

25. Weizer-Stern, O. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53 / O. Weizer-Stern, K. Adamsky, O. Margalit et al. // Br. J. Haematol. – 2007. – Vol. 138, № 2. – P. 253–262.

**Гордеева** Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, НИИ педиатрии, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-59, e-mail: obr@yandex.ru.

УДК 615.273.2(091)

© В.М. Делягин, А.А. Джумагазиев, 2013

**В.М. Делягин<sup>1,2</sup>, А.А. Джумагазиев<sup>3</sup>**

## **ЭРИТРОПОЭТИН: ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

<sup>1</sup>ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

В 1977 г. был впервые получен эритропоэтин (ЭПО). ЭПО признан важнейшим препаратом в лечении анемии при хронической почечной недостаточности и других заболеваниях. В настоящее время доказано, что ЭПО защищает эндотелиальные, нервные, кардиальные клетки и клетки других тканей от цитотоксических реакций, стимулирует ангиогенез. Химическая модификация ЭПО (карбамиляция) привела не только к полной потере эритропоэтического эффекта, но и к усилению нейро-, кардио-, нефропротективного эффекта. Диссоциация эритропоэтического эффекта и цитопротективного действия (подавление провоспалительного каскада цитокинов и торможение апоптоза) открывает новые перспективы в лечении нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, нейромышечных заболеваний.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, анемии, эпоэтин- $\alpha$ , эпоэтин- $\beta$ .

**V.M. Delyagin, A.A. Jumagaziev**

## **ERYTHROPOIETIN: HISTORY AND PERSPECTIVES OF INVESTIGATION**

Erythropoietin (EPO) was firstly received in 1977. It was acknowledged to the most important means in treatment of anemia in chronic kidney insufficiency and some other diseases. At present it was proved that EPO may defend endothelial, nervous, cardiac cells and cells of other tissues from cytotoxic reactions and may stimulate angiogenesis. The chemical modification of EPO (carbomilation) led not only to full loss of erythropoietic effect but to increase of neuro-, cardio-, nephro-protective effect. Dissociation of erythropoietic effect and cytoprotective action (suppression of antiinflammatory cascade of cytokines and inhibition of apoptosis) may open the new perspectives in treatment of brain circulation disorders, myocardial infarction, neuromuscular diseases.

**Key words:** erythropoietin, anemia, epoetin- $\alpha$ , epoetin- $\beta$ .

Гуморальная регуляция эритропоэза впервые была доказана в 1950 г. (хотя предположения о гемопоэтине – эритропоэтине – высказывались еще в 1906 г.), а в 1977 г. из 2500 л мочи пациентов с апластической анемией был получен носитель этого стимула – гормонально активный гликопротеин-эритропоэтин (ЭПО). Нуклеотидная последовательность человеческого (ч-ЭПО) расшифрована в 1985 г., с тех пор ЭПО признан важнейшим препаратом в лечении анемии при хронической почечной недостаточности и других заболеваниях. Первоначально физиологическая роль ЭПО сводилась к пролиферации ранних эритроидных предшественников и обеспечение выживания поздних стадий за счет блокады апоптоза. Зрелые эритроциты не имеют рецепторов ЭПО, поэтому последний не может модифицировать их функцию [1, 13]. В настоящее время доказано, что функции ЭПО значительно шире. Он защищает эндотелиальные, нервные, кардиальные клетки и клетки других тканей от цито-

токсических реакций, стимулирует ангиогенез [9].

*Структура ЭПО.* ч-ЭПО состоит из 135 аминокислотных остатков, общая масса молекулы достигает 35 кДа. 40 % этой массы приходится на 4 карбогидратные цепи, 3 из них связаны с атомом азота в аминокислоте, 1 – с атомом кислорода. Карбогидратные цепи построены из 10 молекул сиаловой кислоты, которые обеспечивают низкую (4,4) изоэлектрическую рН молекулы ЭПО. Препараты ЭПО гетерогенны за счет множества изоформ, различающихся по карбогидратному остатку. Рекомбинантный ЭПО (рч-ЭПО) полностью гидролизован и образуется в клетках млекопитающих. В клинике используются 2 формы рч-ЭПО: эпоэтин- $\alpha$  и эпоэтин- $\beta$ , эти соединения образуются в яичниках китайского хомячка. Они различаются по карбогидратным цепям, фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, но идентичны по клиническому эффекту [10].

К рецептору присоединяется только полипептидный остаток, так как карбогидратный остаток не проявляет биологическую активность ЭПО *in vitro*. Но *in vivo* активность ЭПО полностью подавляется при отщеплении сиаловых кислот, что указывает на протективную роль карбогидратов, предотвращающих деградацию молекулы и удлиняющих период ее циркуляции в крови.

*Клетки-мишени ЭПО.* Самые ранние предшественники эритроцитов (бурст-образующие клетки) мало чувствительны к действию ЭПО. Требуется совместная активность ЭПО и фактора стволовых клеток. Пролиферативная активность более дифференцированных эритроидных колониеобразующих единиц ниже, чем их предшественников, но чувствительность к ЭПО несравнимо выше. Все последующие этапы созревания эритроцита полностью зависят от ЭПО. Но при миелопролиферативных заболеваниях, в частности, при истинной полицитемии, прогениторы эритроидных клеток растут и дифференцируются без участия ЭПО.

ЭПО действует на клетку, связываясь с высокоаффинным рецептором. Концентрация рецепторов на поверхности клетки невелика (менее 1 000), рецептор полностью отсутствует на зрелом эритроците. Рецептор ЭПО относится к I классу суперсемейства рецепторов цитокинов, к которому принадлежат и рецепторы интерлейкинов IL-2, IL-3, IL-6, гранулоцитарный колониеобразующий фактор и тромбopoэтин. Рецептор представляет собой трансмембранный протеин. При его связывании с ЭПО запускается димеризация, которая индуцирует фосфорилизацию тирозина и активацию внутриклеточной JAK2 тирозинкиназы, после чего включается каскад сигнальных молекул. Рецепторы ЭПО, кроме прогениторов эритроидных клеток, обнаружены на кардиомиоцитах, миоцитах, нервных и эндотелиальных клетках. ЭПО определяет развитие сердца и мозга [7]. ЭПО защищает ткани сердца и мозга при воспалении как за счет непосредственной стимуляции миоцитов и нервных клеток, так и опосредованно, за счет мобилизации прогениторов эндотелиоцитов и ускорения неоваскуляризации.

*Синтез ЭПО и гипоксия.* ЭПО в основном образуется в перитубулярных интерстициальных клетках, в коре почек. Небольшое количество иРНК ЭПО обнаружено в селезенке, печени, легких, яичках, яичниках, мозге. Синтез ЭПО резко усиливается при гипоксии тканей, низком артериальном рО<sub>2</sub>, повышенном сродстве кислорода к гемоглобину. Индукция гипоксией синтеза ЭПО регулируется фактором транскрипции гипоксии индуцибельным фактором-1 (HIF-1), который связывается с HIF-1 ответственным элементом на гене ЭПО. HIF-1 в присутствии кислорода очень нестойкий и обнаруживается только при низком насыщении кислородом. Таким образом, HIF-1 действует по принципу негативной обратной связи как сенсорная молекула, запускающая синтез ЭПО при гипоксии тканей, когда требуется повышенное количество эритроцитов для его транспорта и исчезающая, когда количество эритроцитов достаточно для транспорта соответствующего количества молекул кислорода. Соответственно, падает активность синтеза ЭПО.

*Концентрация ЭПО в физиологических и патологических условиях.* У здоровых людей концентрация ЭПО в сыворотке колеблется в пределах 5–25 мМЕ/мл. При гипоксии или после кровопотери концентрация ЭПО повышается в 100–1 000 раз.

У здоровых людей и у пациентов с различными типами анемии (дефицит железа, кровопотеря, гемолиз, аплазия костного мозга и т.д.) концентрация ЭПО обратно пропорциональна гематокриту и концентрации гемоглобина, отражая реципрокную связь между степенью гипоксии и ЭПО. Но концентрация ЭПО у различных пациентов с анемией может варьировать в зависимости от степени анемии, ее длительности, генеза, активности прогениторов эритроидных клеток.

При некоторых заболеваниях концентрация ЭПО ниже, чем это можно было бы ожидать исходя из степени анемии. К таким заболеваниям относятся хронические заболевания почек, ревматоидный артрит, онкологические заболевания. Механизм анемии при указанных заболеваниях, в отличие от банальной железodefицитной нутритивной анемии, комплексный. Он обусловлен дефицитом специфических клеток (например, при сморщивании почек), блокадой синтеза ЭПО и пролиферацией

эритроидных клеток провоспалительными цитокинами (IL-1, фактор некроза опухолей).

При истинной полицитемии (ИП), миелопролиферативном заболевании с усиленным образованием эритроцитов концентрация ЭПО находится в пределах нормы или даже снижена. У большинства пациентов с ИП в стволовых гематопозитических клетках или клетках-прогениторах обнаруживается мутация JAK2 тирозинкиназы JAK2<sup>617F</sup>, повышающая активность JAK2 и освобождающая клетки от ЭПО-зависимости.

При эритроцитозе количество эритроцитов обусловлено высокой концентрацией ЭПО. Усиленный синтез ЭПО может быть при сердечно-сосудистых или легочных заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, повышенным сродством к кислороду патологическими формами гемоглобина, низким парциальным давлением кислорода в условиях высокогорья. Повышение синтеза ЭПО возможно и без системной гипоксии при условии местного снижения кровотока в почках при стенозе почечных артерий или при наличии опухолей почек или экстраренальных ЭПО-продуцирующих опухолей. Следует учитывать вероятность инъекций ЭПО у спортсменов, что рассматривается международным олимпийским комитетом как допинг.

*Применение ЭПО при анемиях.* Анемию рассматривают как тихую скрытую эпидемию. Наличие анемии может проявляться общей слабостью, снижением аппетита, физической и умственной утомляемостью, одышкой, обмороками. Регистрируются изменения кожи и ее придатков, нарушения слизистых оболочек, поражения желудочно-кишечного тракта, миокардиодистрофия, снижение иммунной реактивности организма, невынашивание плода, высокая материнская и младенческая смертность. Смертность людей при соматических и инфекционных заболеваниях с сопутствующей анемией существенно выше, чем среди пациентов без анемии. Задача врача – выявление анемии и ее коррекция. Лечение анемии может быть проведено несколькими методами в зависимости от ее происхождения и степени выраженности.

Трансфузия крови или ее компонентов – это, по сути, трансплантация клеток со всеми вытекающими последствиями. Трансфузии эритроцитов чреваты переносом инфекции (ВИЧ, вирус Эбштейн-Барр, гепатит, цитомегаловирус, малярия и т.д.). Возможна сенсбилизация к компонентам крови, гиперкалиемия, гипокальциемия. У сенсбилизированных пациентов не исключена вероятность развития болезни «трансплантат против хозяина». Описаны случаи трансфузии крови от доноров с легкими, не диагностированными формами гемоглобинопатий. Известны трагические ошибки в определении группы крови. Поэтому в современных условиях показания к трансфузии эритроцитов крайне ограничены.

Но если железодефицитная алиментарная анемия может быть скорректирована назначением современных препаратов железа, то другие варианты анемий (анемии при хронических заболеваниях, при онкологических заболеваниях и некоторые другие) требуют назначения ЭПО. Их генез обусловлен не дефицитом железа, а неспособностью клеток костного мозга к адекватному эритропоэзу.

*Анемия недоношенных* проявляется как нормоцитарная нормохромная, с гематокритом 20–30 %, концентрацией гемоглобина менее 100 г/л, малым числом ретикулоцитов, низкой концентрацией ЭПО. У плода ЭПО синтезируется в основном в печени, к рождению центр синтеза ЭПО смещается в почки. У недоношенного ребенка этот процесс незавершен в той степени, чем больше степень недоношенности. Но выраженность анемии и гипоксии, способная стимулировать синтез ЭПО в печени, значительно выше, чем для почек. Образование ЭПО в печени не увеличивается, пока концентрация гемоглобина не достигнет 60–70 г/л. В итоге образование новых эритроцитов у недоношенных (особенно с экстремально низкой массой тела) фактически заблокировано, развивается выраженная упорная анемия [8].

Назначение препаратов железа, фолиевой кислоты или витамина Е не предотвращает развитие анемии недоношенных. До недавнего времени единственным способом лечения анемии недоношенных были переливания эритроцитарной массы, что в ряде случаев сопровождалось осложнениями. Применение ЭПО резко уменьшает необходимость трансфузий эритроцитов у недоношенных и эффективно лечит их анемию. Одновременно необходимо назначение препаратов железа, так как интенсивное образование эритроцитов в ответ на введение ЭПО требует большого количества железа. Кроме того, лечение анемии недоношенных путем введения ЭПО обходится дешевле, чем переливания эритроцитарной массы.

*Анемия беременных и послеродовая анемия* обычно обусловлены дефицитом железа. У некоторых женщин они усугубляются сопутствующими заболеваниями почек. Даже при отсутствии поражения почек время, необходимое для восстановления нормального гемопоэза, при назначении только препаратов железа может быть недопустимо большим. Анемия беременных сопровождается риском

инфекции, шоком от острой кровопотери, преждевременными родами, гестоза, гипертензии, а для плода – недоношенностью, внутриутробной гипотрофией, повышенной смертностью. ЭПО-терапия анемии беременных в сочетании с препаратами железа – единственная альтернатива гемотрансфузиям с их высоким риском осложнений. Это же относится и к анемии послеродового периода.

*Анемия у хирургических больных* резко ухудшает исходы операций. Назначение ЭПО до операции позволяет увеличить объем аутологичной крови при планируемом вмешательстве, а назначение ЭПО в сочетании с препаратами железа до и после операции стимулирует эритропоэз и существенно снижает потребность в гемотрансфузиях.

*Анемия при заболеваниях почек и при хронических заболеваниях* связана с потерей массы почки, синтезирующей ЭПО, и высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, угнетающих синтез собственного ЭПО, вытеснением эритроидного ростка опухолевыми клетками, его подавление химио- и/или радиотерапией. Назначение препаратов железа не приводит к коррекции анемии. Введение ЭПО и препаратов железа приводит к нормализации эритропоэза, смягчает течение хронического заболевания, повышает качество жизни пациента, улучшает его когнитивные способности. ЭПО может быть главным фактором при лечении анемии не только из-за редкости возникновения побочных реакций на него, но также из-за того, что он вызывает образование и высвобождение молодых клеток из костного мозга в кровь. Кривая диссоциации кислорода у этих клеток сдвинута вправо, вызывая высвобождение повышенного количества кислорода в ткани.

*Анемия при злокачественных новообразованиях* отрицательно сказывается на качестве жизни и существенно ухудшает прогноз основного заболевания. Анемия может быть острой или хронической.

Причины анемии при малигномах многообразны. Это могут быть нарушения аппетита и всасывания, кровотечение, гемолиз, дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, опухолевое, радиационное и химиотерапевтическое поражение костного мозга. Кроме того, освобождение провоспалительных цитокинов, особенно IL-1, интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухолей- $\alpha$  подавляет синтез ЭПО в почках и, соответственно, дифференцировку и созревание эритроидных клеток в костном мозге. Миелотоксичные противоопухолевые препараты повреждают эритроидные клетки-прекурсоры. Препараты на основе платины угнетают активность тубулярных клеток почек и еще больше снижают выработку ЭПО. После химиотерапии с использованием препаратов платины у 70–75 % больных регистрируется анемия I–II степени. При этом низкая концентрация ЭПО у пациентов с опухолями не соответствует степени тяжести анемии. Уменьшение длительности интервалов между курсами химиотерапии, интенсификация лечения, использование нескольких препаратов по современным протоколам терапии приводят к дальнейшему усугублению анемии. Так, при стандартной терапии неходжкинской лимфомы циклофосфамидом-доксорубицином-винкристином-преднизолоном у 70–80 % больных отмечается снижение концентрации гемоглобина до 50–60 г/л, то есть регистрируется анемия III степени.

Но анемия сказывается не только на самом пациенте, но и на опухоли. Доказано, что при ряде малигном (лимфома, рак области головы и шеи, легкого, шейки матки, мочевого пузыря, простаты) анемия является отрицательным прогностическим фактором. Причиной этого может быть гипоксия опухоли при анемии. Опухолевые клетки в условиях гипоксии устойчивы к радио- и химиотерапии. Таким образом, лечение анемии при малигномах не только уменьшает симптомы собственно анемии, но и повышает выживаемость пациентов. В эксперименте повышение концентрации гемоглобина после назначения ЭПО приводило к усилению терапевтического эффекта радиотерапии или химиотерапии цисплатином или циклофосфамидом [11, 12].

До внедрения в практику ЭПО единственным способом лечения анемии при злокачественных новообразованиях были гемотрансфузии. Необходимость частых и больших по объему трансфузий у пациентов с онкологическими заболеваниями приводила к таким осложнениям, как передача вирусов гепатитов В, С, иммунизации, поражению легких с возможным ускорением роста опухоли. По рекомендациям Британского общества гематологов переливание эритроцитарной массы показано при снижении концентрации гемоглобина ниже 70 г/л (по рекомендациям Американского общества патологов – ниже 60 г/л). Но у пациентов старше 65 лет или при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой и/или респираторной систем трансфузию следует выполнять при концентрации гемоглобина ниже 80 г/л. При концентрации гемоглобина 100 г/л и более трансфузии не показаны. Четких рекомендаций по отношению к трансфузиям эритроцитов при концентрации гемоглобина 60–100 г/л не дается и решение о трансфузии зависит от общего состояния больного и степени оксигенации тканей.

Лечение анемии препаратами ЭПО лишено осложнений, известных для трансфузий эритроцитов. Рекомендуется вводить эпоэтин- $\beta$  в дозе 150 МЕ/кг трижды в неделю или раз в неделю, дарбепоэтин- $\alpha$  – 2,25 мкг/кг в неделю или 200 мг каждую вторую неделю. Но рандомизированных исследова-

ний по оптимальным дозировкам и кратности введения различных препаратов ЭПО недостаточно.

Введение ЭПО показано пациентам с анемией и немиелоидным раком в период химиотерапии при концентрации гемоглобина менее 100 г/л. При концентрации гемоглобина в пределах 100–120 г/л решение о ведении ЭПО принимается с учетом выраженности анемических симптомов или риска развития анемии. Цель лечения – поддержание концентрации гемоглобина на уровне 120 г/л. По другим рекомендациям концентрацию гемоглобина необходимо поддерживать на уровне 120–130 г/л.

Лечение анемии у пациентов с опухолями с помощью ЭПО (рч-ЭПО) – реальная альтернатива трансфузиям эритроцитов.

*Вероятные побочные эффекты.* Введение ЭПО требует особой осторожности у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или склонностью к тромбозам. Возможны болезненность в месте введения, повышение артериального давления, нарушения мозгового и/или коронарного кровообращения. ЭПО вмешивается в процесс образования тромбоцитов, активирует эндотелиальные клетки по отношению к агрегации тромбоцитов и повышает склонность к микро- и макроинфарктам.

Но подбор адекватной дозы, назначение корректирующих препаратов, контроль числа ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита (дважды в неделю) позволяют свести возможные осложнения к минимуму. Некоторые авторы эти осложнения вообще не зафиксировали [5]. Другие, обсуждая возможность и причины тромбозов, указывают, что они наблюдаются, прежде всего, у онкологических и критически больных пациентов, которые сами по себе предрасположены к тромбозам [4]. Н. Lindenblatt и соавторы [6] в эксперименте не отметили повышения риска тромбозов при применении современного варианта ЭПО – дарбоэтина- $\alpha$ . Более того, сама по себе тяжелая анемия может осложниться тромбозом до всякого лечения [2].

*Новые эритропоэтические молекулы и применение ЭПО в клинике внутренних болезней.* Получены новые типы соединений, стимулирующих эритропоэз. Дарбепоэтин – гликозилированное производное ЭПО, содержащее N-связанные карбогидратные остатки в противоположность N<sup>3</sup>-связанным остаткам у ЭПО. Новая молекула способна циркулировать в крови значительно дольше, чем ЭПО, что требует меньшего числа инъекций. Другие модификации построены на конъюгации с полиэтиленгликолем (пегилированный ЭПО), разрабатываются ди- и тримеры ЭПО с целью повышения биостабильности препарата.

Химическая модификация ЭПО (карбамиляция) привела к полной потере эритропоэтического эффекта, но к усилению нейро-, кардио-, нефропротективного эффекта. Диссоциация эритропоэтического эффекта и цитопротективного действия (подавление провоспалительного каскада цитокинов и торможение апоптоза) открывает новые перспективы в лечении нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, нейромышечных заболеваний. В частности, при атаксии Фридрайха ЭПО способен увеличивать количество митохондрий и улучшать течение заболевания [3].

### Список литературы

1. Павлов, А. Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты / А. Д. Павлов, Е. Ф. Морщакова, А. Г. Румянцев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с.
2. Arie, H. Cerebral sinovenous thrombosis in a toddler with iron deficiency anemia / H. Arie, H. Wendly, R. Greenberg // *Pediatric Emergency Care*. – 2010. – Vol. 26. – P. 848–851.
3. Bosch, S. Fridreich Ataxia and Erythropoietin / S. Bosch, B. Sturm, W. Nachbauer et al. // *The open drug discovery*. – 2010. – Vol. 2. – P. 18–24.
4. Coleman, Th. Recombinant human erythropoietin in critical illness: a role beyond anemia / Th. Coleman, M. Brines // *Critical Care*. – 2004. – Vol. 8. – P. 337–341.
5. Galli, M. Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma / M. Galli, F. Elice, C. Crippa et al. // *Hematologia*. – 2004. – Vol. 89, № 9 – P. 1141–1142.
6. Lindenblatt, H. Darboetin- $\alpha$  does not promote microvascular thrombosis formation in mice / H. Lindenblatt, M. Menger, E. Klar et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2007. – Vol. 27. – P. 1191.
7. Ogilvie, M. Erythropoietin stimulates proliferation and interferes with differentiation of myoblasts / M. Ogilvie, X. Yu, V. Nicolas-Metral et al. // *Journal Biol. Chem.*, 2000. – Vol. 275, № 50. – P. 39754–39761.
8. Potter, Ch. Anemia of prematurity / Ch. Potter, M. Southgate – Режим доступа : <http://emedicine.medscape.com/article/978238-overview>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 20.05.2011.

9. Ribatti, D. EPO stimulates angiogenesis in the chick embryo / D. Ribatti, A. Vacca, A. Roccaro et al. // European Journal of Clinical Investigation. – 2003. – Vol. 33. – P. 891–896.
10. Storrington, P. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform composition and biological properties / P. Storrington, R. Tiplady, R. Gains et al. // British Journal of Hematology. – 1998. – Vol. 100, № 1. – P. 79–89.
11. Stuben, G. Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in radiosensitivity of experimental human tumors in nude mice / G. Stuben, C. Pottgen, K. Knuhmann et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 55, № 5 – P. 1358–1362.
12. Thews, O. Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in cyclophosphamide cytotoxicity in rat tumors / O. Thews, D. K. Kelleher, P. Vaupel // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61, № 4 – P. 1358–1361.
13. Wognum B. Erythropoietin. 2008 / B. Wognum. – Режим доступа: www.stemcell.com, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 20.05.2011.

**Деягин Василий Михайлович**, доктор медицинских наук, заведующий отделом педиатрии ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117, корп. 2, тел.: (495) 936-90-76, e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru.

**Джумагазиев Анвар Абдрашитович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач России, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: anver\_d@mail.ru.

УДК 616.314.18-002.4-084-08

© А.З. Исамулаева, А.А. Кунин, 2013

**А.З. Исамулаева<sup>1,2</sup>, А.А. Кунин<sup>3</sup>**

### **ИННОВАЦИОННОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОПЛЕНКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

<sup>2</sup>ГБУЗ АО «Стоматологическая поликлиника № 2», г. Астрахань

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России

Освещена новая тенденция к изучению этиологии заболеваний пародонта. Сначала в качестве определяющего фактора рассматривали только влияние бактерий. В настоящее время считается, что причина развития воспалительных заболеваний пародонта – это воздействие микробного содержимого зубной бляшки на ткань и локальный тканевой ответ на него. Интенсивность местного тканевого ответа широко варьирует в зависимости от выраженности местных патофизиологических реакций в ответ на повреждение и от вовлечения системных реакций организма. Показана роль биопленки в развитии заболеваний пародонта и при проведении предупредительных, профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** персонализированная медицина, инновационная биотехнология, заболевания пародонта, зубная бляшка, биопленка, полиморфно-ядерные лейкоциты.

**A.Z. Isamulaeva, A. A. Kunin**

### **THE INNOVATIVE PROGNOSIS OF BIOSLIDE IN PROPHYLAXIS AND THERAPY OF PARADONTAL DISEASES**

A new tendency in study of paradontal diseases etiology appeared and developed. Firstly only bacterial influence was taken into consideration. Now it was proved that the reason of inflammatory development of paradontal diseases was the influence of microbe content of dental spot to the tissue and local tissue answer to it. The intensity of local tissue answer may be different in dependence on expression of local pathophysiological reaction to the damage and