

УДК 616-089.29:612.014.464

ЭФФЕКТ ЭПОКРИНА НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЕ РАВНОВЕСИЕ ПРИ ГИПОТЕРМИИ И ОТОГРЕВАНИИ

С.В. ГЛУТКИН

Кафедра нормальной физиологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Проведено исследование по изучению влияния эпокринина на прооксидантно-антиоксидантное равновесие крыс в условиях холодового воздействия и последующего отогревания. Выявлено, что эпокрин снижает содержание продуктов перекисного окисления липидов и повышает антиоксидантную защиту при гипотермии и отогревании.

Ключевые слова: эритропоэтин, гипотермия, отогревание, кровь, перекисное окисление липидов, антиоксидант

Influence of epocrin on the prooxidant-antioxidant balance in rats during a cold exposure with the following rewarming has been studied. It has been revealed, that epocrin decreases tissue lipid peroxidation and increases antioxidant capacity during hypothermia and rewarming.

Key words: erythropoetin, hypothermia, rewarming, blood, lipid peroxidation, antioxidant

Воздействие низкой температуры на гомойотермный организм приводит к усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), к снижению антиоксидантной защиты организма [33, 10, 1]. В ряде случаев в результате действия гипотермии на гомойотермный организм развивается кислородное голодание тканей [5, 8, 4]. При гипоксии происходит формирование комплекса белковых молекул, гипоксического индуцированного фактора, который способствует адаптации клетки к гипоксии [2] и является ключевым регулятором, ответственным за индукцию генов, которые облегчают адаптацию и выживание клеток и целого организма от нормоксии (21%-ый O_2) к гипоксии (1%-ый O_2) (32, 27). Гипоксический индуцированный фактор выступает в качестве активатора синтеза эритропоэтина, регулируя транскрипцию его гена, включая рецепторы эритропоэтина [18, 3]. Данный гликопротеин контролирует эритропоэз, влияя на пролиферацию и дифференциацию клеток предшественников эритроцитов, угнетая их апоптоз. Также он ингибирует апоптоз клеток при окислительных повреждениях, предохраняя клеточную мембрану [14, 25, 29]. Эритропоэтин обладает не только гемопоэтическим действием, но он также оказывает влияние на некроветворные ткани организма [3]. В то же время не достаточно изучено его участие в процессах ПОЛ, противоречивы данные о влиянии эритропоэтина на антиоксиданты [20, 13, 17, 30].

Целью нашей работы являлось изучение активности процессов ПОЛ и факторов антиоксидантной защиты в условиях введения эритропоэтина

при холодовом воздействии и последующем отогревании крыс.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 54 крысах-самцах массой 220-270 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные наркотизировались тиопенталом натрия (50 мг/кг, внутривенно). Крысы в период охлаждения и отогревания располагались в специальных боксах без непосредственного контакта с водой. Холодовое воздействие выполнялось в течение 120 минут при температуре воды 19°C в боксе, отогревание крыс осуществлялось на протяжении последующих 120 минут со средней скоростью отогревания 0.06°C/мин. В наших исследованиях использовался препарат эпокрин (эпоэтин-альфа, ГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов», г. Санкт-Петербург). На протяжении 10 дней крысам внутривенно вводился эпокрин в дозе 100 Ед/кг однократно ежедневно. Затем животные подвергались холодовому воздействию и последующему отогреванию. Животные были разделены на 6 экспериментальных групп: 1-я – контроль (n=9); 2-я – гипотермия (n=8); 3-я – гипотермия/отогревание (n=9); 4-я – животные, получавшие эпокрин (n=9); 5-я – эпокрин + гипотермия (n=9); 6-я – эпокрин + гипотермия/отогревание (n=10). Измерение ректальной температуры производили с помощью электротермометра ТПЭМ-1 через каждые 10 минут. Забор органов и тканей осуществлялся у животных, подвергавшихся только холодовому воздействию, в конце гипо-

термии, в остальных группах – в конце периода отогревания. Выполненные манипуляции на животных проводили с разрешения этической комиссии Гродненского государственного медицинского университета.

Концентрацию показателей ПОЛ исследовали в гомогенатах тканей экспериментальных животных: в верхней гептановой фазе измеряли оптическую плотность диеновых конъюгатов (ДК) при длине волны 233 нм на спектрофотометре «СФ-46» (ЛОМО) [7], в хлороформной фазе определяли интенсивность флуоресценции оснований Шиффа (ОШ) на спектрофлуориметре «F-4010» («Hitachi») [19]. Кроме того, исследовали уровень факторов антиоксидантной защиты: в верхнем гексановом слое измеряли флуоресценцию б-токоферола с использованием стандарта фирмы «Sigma» на спектрофлуориметре «F-4010» («Hitachi») [9], активность каталазы оценивали спектрофотометрически, измеряя оптическую плотность окраски смеси при длине 410 нм и рассчитывалась на 1 мг белка по формуле [6].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica». Средние выборочные значения количественных признаков приведены в виде $\bar{x} \pm S_x$, где \bar{x} – среднее значение, S_x – ошибка среднего значения. Критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Поскольку в большинстве групп признаки не имели нормального распределения, соответственно, при сравнении средних групповых количественных признаков применялся непараметрический метод – медианный тест Краскэла-Валлиса. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод – тест Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Содержание ДК представлено в таблице 1. В результате холодного воздействия уровень ДК возрос в исследуемых

тканях: в легких – на 50,5% ($p < 0,05$), в печени – на 36,1% ($p < 0,05$), в почках – на 38,1% ($p < 0,05$), в сердце – на 48,6% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Последующее отогревание животных характеризуется более высоким уровнем ДК в тканях: в легких – на 42,3% ($p < 0,05$), в печени – на 24,6% ($p < 0,05$), в почках – на 28,7% ($p < 0,05$), в сердце – на 40,2% ($p < 0,05$) относительно контроля. Инъекции эпокрин снижали содержание ДК как в период гипотермии, так и при отогревании: в легких – на 31,5 ($p < 0,05$) и 22,8% ($p < 0,05$), в печени – на 42,6 ($p < 0,05$) и 17,0% ($p < 0,05$), в почках – на 35,6 ($p < 0,05$) и 40,8% ($p < 0,05$), в сердце – на 32,0 ($p < 0,05$) и 25,0% ($p < 0,05$), соответственно.

Схожий характер в динамике изменения уровня ОШ наблюдался в исследуемых тканях (таблица 2). Повышение содержания ОШ в тканях произошло как после гипотермии: в легких – на 25,3% ($p < 0,05$), в печени – на 26,0% ($p < 0,05$), в почках – на 27,5% ($p < 0,05$), в сердце – на 24,8% ($p < 0,05$); так и после отогревания: в легких – на 21,2% ($p < 0,05$), в печени – на 30,1% ($p < 0,05$), в почках – на 20,0% ($p < 0,05$), в сердце – на 15,3% ($p < 0,05$). Введение эритропэтина животным этих групп снижало концентрацию ОШ в гомогенатах и после холодного воздействия, и после отогревания: в легких – на 12,2 ($p < 0,05$) и 10,6% ($p < 0,05$), в печени – на 11,7 ($p < 0,05$) и 14,6% ($p < 0,05$), в почках –

Таблица 1 – Содержание диеновых конъюгатов в гомогенатах тканей крыс при гипотермии и последующем их отогревании в условиях введения эпокрин ($\bar{x} \pm S_x$)

Параметры	Контроль	Эпокрин	Гипотермия	Эпокрин +гипотермия	Гипотермия/отогревание	Эпокрин +гипотермия/отогревание	
n	9	9	8	9	9	10	
ДК, ΔA_{233} Ед/г	легкие	6,91 $\pm 0,34$	5,69 $\pm 0,40$ *	10,40 $\pm 0,37$ *	7,12 $\pm 0,38$ # \$	9,83 $\pm 0,44$ *	7,59 $\pm 0,49$ Ψ \$
	печень	8,92 $\pm 0,39$	5,82 $\pm 0,86$ *	12,14 $\pm 0,25$ *	6,97 $\pm 0,42$ #	11,11 $\pm 0,41$ *	9,22 $\pm 0,56$ Ψ \$
	почки	7,21 $\pm 0,21$	6,12 $\pm 0,51$	9,96 $\pm 0,42$ *	6,41 $\pm 0,53$ #	9,28 $\pm 0,42$ *	5,49 $\pm 0,57$ * Ψ
	сердце	7,26 $\pm 0,35$	6,24 $\pm 0,45$	10,79 $\pm 0,40$ *	7,34 $\pm 0,57$ #	10,18 $\pm 0,35$ *	7,63 $\pm 0,43$ Ψ \$

Примечание: * - данные достоверны по отношению к контрольной группе, # - данные достоверны по отношению к группе гипотермия, Ψ - данные достоверны по отношению к группе гипотермия/отогревание, \$ - данные достоверны по отношению к группе животных, получавших эпокрин

Таблица 2 – Содержание оснований Шиффа в гомогенатах тканей крыс при гипотермии и последующем их отогревании в условиях введения эпокрин ($\bar{x} \pm S_x$)

Параметры	Контроль	Эпокрин	Гипотермия	Эпокрин +гипотермия	Гипотермия/отогревание	Эпокрин +гипотермия/отогревание	
n	9	9	8	9	9	10	
ОШ, Ед/г	легкие	215,4 $\pm 3,39$	209,2 $\pm 3,79$	269,8 $\pm 3,66$ *	237,0 $\pm 3,64$ * # \$	261,1 $\pm 3,83$ *	233,4 $\pm 3,51$ * Ψ \$
	печень	205,2 $\pm 3,41$	215,3 $\pm 4,44$	258,6 $\pm 3,08$ *	228,3 $\pm 3,72$ * # \$	267,0 $\pm 3,30$ * #	228,1 $\pm 3,87$ * Ψ
	почки	120,2 $\pm 3,16$	116,2 $\pm 3,79$	153,3 $\pm 3,84$ *	129,8 $\pm 3,52$ # \$	144,2 $\pm 2,83$ *	133,1 $\pm 3,29$ * Ψ \$
	сердце	214,1 $\pm 2,26$	221,9 $\pm 4,11$	267,2 $\pm 2,91$ *	234,3 $\pm 2,55$ * # \$	246,9 $\pm 3,62$ * #	228,3 $\pm 3,98$ * Ψ

Примечание: * - данные достоверны по отношению к контрольной группе, # - данные достоверны по отношению к группе гипотермия, Ψ - данные достоверны по отношению к группе гипотермия/отогревание, \$ - данные достоверны по отношению к группе животных, получавших эпокрин

на 15,3 (p<0,05) и 7,7% (p<0,05), в сердце – на 12,3 (p<0,05) и 7,5% (p<0,05), соответственно.

В результате холодового воздействия произошла активация процессов ПОЛ, что подтверждается повышенным содержанием первичных (ДК) и конечных (ОШ) продуктов ПОЛ. Отогревание не нормализовало данные параметры. В то же время инъекции эпокрин способствовали снижению активности процессов ПОЛ во всех исследуемых тканях и в период гипотермии, и в период отогревания. Известно из литературы, что введение эритропоэтина в условиях острого повреждения легкого на экспериментальной модели острого некротического панкреатита приводит к ингибированию полиморфно-ядерных лейкоцитов, снижает содержание провоспалительных цитокинов, сохраняет целостность эндотелиальных клеток, понижает активность процессов ПОЛ за счет снижения тканевого уровня малонового диальдегида (МДА) [29]. Calarai et al. (2000) показали, что введение эритропоэтина после двухсторонней каротидной окклюзии понижает уровень МДА, отек головного мозга, увеличивая выживание. Он также играет важную роль в защите от ишемии/реперфузии мозга, за счет снижения процессов ПОЛ и повреждения гематоэнцефалического барьера [12]. Рекombинатный человеческий эритропоэтин может применяться при заживлении ран, благодаря снижению активности процессов ПОЛ, отложению коллагена и экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста в поврежденной области [26].

Наряду с параметрами продуктов ПОЛ оценивали показатели антиоксидантной защиты. Характер изменения активности каталазы приведен на

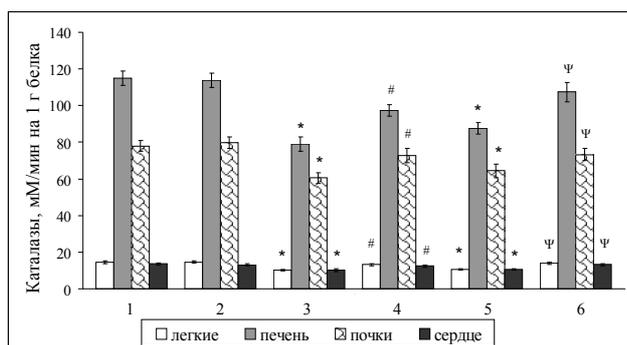


Рисунок 1 - Активность каталазы в гомогенатах тканей крыс при гипотермии и последующем их отогревании в условиях введения эпокрин ($x \pm S_x$).

По оси абсцисс – группы животных: 1 – контроль, 2 – животные, получавшие эпокрин, 3 – гипотермия, 4 – эпокрин + гипотермия, 5 – гипотермия/отогревание, 6 – эпокрин + гипотермия/отогревание.

Примечание:

* – данные достоверны по отношению к контрольной группе;

– данные достоверны по отношению к гипотермии;

Ψ – данные достоверны по отношению к группе гипотермия/отогревание.

рисунке 1. Относительно контроля происходило снижение активности каталазы при гипотермии: в легких – на 29,8% (p<0,05), в печени – на 31,4% (p<0,05), в почках – на 22,4% (p<0,05), в сердце – на 25,9% (p<0,05). Схожая картина в динамике данного параметра наблюдается и после отогревания, по отношению к контрольной группе: в легких – на 27,4% (p<0,05), в печени – на 23,8% (p<0,05), в почках – на 17,4% (p<0,05), в сердце – на 21,8% (p<0,05). В группе животных, получавших эритропоэтин и подвергавшихся только холодовому воздействию, активность фермента была несколько выше, чем в группе гипотермия: в легких – на 29,2% (p<0,05), в печени – на 23,3% (p<0,05), в почках – на 20,3% (p<0,05), в сердце – на 23,1% (p<0,05). Сохранилась более высокая активность каталазы и при отогревании: в легких – на 32,2% (p<0,05), в печени – на 22,6% (p<0,05), в почках – на 13,7% (p<0,05), в сердце – на 24,8% (p<0,05), в сравнении с группой гипотермия/отогревание. В то же время отсутствовали различия в активности данного фермента у животных, получавших эритропоэтин, в условиях температурного воздействия и его отсутствия.

Уровень α-токоферола отображен на рисунке 2. Охлаждение крыс привело к снижению данного параметра во всех исследуемых тканях: в легких – на 18,8% (p<0,05), в печени – на 9,0% (p<0,05), в почках – на 12,0% (p<0,05), в сердце – на 14,9% (p<0,05), по отношению к контролю. При отогревании животных наблюдаемого восстановления содержания α-токоферола не произошло, характеризуюсь также его снижением: в легких – на 13,8% (p<0,05), в печени – на 8,6% (p<0,05), в почках – на

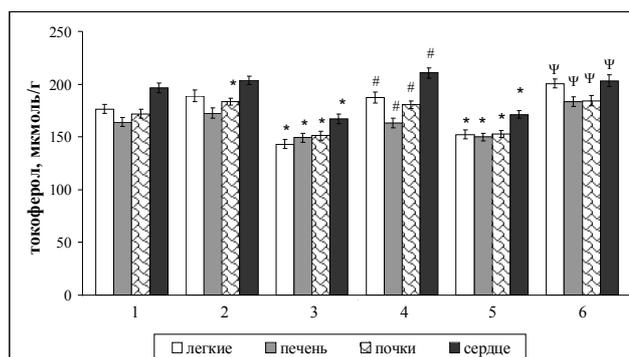


Рисунок 2 - Содержание б-токоферола в гомогенатах тканей крыс при гипотермии и последующем их отогревании в условиях введения эпокрин ($x \pm S_x$).

По оси абсцисс – группы животных: 1 – контроль, 2 – животные, получавшие эпокрин, 3 – гипотермия, 4 – эпокрин + гипотермия, 5 – гипотермия/отогревание, 6 – эпокрин + гипотермия/отогревание.

Примечание:

* – данные достоверны по отношению к контрольной группе;

– данные достоверны по отношению к гипотермии;

Ψ – данные достоверны по отношению к группе гипотермия/отогревание.

11,2% ($p < 0,05$), в сердце – на 12,7% ($p < 0,05$). Концентрация α -токоферола в тканях крыс, получавших эритропоэтин и подвергнутых температурному влиянию, была выше в экспериментальных группах.

Введение эпокрин животным, не подвергавшимся температурным воздействиям, привело к снижению уровня ДК (в легких – на 17,7% ($p < 0,05$), в печени – на 34,8% ($p < 0,05$)), увеличению б-токоферола в почках на 6,7% ($p < 0,05$), остальные параметры прооксидантно-антиоксидантного равновесия достоверно значимо не изменялись по отношению к контролю.

Для защиты от негативного действия прооксидантов организм синтезирует антиоксиданты, а также реализует многоуровневую защиту от окислителей [11]. В наших экспериментах гипотермия привела к снижению факторов антиоксидантной системы (каталазы, α -токоферола), что прослеживается и в период отогревания. Введение эпокрин способствовало улучшению данных параметров в условиях температурного воздействия. Известно, что лечение эритропоэтином и железом младенцев с низким весом приводит к увеличению содержания факторов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы), что связывают с повышением количества ретикулоцитов и стимуляции синтеза этих ферментов в молодых эритроцитах активными формами кислорода [20]. Инъекции данного биологически активного вещества уменьшают содержание малонового диальдегида, повышают активность супероксиддисмутазы при нефротоксичности, вызванной ванкомицином [17]. Эритропоэтин, влияя на активность NO-синтаз [15, 21], продукцию оксида азота [31, 23], и пероксинитрита [28, 3], может вносить существенный вклад в регуляцию прооксидантно-антиоксидантного баланса. Также показано тесное взаимодействие между активностью супероксиддисмутазы 3 типа и экспрессией гена эритропоэтина при реакции тканей на гипоксию [28].

Известны работы по изучению защитной роли эритропоэтина при различных клеточных повреждениях, в которых он ограничивает деструктивные изменения, вызванные фактором некроза опухоли и другими провоспалительными цитокинами в головном мозге, сердце, почках и других тканях [14]. Данный гликопротеин защищает клетку от апоптоза через активацию протеинкиназ. Он также блокирует разрушение геномного ДНК, в первую очередь, через активацию каспаз 9 типа, либо через активацию каспаз 1 и 3 типов [25]. В условиях ишемии/реперфузии сердца эритропоэтин уменьшает зону инфаркта, а при ишемической болезни

сердца он оказывает защитное действие на клетки эндотелия сосудов [22]. В других экспериментах применение этого биологически активного вещества непосредственно защищало клетки миокарда, повышая их пролиферацию, уменьшая их апоптоз во время ишемических или реперфузионных повреждений, тем самым улучшая функциональные возможности левого желудочка [25]. In vivo его введение защищает миокард и поддерживает его функцию во время ишемии/реперфузии, что связано с ингибированием клеточного апоптоза [24]. Очевидно, что эритропоэтин участвует в защитных механизмах регуляции клеточной целостности. Возможно, эти механизмы реализуются через воздействие на прооксидантно-антиоксидантный баланс.

Полученные данные показывают, что введение эпокрин обуславливает наименьший дисбаланс прооксидантно-антиоксидантного равновесия в периоде отогревания крыс.

Выводы

1. Эпокрин снижает содержание продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов, оснований Шиффа) в тканях (легкие, печень, почки, сердце), оказывает антиоксидантное действие, судя по уровню α -токоферола и активности каталазы при действии низкой температуры.

2. Введение эпокрин уменьшает нарушение прооксидантно-антиоксидантного равновесия у крыс в период отогревания, что проявляется в снижении активности процессов перекисного окисления липидов и повышением уровня антиоксидантной защиты организма в данный период.

3. Эпокрин обладает не только гемопоэтическими свойствами, но и оказывает антиоксидантное действие на ткани, что может быть использовано для коррекции окислительного стресса, вызванного действием низкой температуры среды и последующим значительным снижением температуры тела.

Литература

1. Глуткин С.В., Зинчук В.В., Глуткин А.В. Прооксидантно-антиоксидантное равновесие при холодом воздействии и последующем отогревании крыс в условиях коррекции L-аргинин-NO системы // Молекулярная медицина и биохимическая фармакология: Материалы Республиканской научной конференции / Под ред. П.С. Пронько, И.В. Зверинского – Гродно: 2007. – С. 43-48
2. Захаров Ю.М. Чувствительность клеток к кислороду и продукция эритропоэтина / Ю.М. Захаров // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2005. – № 9 (91). – С. 993 – 1004.
3. Захаров Ю.М. Неэритропоэтические функции эритропоэтина / Ю.М. Захаров // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2007. – № 6 (93). – С. 592- 607.
4. Иванов К.П. Физиологическая блокада механизмов холодной смерти. Возобновление физиологических функций при глубокой смертельно опасной гипотермии. / К.П. Иванов // Усп. физиол. наук. – 2007. – № 2 (38). – С. 63-74.

5. Козырева Т.В. Функциональные изменения при адаптации организма к холоду. / Т.В. Козырева [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2003. – № 2 (34). – С. 76-84.
6. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
7. Костюк В.А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов. / В.А. Костюк [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1984. – № 4. – С. 125 – 127.
8. Федоров Г.С. Механизмы угнетения физиологических функций при гипотермии и способ их стимуляции без отогревания тела. / Г.С. Федоров [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2006. – № 11 (92). – С. 1373-1381.
9. Черняускене Р.Ч. Одновременное флюорометрическое определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови. / Р.Ч. Черняускене [и др.] // Лаб. дело. – 1984. – № 6 – С. 362-365.
10. Шустанова Т.А. Свободнорадикальный механизм развития холодового стресса у крыс. / Т.А. Шустанова [и др.] // Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – № 1 (90). – С. 73-82.
11. Alayash A.I. First-generation blood substitutes: what have we learned? Biochemical and physiological perspectives / A.I. Alayash [et al.] // Expert Opin Biol Ther. – 2007. – Vol. 7. – P. 665-675.
12. Bahcekapili N. The relationship between erythropoietin pretreatment with blood-brain barrier and lipid peroxidation after ischemia/reperfusion in rats. / N. Bahcekapili [et al.] // Life Sci. – 2007. – № 14 (80). – P. 1245-1251.
13. Bailey D.M. Erythropoietin depletes iron stores: antioxidant neuroprotection for ischemic stroke? / D.M. Bailey [et al.] // Stroke. – 2006. – № 10 (37). – P. 2453.
14. Brines M. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. / M. Brines, A. Cerami // Kidney Int. – 2006. – № 2 (70). – P. 246-250.
15. Burger D. Erythropoietin protects cardiomyocytes from apoptosis via up-regulation of endothelial nitric oxide synthase. / D. Burger [et al.] // Cardiovasc Res. – 2006. – № 1 (72). – P. 51-59.
16. Calapai G. Erythropoietin protects against brain ischemic injury by inhibition of nitric oxide formation. / G. Calapai [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2000. – № 3 (401). – P. 349-356.
17. Cetin H. Novel evidence suggesting an anti-oxidant property for erythropoietin on vancomycin-induced nephrotoxicity in a rat model. / H. Cetin [et al.] // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2007. – № 11 (34) – P. 1181-1185.
18. Fantacci M. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia. / M. Fantacci [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2006. – № 46 (103). – P. 17531-17536.
19. Fletcher B.L. Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsomes. / B.L. Fletcher [et al.] // Analyt. Biochem. – 1973. – № 1 (52). – P. 1-9.
20. Friel J.K. Iron absorption and oxidant stress during erythropoietin therapy in very low birth weight premature infants: a cohort study / J.K. Friel [et al.] // BMC Pediatr. – 2005. – № 5. – P. 29.
21. Guneli E. Erythropoietin protects the intestine against ischemia/reperfusion injury in rats. / E. Guneli [et al.] // Mol Med. – 2007. – № 9-10 (13). – P. 509-517.
22. Koul D, Dhar S, Chen-Scarabelli C, Guglin M, Scarabelli TM. Erythropoietin: new horizon in cardiovascular medicine. / D. Koul [et al.] // Recent Patents Cardiovasc Drug Discov. – 2007. – № 1 (2). – P. 5-12.
23. Kumral A. Selective inhibition of nitric oxide in hypoxic-ischemic brain model in newborn rats: is it an explanation for the protective role of erythropoietin? / A. Kumral [et al.] // Biol Neonate. – 2004. – № 1 (85). – P. 51-54.
24. Lipsic E. Timing of erythropoietin treatment for cardioprotection in ischemia/reperfusion. / E. Lipsic [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. – 2004. – № 4 (44). – P. 473-479.
25. Maiese K. New Avenues of Exploration for Erythropoietin. / K. Maiese [et al.] // JAMA. – 2005. – № 1 (293). – P. 90-95.
26. Sayan H. Erythropoietin stimulates wound healing and angiogenesis in mice. / H. Sayan [et al.] // J Invest Surg. – 2006. – № 3 (19). – P. 163-173.
27. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis. / G.L. Semenza // Curr Opin Genet Dev. – 1998. – № 5 (8). – P. 588-594.
28. Suliman HB, Ali M, Piantadosi CA. Superoxide dismutase-3 promotes full expression of the EPO response to hypoxia. / H.B. Suliman [et al.] // Blood. – 2004. – № 1 (104). – P. 43-50.
29. Tascilar O. Protective effects of erythropoietin against acute lung injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis / O. Tascilar [et al.] // World J Gastroenterol. – 2007. – № 13 (46). – P. 6172-6182.
30. Tatal E. Influence of oxidative stress and inflammation on rHuEPO requirements of hemodialysis patients with CRP values «in normal range». / E. Tatal [et al.] // Transplant Proc. – 2007. – № 10 (39). – P. 3035-3040.
31. Urao N. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia. / Urao N. [et al.] // Circ Res. – 2006. – № 11 (98). P. 1405-1413.
32. Wang G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. / G.L. Wang [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA – 1995. – № 12 (92). – P. 5510-5514.
33. Zinchuk V.V. Prooxidant-antioxidant balance in rats under hypothermia combined with modified hemoglobin-oxygen affinity / V.V. Zinchuk [et al.] // Journal of Thermal Biology. – 2002. – № 27. – P. 345-352.

Поступила 10.06.08