольной группе). Применение rhEPO снизило летальный исход до 14 и 10 процентов соответственно [4].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о перспективности изучения клинической эффективности rhEPO при различных заболеваниях, в том числе и патологии нервной системы.

Среди клинических исследований следует отметить продолжающееся в настоящее время многоцентровое исследование II/III фазы при инсульте, рандомизированное исследование II фазы при ЧМТ (Висконсин, США), а также дополнительные работы по уточнению фармакокинетики эритропоэтина в ликворе после парентерального введения. Особенностью данно-

го исследования является принятие уровня маркеров повреждения клеток мозга в качестве первичной конечной точки [103].

Завершенные клинические исследования пока единичны и касаются в основном оценки изменения качества жизни (КЖ) под воздействием rhEPO.

Результаты нескольких отечественных и зарубежных исследований доказали быстрое и эффективное влияние терапии rhEPO на КЖ пациентов, получающих гемодиализ [60, 65, 95]. Даже относительно умеренное повышение уровня гемоглобина приводило к улучшению параметров качества жизни [69].

Однако вопрос преимущественного влияния терапии rhEPO на различные составляющие понятия «качества жизни» оказался дискуссионным. В этой связи заслуживает внимания двойное слепое рандомизированное исследование Lauracis A. С соавт. 118 гемодиализных пациентов, в котором под влиянием rhEPO-терапии улучшились результаты тестов физической активности, положительно решился ряд проблем, связанных с общением и домашней поддержкой [60]. При этом не отмечено изменений в психосоциальном индексе и было указано на расхождение между функциональными возможностями пациентов и физическими симптомами, оцененными по опроснику почечных заболеваний. В работе Wolcott D. с соавт. терапия rhEPO оказывала позитивное влияние на «энергичность», а улучшение социальной адаптации было минимальным или совсем отсутствовало [98].

Другие исследователи полагают, что на фоне терапии rhEPO улучшается, в первую очередь, психическое состояние вследствие ослабления депрессивных и астенических расстройств [13, 36]. Auer J. и соавт. [19], используя метод Ноттингемского профиля здоровья, отметили, что при применении rhEPO снижается социальная изоляция и улучшаются взаимоотношения, в том числе и сексуальная жизнь. При этом показатели эмоционального самочувствия и болей у гемодиализных пациентов приближаются к наблюдаемым в общей популяции, в то время как параметры, характеризующие социальную изоляцию, физическую мобильность и расстройства сна, у них остаются сниженными.

Lillevang S, указывает на улучшение как физических и психосоциальных показателей, так и значительное улучшение многих аспектов соматического статуса пациентов [61] под действием rhEPO.

В ряде зарубежных работ показано заметное влияние rhEPO терапии на способность к передвижению, расстройства сна, социальные взаимоотношения, развлечения и работу [74, 98, 100].

Единичные исследования касались способности rhEPO стимулировать когнитивные функции. В частности, назначение rhEPO у больных с диабетической нефропатией, получающих гемодиализ, приводило к повышению концентрации внимания и улучшало кратковременную память [90]. Подобные результаты получены Grimm G. с соавт. и с использованием электрофизиологических и нейрофизиологических методик [49].

Таким образом, с каждым годом понимание клинической значимости церебропротективного воздействия rhEPO становится все более очевидным. Однако вопрос, каким образом реализуется это защитное влияние на головной мозг, остается открытым.

Очевидно, являясь мультифункциональным трофическим фактором, rhEPO имеет различные сайты экспрессии, специфическую тканевую регуляцию и ряд различных механизмов воздействия [1].

Предполагается антиапоптотический эффект [87], ингибирование противовоспалительных цитокинов [18, 93], улучшение нейрогенеза [96], увеличение экспрессии мозгового нейротропного фактора (в исследованиях как *in vivo*, так и *in vitro*) [94], активацию эндотелиальной NO синтазы и предотвращение церебрального вазоспазма [83]. В ряде работ продемонстрирована способность rhEPO выполнять функции нейротрансмиттера, обеспечивая синаптическую пластичность в головном мозге у взрослых людей, [105] и способствовать восстановлению нервной ткани после экспериментального повреждения [26].

В данном кратком обзоре мы коснулись лишь части известных на сегодня фармакодинамических эффектов эритропоэтинов. С каждым годом, с каждым проведенным исследованием эти препараты предстают во всем многообразии своих терапевтических свойств. Открываются все новые и новые возможности для использования их в клинической практике. Это и обуславливает все возрастающий интерес к ним со стороны фармакологов и клиницистов.

В связи с этим, нам представляется важным сформулировать основные направления, в которых будет продвигаться изучение препаратов rhEPO в течение ближайших нескольких лет:

- проведение масштабных многоцентровых рандомизированных исследований среди пациентов, получающих rhEPO с целью детализации оценки их как гемопоэтических, так и гемодинамических эффектов;
- скрининг протекторных и иных свойств rhEPO, в первую очередь, в отношении тканей, имеющих соответствующие специфические рецепторы;
- оценка плейотропного влияния rhEPO, в частности, в отношении противовоспалительной активности, ангиогенеза, антиапоптоза и т.д.;
- изучение rhEPO и rhEPO-аналогов, лишенных эритропоэтической активности при различных заболеваниях;
- синтез новых rhEPO-аналогов с заданными свойствами и селективными механизмами действия;
- расширение клинических показаний к применению rhEPO;
- фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ различных rhEPO.

Последнего пункта хотелось бы коснуться особо, поскольку в представленном выше обзоре мы не уделили должного внимания столь важной теме. Не секрет, что основной проблемой, сдерживающей более широкое применение rhEPO в клинической практике российских врачей, является относительно высокая стоимость препаратов. С другой стороны, в настоящее время российский рынок переживает небывалый подъем в отношении выхода новых препаратов эритропоэтинового ряда. Буквально в течение последних 2-х лет российским клиницистам стали доступны две пролонгированные формы эритропоэтинов, зарегистрирован целый ряд биологических аналогов оригинальных ЭПО, в том числе и отечественного производства. На стадии регистрации находятся несколько биоаналогов от ведущих зарубежных производителей. При этом существует огромное многообразие форм выпуска препарата (в ампулах, флаконах, шприцах, шприцах с системой защиты иглы и т.п.), широкий спектр доступных дозировок, а также ряд различных коммерческих названий, за которыми подчас скрывается субстанция одного и того же производителя.

Естественным образом перед клиницистом встает вопрос – что выбрать, какому из многочисленных препаратов отдать предпочтение? А, учитывая тот факт, что эритропоэтины являются жизненно важными лекарственными средствами, внесенными в список медикаментов, поставляемых по системе дополнительного лекарственного обеспечения, этот вопрос является государственно-важным и несет значительную экономическую составляющую. Это тем более актуально, поскольку рынок эритропоэтинов только в нефрологическом сегменте составляет на сегодня около 1800 млн. рублей, ежегодно стремительно растет и практически на 100% обеспечивается бюджетными средствами.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют данные о фармакоэкономически обоснованных критериях выбора препаратов этой группы. Сравнительных исследований различных rhEPO в нашей стране также не проводилось, а немногочисленные зарубежные исследования, по понятным причинам, никак не могут быть экстраполированы на российский рынок.

В результате клиницист вынужден оперировать в выборе препарата в большей степени своими субъективными ощущениями и привычками, нежели опираться на принципы доказательной медицины. В не менее сложной ситуации находятся и администраторы здравоохранения, ответственные за проведение закупок препаратов rhEPO. Все это создает предпосыл-

ки для неадекватного выбора препарата, неэффективного использования государственных средств, а подчас и откровенной коррупции.

Кто же должен восполнить имеющийся пробел в поиске путей решения давно назревшей проблемы? Нефролог? Специалист диализного центра? Главный врач? Экономист ЛПУ, федерального или регионального Минздрава?

На наш взгляд – ответ очевиден. Данным вопросом должен прицельно заниматься фармаколог, обладающий всей необходимой информацией о клинических аспектах применения эритропоэтинов, а также владеющий современными приемами и методами фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики.

Такой подход к решению этой проблемы, по нашему мнению, безусловно, перспективен и будет способствовать переходу от эмпирического назначения rhEPO к строго клинически обоснованному и экономически взвешенному выбору схемы терапии. В свою очередь, это позволит реально улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Эритропоэтин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы) // Клиническая медицина. – 2007. – № 1. – С. 4–9.
2. Блэйк П.Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.
3. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – К.: Наук. думка, 1998. – 317с.
4. Говенько Ф.С., Смутьский М.В. Применение рекомбинантного эритропоэтина в терапии тяжелых черепно-мозговых травм // XIII Национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей. Актуальные вопросы диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. – 2006. – Т. 2. – 396 с.
5. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // Терапевтический архив. – 1990. – Т. 62, № 11. – С. 141–145.
6. Зак К.П., Бутенко А.К., Анучин А.Н. Эритропоэтин: биологические и лечебные свойства // Врачебное дело. – 2002. – № 8. – С. 113–119.
7. Лисенко Д.А., Луценко О.М. Застосування еритропоетину при лікуванні онкогематологічних захворювань // Лікарська справа. – 2005. – № 4. – С. 27.
8. Маслов Л.Н., Рябов В.В., Сазонова С.И., Р.С. Карпов Использование факторов роста и эритропоэтина для профилактики постинфарктного моделирования сердца и рестеноза коронарных артерий // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 4. – С. 76–79.
9. Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Николаев А.Ю. [и др.]. Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью: принципы терапии // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 16–20.
10. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Козлова Т.А. [и др.]. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2004. – № 1. – С. 54–57.
11. Морщакова Е.Ф. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин альтернатива гемотранфузиям // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 12. – С. 27–29.
12. Пересмотренные Европейские Рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. REBPG for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure (пер. с англ.) // Анемия. – 2005. – № 3. – С. 1–60.
13. Петрова Н.Н., Васильева И.А.; под ред. С.И. Рябова. Психическое состояние больных, находящихся на лечении диализом в процессе терапии эритропоэтином. Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности. – М., 1995. – С. 173–185.
14. Ватазина А.В., Шилова Е.М. Применение эпрекса (эпоэтин альфа) при анемии у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности: Учебное пособие / под редакцией А.В. Ватазина и Е.М. Шилова. – М.: Практическая медицина, 2006. – 36с.
15. Пурло Н.В., Бирюкова Л.С., Козинец Г.И. Эффективность применения рекомбинантного эритропоэтина у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и онкогематологическими заболеваниями, находящимися на гемодиализе // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 4, № 6. – С. 325–330.
16. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. – М.: Медпрактика., 2003. – 448 с.
17. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: прогностическое значение, диагностика и лечение // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 9. – С.39–43.

18. Agnello D., Bigini P., Villa P. [et al.]. Erythropoietin exerts an anti-inflammatory effect on the CNS in a model of experimental autoimmune encephalomyelitis // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 952– P. 128–134.
19. Auer J, Oliver D, Winearls C.Scand.The quality of life of dialysis patients treated with recombinant human erythropoetin // *J. Urol. Nephrol.* –1990. – Vol.131, Suppl. – P.161.
20. Bachmann S, Le H.M., Ecrardt K.H. Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin // *J. Histochem. Cytochem.* – 1993.– Vol. 41. – P. 335–341.
21. Bauer C. Erythropoietin – from gene structure to therapeutic applications // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 77–81.
22. Beru N., McDonald J., Lacombe C., Goldwasser E. Expression of the erythropoietin gene // *Mol. Cell. Biol.* – 1986. – Vol. 6. – P. 2571-2575.
23. Bessarab A., Kline Bolton W., Browne J.K. [et al.]. The effects of normal as compared with normal hematocrit in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis Epoetin // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339– P. 584–590.
24. Bianchi R., Buyukakilli B., Brines M. [et al.] Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 823–828.
25. Bogoyevitch M.A. An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 63. – P. 208–216.
26. Brines M.L., Ghezzi P., Keenan S. [et al.]. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P.10526–10531.
27. Buemi M., Cavallaro E., Floccari F. [et al.]. Erythropoietin and the brain: from neurodevelopment to neuroprotection // *Clinical Science.* – 2002– Vol. 103. – P. 275–282.
28. Buemi M., Nostro L., Romeo A. From the oxygen to the organ protection: erythropoietin as protagonist in internal medicine // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2006. – Vol. 4, № 4. – P 299–311.
29. 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. – Vol. 108. – P. 79–85.
30. Calvillo L., Latini R., Kajstura J. [et al.]. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia reperfusion injury and promotes eneficial remodeling // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2003. – Vol. 100, № 8. – P. 4802– 4806.
31. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis // *BMJ.* – 1993. – P. 573–578.
32. 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– Vol. 99. – P. 2258–2263.
33. Chandel N.S., Maltepe E., Goldwasser E. [et al.] Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxiainduced transcription // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1998. – Vol.95. – P. 11715–11720.
34. Chikuma M., Masuda S., Kobayashi T. et al. Tissue-specific regulation of erythropoietin production in the murine kidney, brain and uterus // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 279. – P. 1242–1248.
35. Johnson D.W, Forman C, Vesey D.A. Novel renoprotective actions of erythropoietin: New uses for an old hormone (Review Article) // *Nephrology.* – 2006. – Vol.11, № 4–P. 306.
36. Delano B. Improvements in quality of life following treatment with r-Hu Epo in anaemic hemodialysis patients. // *Am. J Kidney Dis.* – 1989. – Vol.14, Suppl.2– P. 14.
37. Efstatihion E., Tsonas D., Mitromares A. // *Era. Book Abstr. 11 Intern. Congr. Anti-Cancer Treat. Paris.* – 2001. – P.271.
38. Ehmer B., Roshan V. Erythropoietin // *Br. J. Haematol.* – 1996. – Vol. 93, Suppl. 2. – P. 271.
39. Eschbach J.W., Abdulhadi M.H., Browne J.K. [et al.]. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase 111 multicenter clinical trial // *An. Int. Med.* – 1989. – Vol. 111. – P. 992–1000.
40. Eschbach Y.W., Egrie J.C., Downing M.R. [et al.]. Recombinant human erythropoietin // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 73–78.
41. Fantacci M., Bianciardi P., Caretti A. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103, № 46. – P. 17531–17536.
42. Faure S., Oudart N., Javellaud J. Synergistic protective effects of erythropoietin and olmesartan on ischemic stroke survival and post-stroke memory dysfunctions in the gerbil // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol.24, № 11. – P. 2255–2261.
43. Fern P.S., Adinolfi A., Orsi A.Y.J. Recombinant human erythropoietin // *Assoc. Nurses AIDS Care.* – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 50–59.
44. Fisher J.W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2003. – Vol. 228, № 1. – P. 1–14.
45. Flake A.W., Harrison M.R., Adzick N.S., Zanjani E.D. Erythropoietin production by the fetal liver in an adult environment // *Blood.* – 1987. – Vol. 70, № 2. – P. 542–545.

46. Foley R.N., Flake A.W., Harrison M.R., Adzick N.S., Zanjani E.D. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58. – P. 1325–1335.
47. Frank H., Heusser K., Hoffken B. [et al.]. Effekt of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in haemodialysis patients // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 832–840.
48. Gouva C., Nikolopoulos P., Ioannidis J.P. A., Siamopoulos K.C. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled clinical trial // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 753–760.
49. Grimm G., Stockenhuber F., Schneeweiss B. [et al.]. Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. / *Kidney Int.* – 1990. – Vol. 38. – P. 480.
50. Gtaspy B.J., Bukowski Q, Steinberg D. [et al.]. Erythropoietin // *J. Clin. Oncol.* – 1997 – Vol. 15, № 3. – P. 1218–1234.
51. Haller H., Christel C., Dannenberg L. [et al.]. Signal transduction of erythropoietin in endothelial cells // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 50. – P.481–488.
52. Hasselblatt M., Ehrenreich H., Siren A.L. The brain erythropoietin system and its potential therapeutic exploitation in brain diseases // *J. Neurosurg. Anesth.* – 2006. – Vol. 18. – P. 132–138.
53. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. [et al.]. Cardiovascular effect of normalizing the haematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35. – P. 250–256.
54. Heesch C., Aicher A. [et al.]. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization // *Blood.* –2003. – Vol. 102, № 4. – P. 1340–1346.
55. Hue J.L., St Peter W.R., Ebben J.P. [et al.]. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1153–1161.
56. Inagaki S., Kitos S. Peptides in the peripheral nervous system // *Progr. Brain Res.* – 1986. – Vol. 66. – P. 269–316.
57. Jelkmann W. Renal erythropoietin: properties and production // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 104. – P. 139–217.
58. Katch K., Mizuno K., Hashimoto S. [et al.]. Direct evidence for erythropoietin-induced release of endothelin from peripheral vascular tissue // *Life Sci.* – 1994. – Vol. 54. – P. 253–255.
59. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors // *Oncologist.* – 2003. – Vol. 8, Suppl. 1. – P.15–18.
60. Laupacis A., Canadian Erythropoetin Study Group. Association between recombinant human erythropoetin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis // *BMJ.* – 1990. – Vol. 300. – P. 573–578.
61. Lillevang S., Bangsgaard P.F. The quality of life for hemodialysis patients before and after erythropoetin treatment. A double-blind, randomized placebo-controlled investigation // *Ugeskr. Laeger.* – 1990. – Vol. 152. – P.2999.
62. Lipsic E., van der Meer P., Henning R.H. [et al.]. Timing of erythropoietin treatment for cardioprotection in ischemia/reperfusion. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44, № 4. – P. 473–479.
63. Liu X., Shen J., Jin Yi., Duan M., Xu J. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) preconditioning on nuclear factor-kappa B (NF-kB) activation & proinflammatory cytokines induced by myocardial ischaemia-reperfusion // *Indian. J. Med. Res.* – 2006. – Vol. 124. – P. 343–354.
64. Locatelli F., ASjama P., Barang P. [et al.]. Renal erythropoietin // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 288–293.
65. MacMahon L.P., Mason K., Skinner S.L. [et al.]. Effects of hemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1425–1430.
66. Mann J, Kessler M., Villa G., Martinez-Castelao A., Feldt-Rasmussen B., Cruz J., Horl W.H., Mattin C., Praml C., Wilkie M. Darbepoetin alfa once every 2 weeks for treatment of anemia in dialysis patients: a combined analysis of eight multicenter trials // *Clin. Nephrol.* – 2007. – Vol. 67, № 3. – P. 140–148.
67. Mann J.F.E. Hypertension and cardiovascular effects-long term safety and potential long-term benefits of r-HuEPO // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1995. – Vol. 10. – P. 80–84.
68. Masuda S., Chikuma M., Susaki R. Insulinlike growth factors and insulin stimulate erythropoietin production in primary cultured astrocytes // *Brain Res.* – 1997. – Vol. 745. – P. 63–70.
69. McMahon L., Dawborn J. Subjective quality of life assessment in hemodialysis patients at different levels of hemoglobin following use of recombinant human erythropoietin // *Am. J. Nephrol.* – 1992. – Vol. 12. – P. 162.
70. Melli G., Jack C., Lambrinos G.L., Ringkamp M., Hoke A. Erythropoietin protects sensory axons against paclitaxel-induced distal degeneration // *Neurobiol. Dis.* – 2006. – Vol. 24, №3. – P. 525–530.
71. Mennini T., De Paola M., Bigini P. et al. Nonhematopoietic Erythropoietin Derivatives Prevent Motoneuron Degeneration In Vitro and In Vivo // *Mol. Med.* – 2006. – Vol. 12, № 8. – P. 153–160.
72. Miyake N., Kung O.K., Goldwasser E. J. Erythropoietin // *Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 252. – P. 5558–5564.
73. Moon C., Krawczyk M., Ahn D., Ahmet I., Park, D., Lakatta E. G., Talan M. I. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2003. – Vol. 100. – P. 11612–11617.

74. Nissenson A. Recombinant human erythropoietin: impact on brain and cognitive function, exercise tolerance, sexual potency and quality of life // *Semin. Nephrol.* – 1989. – Vol. 9, Suppl.2. – P. 25.
75. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000 // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 37. – P.182–2387.
76. Ogilvie M., Yu X., Nicolas-Metral V. [et al.]. Erythropoietin stimulates proliferation and interferes with differentiation of myoblasts // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. –P. 39754–39761.
77. Oster H.S., Hoffman M., Prutchi-Sagiv S. [et al.]. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2006. – Vol.8. – P. 703–706.
78. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. [et al.]. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 999–1007.
79. Portoles J., Torralbo A., Martin P., Rodrigo J., Herrero J.A., Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant erythropoietin in predialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol. 29. – P. 541–548.
80. Posca T., Boscaino R., De Sangro C. [et al.]. Book Abstr. 11 Intern. Congr. Anti-Cancer Treat // Paris. – 2001. – P. 218–219.
81. Reinhard U. // *Proc. Book 14 Intern. Congr. anti- cancer treat.* – Paris, 2003. – P. 151.
82. Roger S.D., Grasty M.S., Baker L.R.I. [et al.]. Effects of oxygen breathing and erythropoietin on hypoxic vasodilatation in uremic anemia // *Kidney Int.* – 1992. – Vol. 42. – P. 975–980.
83. Santhanam A.V., Katusic Z.S. Erythropoietin and cerebral vascular protection: role of nitric oxide // *Acta Pharmacol Sin.* – 2006. – Vol. 27. –P. 1389–1394.
84. Savino C., Pedotti R., Baggi F. et al. Delayed administration of erythropoietin and its non-erythropoietic derivatives ameliorates chronic murine autoimmune encephalomyelitis // *J. Neuroimmunol.* – 2006. – Vol. 172. – P. 27–37.
85. Sepodes B., Maio R., Pinto R. [et al.]. Recombinant human erythropoietin protects the liver from hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat // *Transpl. Int.* – 2006. –Vol. 19. – P. 919–926.
86. Shih Y.C., Sasane M., Hwang P. // 11 Intern. Congr. Anti-Cancer Treat. Book Abstr. – Paris, 2001. – P. 164.
87. Siren A.L., Fratelli M., Brines M. [et al.]. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 4044–4049.
88. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 13–17.
89. Strippoli G. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 3154–3165.
90. Tzamaloukas A., Murphy G., Spalding T. Diabetic nephropathy eleven-year survival on hemodialysis // *Clin. Nephrol.* –1992. – Vol. 38. –P. 234.
91. Van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. [et al.]. Erythropoietin Induces Neovascularization and Improves Cardiac Function in Rats With Heart Failure After Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 125–133.
92. Vesey D.A., Cheung C., Pat B. [et al.]. Erythropoietin protects against ischemic acute renal injury // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 348–55.
93. Villa P., Bigini P., Mennini T. [et al.]. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis // *J Exp Med.* – 2003. – Vol. 198. – P. 971–975.
94. Viviani B., Bartesaghi S., Corsini E. [et al.]. Erythropoietin protects primary hippocampal neurons increasing the expression of brain-derived neurotrophic factor // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 93. – P. 412–421.
95. Wai L., Burton H., Richmond J., Lindsay R. Influence of psychosocial factors on survival of haemodialysis patients // *Lancet.* – 1981. – Vol. 2. – P. 1155–1160.
96. Wang L., Zhang Z., Wang Y., Zhang R., Chopp M. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. –P. 1732–1737.
97. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease // *N. Engl. J. Med.* –2005. – Vol. 352. –P. 1011–1023.
98. Wolcott D., Nissenson A., Landswerk J. Quality of life in chronic dialysis patients. Factors unrelated to dialysis modality // *General Hospital Psychiatry.* – 1988. – Vol. 10. – P. 2647.
99. Wu H., Lee S.H., Gao J. [et al.]. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis // *Development.* – 1999. – Vol. 126. – P. 3597–3605;
100. Wuerth D.B., Finkelstein S.H., Juergensen D.M. [et al.]. Quality of life assessment in chronic peritoneal dialysis patients // *Adv. Perit. Dial.* – 1997. – Vol.13. –P. 125–127.
101. Wurnig C., Schatz K., Noske H. [et al.]. Erythropoietin protects // *Eur. Surg. Res.* – 2001. – Vol. 33 . – P. 303–310.
102. Wybran J. Interregulations between the immune system and the central nervous system: physiological and pathological consequences // *Acta Clin Belg.* – 1984. – Vol. 39. –P. 131–135.
103. Xenocostas A., Cheung W.K., Farrell F. [et al.]. The pharmacokinetics of erythropoietin in the cerebrospinal fluid after intravenous administration of recombinant human erythropoietin // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 61. – P.189–195.

104. 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-kappaB // *Ann Clin Lab Sci.* – 2005. – Vol. 35. – P. 161–168.
105. Yamaji R., Okada T., Moriya M. [et al.]. Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor mRNA // *Eur. J. Biochem.* – 1996. – Vol. 239. – P. 494–500.
106. Yang C.W., Li C., Jung J.Y. [et al.]. Preconditioning with erythropoietin protects against subsequent ischemia-reperfusion injury in rat kidney // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1754–1755.