

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ СПИННОГО МОЗГА

М.В. Осиков¹, А.М. Володченко^{1, 2}, Р.У. Гиниатуллин³

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,

²Областная клиническая больница № 3, г. Челябинск,

³Многопрофильный центр лазерной медицины, г. Челябинск

Цель работы – исследовать динамику этологического статуса и морфологических изменений в нейронах при экспериментальной ишемии спинного мозга в условиях применения ЭПО. **Организация и методы исследования.** Исследование выполнено на 54 белых нелинейных крысах. Ишемию спинного мозга моделировали путем тотальной интравазальной окклюзии брюшной аорты и ее ветвей. ЭПО вводили внутривентриально в дозе 5000 МЕ/кг массы тела трехкратно через 3, 24 и 48 часов от индукции ишемии поясничного отдела спинного мозга. Этологический статус животных исследовали по 6-балльной шкале по интегральному показателю поведенческих реакций (ИППР). Морфологическими методами оценивали в спинном мозге количество неизмененных нейронов, клеток с хроматолизом, клеток-теней, глиоцитов, кровеносных сосудов. **Результаты исследования.** Установлено, что при экспериментальной ишемии спинного мозга, индуцированной тотальной интравазальной окклюзией брюшной аорты и ее ветвей, наблюдается прогрессирующее от 3 к 14 суткам и частично восстанавливающееся к 30 суткам изменение этологического статуса животных в виде симметричной паралигии по периферическому типу, исчезновение тактильной чувствительности задних конечностей и поясничной области, недержания мочи и кала. Морфологические изменения поясничного отдела при спинальной ишемии включают прогрессирующее от 3 к 30 суткам увеличение количества нейронов с хроматолизом, клеток-теней, глиальных клеток, мелких кровеносных сосудов, количество интактных нейронов максимально снижается на 3 и 7 сутки и начинает восстанавливаться на 30 сутки. **Заключение.** Применение ЭПО в суммарной дозе 15000 МЕ/кг при экспериментальной ишемии спинного мозга приводит к частичному на 3 сутки и полному на 7–14–30 сутки наблюдения восстановлению поведенческой активности животных. В условиях применения ЭПО в спинном мозге наблюдается прогрессирующее от 3 к 30 суткам увеличение количества нормальных нейронов, глиальных клеток, мелких кровеносных сосудов, снижение представительства нейронов с хроматолизом, клеток-теней.

Ключевые слова: эритропоэтин, спинальный инсульт, нейроны, морфология, этологический статус.

Спинальный инсульт – это нарушение спинального кровообращения с повреждением спинного мозга и расстройством его функций вследствие затруднения или прекращения поступления крови. Сосудистые заболевания спинного мозга имеют частоту около 1 % от всех нарушений мозгового кровоснабжения, а соотношение частоты возникновения инсультов головного и спинного мозга 1:4. Инвалидизация при спинальном инсульте составляет до 30 % от всех случаев заболевания [4, 16]. В основе развития острой ишемии спинного мозга лежит редукция мозгового

кровотока, а степень повреждающего действия ишемии определяется, прежде всего, тяжестью и длительностью снижения кровоснабжения нервной ткани. Как известно, в течение нескольких часов после снижения кровотока центральная зона инфаркта окружена ишемизированной, но живой тканью – это зона пенумбры [18, 25, 29, 38, 42]. Рядом авторов показано, что развитие некроза в зоне пенумбры можно избежать с помощью реперфузии и применения нейропротекторных препаратов [1, 5, 22, 28, 30].

В последние годы большой интерес у спе-

циалистов различного профиля вызывают мультитропные негемопоэтические эффекты эритропоэтина (ЭПО). Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об эффектах ЭПО на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, нервной системы, аффективный статус, систему гемостаза, иммунный статус, репродуктивную систему и почки [3, 10, 12–14, 23, 24]. Ранее нами установлено позитивное влияние ЭПО на аффективный статус, психофизиологический статус, функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных хронической почечной недостаточностью, реализуемое за счет антианемического и дезинтоксикационного действия ЭПО [7–13]. Показано, что плейотропные эффекты ЭПО реализуются за счет наличия к нему специфических рецепторов на различных клетках, в том числе на нейронах [25]. Установлены нейропротекторные свойства эритропоэтина, связанные с блокадой апоптоза, антигипоксическим действием [19–21, 27, 31–34]. С учетом вышеизложенного, оценка эффективности применения ЭПО при ишемических повреждениях спинного мозга представляется перспективной и актуальной задачей для практической неврологии и клинической патофизиологии. **Цель работы** – исследовать влияние ЭПО на показатели этологического статуса и морфологические изменения в нейронах при экспериментальной ишемии спинного мозга.

Материалы и методы исследования.

Для реализации поставленной цели проведён эксперимент на 54 нелинейных половозрелых крысах разного пола массой 220–250 г. Животные находились в стандартных условиях вивария на типовом рационе в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSIN 123, 18 марта 1986 г.), включая приложение А от 15.06.2006, с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях от 22.09.2010 г. Оперативные вмешательства проводились в экспериментальной операционной с соблюдением правил асептики и антисептики под внутримышечным обезболиванием препаратом «Золетил-100» (Virbac «Sante Animale», Франция) в дозе 2 мг/кг массы.

Все животные были случайным образом

разделены на три группы. Группа 1 (n = 6) представлена интактными животными (контроль). Группа 2 (n = 24) – животные с ишемией спинного мозга. Ишемию спинного мозга моделировали путем тотальной интравазальной окклюзии брюшной аорты и ее ветвей по методике, предложенной Г.З. Суфиановой и соавт. [6]. Группа 3 (n = 24) – животные, которым на фоне ишемии спинного мозга внутрибрюшинно вводили рекомбинантный человеческий эритропоэтин («Эпокрин» (эпоэтин альфа), ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург) в дозе 5000 МЕ/кг массы тела животного через 3 часа, 24 часа и 48 часов от индукции ишемии спинного мозга, суммарная доза введенного ЭПО составила 15000 МЕ/кг. Второй группе животных вводили эквивалентное количество физиологического раствора. Схема введения ЭПО выбрана, исходя из метода лечения ишемии спинного мозга предложенного М. Голд [14]. Выведение животных из эксперимента осуществлялось путём внутрисердечного введения 3 мл 7,5%-ного раствора хлористого калия (ООО «Фармлэнд» Республика Беларусь).

Этологические и морфологические исследования во второй и третьей группах животных проводили на 3, 7, 14 и 30 сутки после индукции ишемии спинного мозга. Этологический статус животных исследовали по 6-бальной шкале с расчетом интегрального показателя поведенческих реакций (ИППР), который включал оценку двигательной активности передних и задних конечностей, реакции конечностей и хвоста на температурный раздражитель, сохранения рефлекса позы, имитации восстановления функции обеих конечностей [15]. После выведения животных из эксперимента извлекался спинной мозг, производилась его макроскопическая оценка, фрагменты окрашивались гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии, по методу Бильшовского – для выявления миелиновых волокон, по методу Ниссля – для верификации тигроидного вещества Ниссля, глиальных клеток. Микропрепараты исследовали на микроскопе «Leica DMRXA» (Германия). Морфометрическими методами с помощью компьютерной программы анализа цветового изображения «ДиаМорф Cito-W» (Россия) при увеличении микроскопа $\times 400$ в 10 случайно отобранных полях зрения на условной единице площади оценивали: количество неизменённых (нормальных) нейронов; количество

нейронов с хроматолизом; количество клеток-теней; количество глиоцитов; количество мелких кровеносных сосудов (капилляров, артериол). Полученные результаты обрабатывали с помощью лицензионного пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., USA). Статистическая значимость различий сравниваемых признаков в группах проводилась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У всех животных в постишемическом периоде отмечалась симметричная параплегия по периферическому типу, выявляемая сразу после выхода животных из наркоза. Регистрировалось исчезновение температурной чувствительности с задних конечностей и поясничной области. В динамике отмечалось развитие тазовых нарушений в виде недержания мочи и кала. Такая картина наблюдалась вплоть до 30 суток опыта. Динамика изменений ИППР при ишемии спинного мозга по сравнению с группой контроля представлена в табл. 1. Результаты исследования показали, что ИППР у крыс был значительно ниже на 3, 7, 14, 30 сутки эксперимента по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. В динамике наблюдений к 30 суткам после индукции ишемии спинного мозга определялось медленное восстановление поведенческих реакций. Так, на 30 сутки эксперимента ИППР статистически значимо превышал значение ИППР на 3 сутки, но не достигал значений в группе интактных животных.

Результаты морфометрической оценки гистологических препаратов поясничного утолщения спинного мозга при экспериментальной ишемии представлены в табл. 2. На 3 сутки ишемии спинного мозга отмечались выраженные изменения в передних рогах – хро-

толиз цитоплазмы, пикноз ядер, растворение глыбок базофильного вещества Ниссля в нейронах с превращением их в клетки-тени. Встречались также неизменные и гиперхромные нейроны. Отмечалась нейронофагия, перичеселлюлярный и периваскулярный отек в белом веществе. К 7 суткам в центральной зоне ишемического очага нарастали деструктивные изменения в нейронах. Количество нормальных нейронов к 7 суткам было снижено по сравнению с 3 сутками эксперимента, а количество нейронов с хроматолизом, клеток-теней, количество глиальных клеток увеличивалось. Представительство капилляров и артериол было низким, но статистически значимо возрастало по сравнению с 3 сутками эксперимента. Морфологические изменения в тканях спинного мозга на 14 сутки эксперимента были сходными с таковыми на 7 сутки. Отмечалась тенденция к росту количества нормальных нейронов, значимо увеличивалось количество капилляров и артериол относительно 3 и 7 суток наблюдения, однако представительство нейронов с хроматолизом, клеток-теней, количество глиальных клеток возрастало по сравнению с 3 и 7 сутками эксперимента. На 30 сутки ишемии спинного мозга увеличивалось количество интактных нейронов по сравнению с 7 сутками эксперимента. Количество глиальных клеток снижалось по сравнению с 14 сутками, но было больше, чем на 3 сутки ишемии спинного мозга. Представительство нейронов с хроматолизом, капилляров и артериол увеличивалось по сравнению с 3, 7 и 14 сутками, а количество клеток-теней возрастало по сравнению с 3 и 7 сутками.

В условиях экспериментального моделирования ишемии спинного мозга окклюзия брюшной аорты ниже почечных артерий приводит к редукции кровотока в сегментарных артериях

Таблица 1

Table 1

Интегральный показатель поведенческих реакций при экспериментальной ишемии спинного мозга ($M \pm m$, баллы)

Integral indicator of behavioral responses at experimental spinal cord ischemia ($M \pm m$, points)

Группа 1. Интактный контроль Group 1. Intact control	Группа 2. Ишемия СМ Group 2. Spinal cord ischemia			
	3 сутки Day 3	7 сутки Day 7	14 сутки Day 14	30 сутки Day 30
5,9 ± 0,3	0,9 ± 0,4*	1,5 ± 0,6*	2,6 ± 0,7*	2,9 ± 0,5*,**

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с группой 1; ** – при сравнении с 3 сутками в группе 2.

Note. * – $p < 0.05$ in comparison with the group 1; ** – in comparison with day 3 in the group 2.

Таблица 2

Table 2

Морфометрические показатели при экспериментальной ишемии спинного мозга
(M ± m, количество / у. е. площади)
Morphometric indicators at experimental spinal cord ischemia (M ± m, number / unit area)

Показатель Indicator	Группа 2. Ишемия СМ Group 2. Spinal cord ischemia			
	3 сутки Day 3	7 сутки Day 7	14 сутки Day 14	30 сутки Day 30
Количество нормальных нейронов Number of normal neurons	30,2 ± 2,1	24,3 ± 1,1*	27,8 ± 1,3	29,9 ± 2,5**
Число нейронов с хроматолизом Number of chromatolytic neurons	29,3 ± 0,6	36,4 ± 0,9*	43,6 ± 2,1*,**	53,8 ± 1,2*,**,#
Число клеток-теней Number of ghost cells	36,2 ± 2,3	58,1 ± 2,5*	63,8 ± 2,8*,**	67,9 ± 2,2*,**
Количество глиальных клеток Number of glial cells	92,3 ± 1,9	115,5 ± 2,1*	123,4 ± 2,2*,**	112,2 ± 1,9*,#
Количество кровеносных сосудов Number of blood vessels	4,3 ± 0,2	6,2 ± 0,4*	8,1 ± 0,7*,**	10,2 ± 0,6*,**,#

Примечание. * – p < 0,05 при сравнении с 3 сутками; ** – с 7 сутками; # – с 14 сутками эксперимента.

Note. * – p < 0.05 in comparison with day 3; ** – with day 7; # – with day 14 of the experiment.

спинного мозга. Известно, что снижение объемного кровотока ниже 20 мл/100 г ткани/мин является критическим для функционирования спинальных нейронов [25, 26, 28, 32, 40]. При этом уровне кровотока отмечается дестабилизация клеточных мембран, дисфункция мембранных каналов активного ионного транспорта, избыточное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров. Запускаются этапы глутамат-кальциевого каскада, в результате которого происходят необратимые изменения в нейронах, приводящие к их повреждению и гибели. Морфологическим эквивалентом описанных изменений является развитие инфаркта спинного мозга. Это подтверждается полученными нами морфологическими данными: появлением нейронов с хроматолизом, клеток теней, увеличением количества глиальных клеток, снижением количества мелких кровеносных сосудов. Это свидетельствовало о том, что на фоне отсутствия какой-либо терапии происходило расширение зоны инфарктного ядра и сужение зоны ишемической полутени – пенумбры. По всей видимости, структурно неизмененные, но с признаками дисфункции нейроны в зоне пенумбры подвергаются апоптозу. Это подтверждается другими исследованиями, когда при фокальной ишемии мозга большинство апоптотических клеток определялись вдоль внутренней границы ишемического ядра, что, воз-

можно, отражает роль апоптоза клеток в расширении зоны инфаркта [17–19, 24, 26, 27, 29]. Кроме этого, в препаратах спинного мозга нами отмечено более чем двукратное увеличение капиллярной сети к 30 суткам эксперимента. Полагаем, что пролиферация клеток сосудов, формирование нового сосудистого русла связаны с усилением синтеза факторов роста в условиях циркуляторной гипоксии, в том числе фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [2].

Из-за значительных повреждений нейронов в зоне инфаркта ограничивается либо полностью блокируется передача нервного импульса, что проявляется изменением этологического статуса животных: развитием нижней параплегии, тазовыми и чувствительными расстройствами ниже уровня ишемии спинного мозга. Частичное восстановление этологического статуса животных к 30 суткам эксперимента может быть обусловлено восстановлением нейронов после улучшения их кровоснабжения в зоне ишемического повреждения.

На следующем этапе работы оценивали влияние парентерального введения ЭПО на этологический статус и морфологические показатели спинного мозга при экспериментальной спинальной ишемии. После трехкратного введения ЭПО в течение 48 часов от индукции ишемии спинного мозга нами за-

Влияние ЭПО на интегральный показатель поведенческих реакций у крыс (M ± m, баллы)
EPO effects on the integral indicator of behavioral responses in rats (M ± m, points)

Группа 1. Интakтный контроль Group 1. Intact control	Группа 2. Ишемия СМ Group 2. Spinal cord ischemia				Группа 3. Ишемия СМ +ЭПО Group 3. Spinal cord ischemia + EPO			
	3 сутки Day 3	7 сутки Day 7	14 сутки Day 14	30 сутки Day 30	3 сутки Day 3	7 сутки Day 7	14 сутки Day 14	30 сутки Day 30
5,9 ± 0,3	0,9 ± 0,4*	1,5 ± 0,6*	2,6 ± 0,7*	2,9 ± 0,5**	5,2 ± 0,4*#	5,5 ± 0,5#	5,7 ± 0,4#	5,8 ± 0,3#

Примечание * – p < 0,05 при сравнении с группой 1; # – при сравнении с группой 2.
Note. * – p < 0.05 in comparison with group 1; # – in comparison with group 2.

фиксированы изменения поведенческой активности животных, представленные в табл. 3. У животных с ишемией спинного мозга в условиях применения ЭПО на 3, 7, 14 и 30 сутки наблюдения отмечалось более раннее по сравнению с группой животных с ишемией спинного мозга восстановление интегрального показателя поведенческих реакций. Статистически значимые отличия с группой интактных животных зафиксированы только на 3 сутки наблюдения. Все животные, начиная с 3 суток после индукции ишемии спинного мозга, активно передвигались по клетке, обращались к пище и воде.

При исследовании гистологических препаратов спинного мозга на 3 и 7 сутки ишемии спинного мозга в условиях применения ЭПО отмечалась хорошая сохранность нейронов, среди которых встречались отдельные гиперхромные клетки и лишь единичные нейроны имели признаки набухания и сморщивания. На более поздних сроках наблюдения (14 и 30 сутки ишемии спинного мозга) в гистологической картине отмечалось отсутствие глиосоединительных рубцов, что свидетельствовало о слабо выраженных ишемических повреждениях, без формирования зоны некроза в тканях спинного мозга. Клеточные элементы спинного мозга выглядели сохранными, а со стороны микроциркуляторного русла отмечалась выраженная пролиферативная реакция. Все эти изменения в гистологической картине нашли отражение и при морфометрическом исследовании препаратов, результаты которого представлены в табл. 4.

Установлено, что в условиях применения

ЭПО, при экспериментальной ишемии спинного мозга, на 3 сутки количество нормальных нейронов в спинном мозге было выше более чем в два раза по сравнению с группой животных с ишемией спинного мозга, количество нейронов с хроматолизом, а также клеток-теней статистически значимо снижалось, а количество глиальных клеток и кровеносных сосудов – увеличивалось. На 7 сутки наблюдения представительство интактных нейронов, глиоцитов, кровеносных сосудов возрастало, а число нейронов с хроматолизом, клеток-теней снижалось при сравнении с группой животных с ишемией спинного мозга, а также относительно 3 суток наблюдения. Морфометрическая картина на 14 сутки ишемии спинного мозга характеризовалась увеличением количества нормальных нейронов и глиальных клеток, снижением представительства нейронов с хроматолизом по сравнению с группой животных с ишемией спинного мозга, а также при сравнении с показателями на 3 сутки наблюдения; количество клеток-теней снижалось, а содержание мелких кровеносных сосудов увеличивалось по сравнению с группой животных с ишемией спинного мозга, а также при сравнении с показателями на 3 сутки и 7 сутки наблюдения.

На 30 сутки ишемии спинного мозга эффект ЭПО проявился в увеличении количества интактных нейронов, мелких кровеносных сосудов при сравнении со второй группой животных, а также относительно 3 и 7 суток наблюдения, представительство нейронов с хроматолизом, клеток-теней снижалось при сравнении со второй группой животных, 3, 7

Таблица 4

Table 4

Влияние ЭПО на морфометрические показатели при экспериментальной ишемии спинного мозга
(M ± m, количество / у. е. площади)

EPO effects on morphometric indicators at experimental spinal cord ischemia (M ± m, number / unit area)

Показатель Indicator	Группа 2. Ишемия СМ Group 2. Spinal cord ischemia				Группа 3. Ишемия СМ + ЭПО Group 3. Spinal cord ischemia + EPO			
	3 сутки Day 3	7 сутки Day 7	14 сутки Day 14	30 сутки Day 30	3 сутки Day 3	7 сутки Day 7	14 сутки Day 14	30 сутки Day 30
Количество нормальных нейронов Number of normal neurons	30,2 ± 2,1	24,3 ± 1,1	27,8 ± 1,3	29,9 ± 2,5	69,3 ± 3,1 #	81,1 ± 2,8 *,#	87,7 ± 2,5 *,**,#	90,8 ± 3,5 *,**,#
Число нейронов с хроматолизом Number of chromatolytic neurons	29,3 ± 0,6	36,4 ± 0,9	43,6 ± 2,1	53,8 ± 1,2	25,2 ± 0,4 #	20,1 ± 0,8 *,#	17,1 ± 0,5 *,#	12,2 ± 0,3 *,**,**,#
Число клеток-теней Number of ghost cells	36,2 ± 2,3	58,1 ± 2,5	63,8 ± 2,8	67,9 ± 2,2	15,2 ± 0,3 #	10,1 ± 0,2 *,#	8,3 ± 0,4 *,**,#	3,8 ± 0,5 *,**,**,#
Количество глиальных клеток Number of glial cells	92,3 ± 1,9	115,5 ± 2,1	123,4 ± 2,2	112,2 ± 1,9	124,7 ± 2,2 #	135,8 ± 3,2 *,#	143,9 ± 3,1 *,**,#	156,8 ± 3,4 *,**,**,#
Количество кровеносных сосудов Number of blood vessels	4,3 ± 0,2	6,2 ± 0,4	8,1 ± 0,7	10,2 ± 0,6	7,9 ± 0,1 #	11,9 ± 0,2 *,#	16,8 ± 0,5 *,**,#	17,3 ± 0,3 *,**,#

Примечание. # – p < 0,05 при сравнении с группой 2; * – с 3 сутками в группе 3; ** – с 7 сутками в группе 3; *** – с 14 сутками в группе 3.

Note. # – p < 0.05 in comparison with group 2; * – with day 3 in the group 3; ** – with day 7 in the group 3; *** – with day 14 in the group 3.

и 14 сутками наблюдения, а количество глиальных клеток статистически значимо увеличивалось при сравнении со второй группой животных, а также относительно 3, 7, 14 суток наблюдения. Итак, в условиях применения ЭПО при ишемии спинного мозга к 30 суткам наблюдения количество нормальных нейронов в среднем в 3 раза превосходило аналогичный показатель у животных при ишемии спинного мозга, количество клеток-теней уменьшилось в среднем в 16 раз, количество нейронов с хроматолизом уменьшилось в среднем в 4 раза, а количество мелких кровеносных сосудов увеличилось в среднем на 70 %.

Зафиксированное нами в экспериментальных условиях *in vivo* повышение под влияни-

ем ЭПО резистентности нейронов спинного мозга к ишемическому повреждению может быть обусловлено несколькими механизмами [19, 22, 33, 35–37, 39, 41, 43, 44]. Во-первых, показано, что ЭПО способен проникать через гематоэнцефалический барьер, взаимодействовать со специфическими рецепторами на поверхности нейронов и глиальных клеток, улучшать жизнеспособность поврежденных нейронов через активацию кальциевых каналов, синтез и высвобождение нейромедиаторов, антагонистические взаимосвязи с глутаматом. Во-вторых, ЭПО увеличивает в нейронах активность антиоксидантных ферментов, тормозит NO-зависимые свободнорадикальные процессы. В-третьих, через взаимодействие с рецепторами на эндотелиоцитах цереб-

ральных капилляров ЭПО стимулирует их митоз и активирует неоангиогенез. В-четвертых, ЭПО способен стимулировать созревание и дифференцировку олигодендроглии и пролиферацию астроцитов, а также оказывать антиапоптотический эффект на клетки микроглии. Показано, что высвобождение ЭПО из астроцитов является одним из механизмов, защищающих мозг от апоптоза, индуцированного гипоксией.

Выводы

1. При экспериментальной ишемии спинного мозга, индуцированной тотальной интравазальной окклюзией брюшной аорты и ее ветвей, наблюдается прогрессирующее от 3 к 14 суткам и частично восстанавливающееся к 30 суткам изменение этологического статуса животных в виде симметричной параплегии по периферическому типу, исчезновение тактильной чувствительности задних конечностей и поясничной области, недержания мочи и кала. Морфологические изменения поясничного отдела при спинальной ишемии включают прогрессирующее от 3 к 30 суткам увеличение количества нейронов с хроматолизом, клеток-теней, глиальных клеток, мелких кровеносных сосудов, количество интактных нейронов максимально снижается на 3 и 7 сутки и начинает восстанавливаться на 30 сутки.

2. Применение ЭПО в суммарной дозе 15000 МЕ/кг при экспериментальной ишемии спинного мозга приводит к частичному на 3 сутки и полному на 7–14–30 сутки наблюдения восстановлению поведенческой активности животных. В условиях применения ЭПО в спинном мозге наблюдается прогрессирующее от 3 к 30 суткам наблюдения увеличение количества нормальных нейронов, глиальных клеток, мелких кровеносных сосудов, снижение представительства нейронов с хроматолизом, клеток-теней.

Литература

1. Виленский, Б.С. *Инсульт: профилактика, диагностика, лечение* / Б.С. Виленский. – СПб.: Фолиант, 2002. – 398 с.
2. Влияние гипоксии и ростковых факторов на ангиогенную активность мультипатентных мезенхимальных стромальных клеток / М.И. Ездакова, Е.Р. Андреева, Т.С. Гурьева и др. // *Авиакосмич. и экологич. медицина*. – 2015. – Т. 49, № 5. – С. 29–35.
3. Захаров, Ю.М. *Неэритропоэтические функции эритропоэтина* / Ю.М. Захаров // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. – 2007. – Т. 93, № 6. – С. 592–608.
4. *Неврология: нац. рук.* / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1040 с.
5. *Новые возможности нейропротекции при ишемическом инсульте* / Д.В. Сергеев, М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова и др. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2011. – № 4. – С. 56–63.
6. *Новая малоинвазивная модель ишемии спинного мозга у крыс* / Г.З. Суфианова, Л.А. Усов, А.А. Суфианов и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2002. – Т. 133, № 1. – С. 116–120.
7. Осиков, М.В. *Патофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе* / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»*. – 2010. – № 19 (195). – С. 110–116.
8. Осиков, М.В. *Эфферентные и антиоксидантные свойства эритропоэтина при хронической почечной недостаточности* / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, Ю.И. Агеев // *Эфферентная терапия*. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 7–13.
9. Осиков, М.В. *К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе* // *Фундам. исследования*. – 2012. – № 7-1. – С. 140–145.
10. Осиков, М.В. *Дифференциация роли эритропоэтина и процедуры гемодиализа в коррекции аффективных расстройств у больных хронической почечной недостаточностью* / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, А.А. Федосов // *Фундам. исследования*. – 2013. – № 3-1. – С. 138–142.
11. Осиков, М.В. *Влияние эритропоэтина на процессы свободно-радикального окисления и экспрессию гликопротеинов в тромбоцитах при хронической почечной недостаточности* / М.В. Осиков // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2014. – Т. 157, № 1. – С. 30–33.
12. Осиков, М.В. *Влияние эритропоэтина на апоптоз лимфоцитов при экспериментальной хронической почечной недостаточности* / М.В. Осиков, Л.Ф. Телешева, Ю.И. Агеев //

Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2015. – № 3. – С. 326–329.

13. Осиков, М.В. Антиоксидантный эффект эритропоэтина при экспериментальной хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Л.Ф. Телешева, Ю.И. Агеев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2015. – Т. 160, № 8. – С. 162–165.

14. Пат. РФ 2341284, МКП А 61 К 38/18, А 61 Р 9/10 Применение эритропоэтина в восстановлении после инсульта / М. Голд и др.; заявитель и патентообладатель «Янсен Фармацевтика Н.В.» – № 2005130023/14; заявл. 26.03.2004; опубли. 20.12.2008.

15. Пашин, С.С. Морфофункциональные изменения в спинном мозге крыс поле фокального флеботромбоза / С.С. Пашин, И.В. Викторов // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 1. – С. 35–38.

16. Спинальная ангионеврология: рук. для врачей / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец, Т.П. Туссен. – СПб.; М.: МЕДпресс информ, 2003. – 608 с.

17. Apoptosis and necrosis after reversible focal ischemia: an in situ DNA fragmentation analysis / C. Charriaut-Marlangue, I. Margail, A. Represa et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1996. – Vol. 16 (2). – P. 186–94.

18. Astrup, J. Thresholds in cerebral ischemia the ischemic penumbra. / J. Astrup, B.K. Siesjo, L. Symon // *Stroke.* – 1981. – Vol. 12. – P. 723–725.

19. Byts, N. Erythropoietin: a multimodal neuroprotective agent / N. Byts, A.L. Sirén // *Exp. Transl. Stroke. Med.* – 2009. – Vol. 1. – 4 p.

20. Early endonuclease activation following reversible focal ischemia in the rat brain / C. Charriaut-Marlangue, I. Margail, M. Plotkine, Y. Ben-Ari // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1995. – Vol. 15 (3). – P. 385–388.

21. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury / M. Celik, N. Gokmen, S. Erbayraktar et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 2258–2263.

22. Erythropoietin improves histological and functional outcomes after traumatic brain injury in mice in the absence of the neural erythropoietin receptor / Y. Xiong, A. Mahmood, C. Qu et al. // *J. Neurotrauma.* – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 205–215.

23. Erythropoietin prevent neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress / A.L. Siren, M. Fratelli, M. Brines et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 4044–4049.

24. Fisher, M. *Ballierie's clinical neurology, cerebrovascular disease* (Hachinski V. ed.) / M. Fisher, K. Takano. – London, 1995. – P. 279–296.

25. Hossmann, K.A. Disturbances of cerebral protein synthesis and ischemic cell death / K.A. Hossmann // *Prog Brain Res.* – 1993. – Vol. 96. – P. 161–177.

26. Hossmann, K.A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia / K.A. Hossmann // *Ann Neurol.* – 1994. – Vol. 36. – P. 557–565.

27. Induction of DNA fragmentation after 10 to 120 minutes of focal cerebral ischemia in rats / Y. Li, M. Chopp, N. Jiang et al. // *Stroke.* – 1995. – Vol. 26(7). – P. 1252–1257.

28. Jacewicz, M. Selective gene expression in focal cerebral ischemia / M. Jacewicz, M. Kiessling, W.A. Pulsinelli // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1986 Jun. – Vol. 6 (3). – P. 263–272.

29. Kim, Y.J. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain / Y.J. Kim, Y.W. Jung // *Anat. Cell. Biol.* – 2010. – Vol. 43, № 2. – P. 140–149.

30. Lawler, P.R. Correcting Anemia in Heart Failure: The Efficacy and Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents / P.R. Lawler, K.B. Filion, M.J. Eisenberg // *J. Card. Fail.* – 2010. – Vol. 16. – P. 649–658.

31. Linnik, M.D. Evidence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia in rats / M.D. Linnik, R.H. Zobrist, M.D. Hatfield // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24(12). – P. 2002–2008.

32. Mies, G. Ischemic thresholds of cerebral protein synthesis and energy state following middle cerebral artery occlusion in rat / G. Mies, S. Ishimaru, Y. Xie et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1991 Sep. – Vol. 11(5). – P. 753–761.

33. Milano, M. Erythropoietin and neuroprotection: a therapeutic perspective / M. Milano, R. Collomp // *J. Oncol. Pharm. Pract.* – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 145–149.

34. Mechanisms of neuronal cell death / R. Sadoul, M. Dubois-Dauphin, P.A. Fernandez et al. // *Adv Neurol.* – 1996. – Vol. 71. – P. 419–423.

35. Neuroprotection and angiogenesis: dual role of erythropoietin in brain ischemia / H.H. Marti, M. Bernaudin, E. Petit et al. // *News Physiol. Sci.* – 2000. – Vol. 15. – P. 225–229.

36. Neuroprotective erythropoietin attenuates microglial activation, including morphological changes, phagocytosis, and cytokine production /

T. Tamura, M. Aoyama, S. Ukai et al. // *Brain Res.* – 2017 – Feb 28. pii: S0006-8993(17)30093-8. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.02.023

37. Morishita, E. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death / E. Morishita, S. Masuda, M. Nagao et al. // *Neuroscience.* – 1997. – Vol. 76. – P. 105–116.

38. Paciaroni, M The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities / M. Paciaroni, V. Caso, G. Agnelli // *Eur. Neur.* – 2009. – Vol. 61. – P. 321–230.

39. Santhanam, A.V. Erythropoietin and cerebral vascular protection: role of nitric oxide / A.V. Santhanam, Z.S. Katusic // *Acta Pharmacol Sin.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1389–1394.

40. Siesjö, B.K. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis / B.K. Siesjö, F. Beng

tsson // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1989. – Vol. 9(2). – P. 127–140.

41. Therapeutic effect of erythropoietin in patients with traumatic brain injury: a meta-analysis of randomized controlled trials / W.C. Liu, L. Wen, T. Xie et al. // *J Neurosurg.* – 2016. – Jul 1. – P. 1–8.

42. The ischemic penumbra / G.A. Donnan, J.C. Baron, S.M. Davis, F.R. Sharp (eds.) // NY: Informa Healthcare. – 2007.

43. TNF receptor I sensitizes neurons to erythropoietin- and VEGF-mediated neuroprotection after ischemic and excitotoxic injury / E. Taoufik, E. Petit, D. Divoux et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. – Vol. 105 (16). – P. 6185–6190.

44. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats / L. Wang, Z. Zhang, Y. Wang et al. // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 1732–1737.

Осиков Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, prof.osikov@yandex.ru.

Володченко Алексей Михайлович, старший лаборант кафедры патологической физиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; заведующий отделением нейрохирургии № 2, Областная клиническая больница № 3, г. Челябинск, volodchenko174@yandex.ru.

Гиниатуллин Равиль Усманович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе, Многопрофильный центр лазерной медицины, г. Челябинск, http://chgilh74.ru/.

Поступила в редакцию 22 февраля 2017 г.

DOI: 10.14529/hsm170204

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF ERYTHROPOIETIN AT EXPERIMENTAL SPINAL CORD ISCHEMIA

M.V. Osikov¹, prof.osikov@yandex.ru,
A.M. Volodchenko^{1,2}, volodchenko174@yandex.ru,
R.U. Giniatullin³, http://chgilh74.ru/

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation,

²Regional Clinical Hospital № 3, Chelyabinsk, Russian Federation,

³Multidisciplinary Center for Laser Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. To study dynamics of the ethological status and morphological changes in neurons at experimental spinal cord ischemia influenced by erythropoietin (EPO) administration. **Materials and Methods.** The research was conducted on 54 outbred white rats. Spinal cord ischemia was modeled via total intravasal occlusion of abdominal aorta and its branches. EPO was administered

intraperitoneally at a dose of 5000 IU per kg of body weight three times in 3, 24 and 48 hours after induction of lumbar spinal cord ischemia. The ethological status in animals was assessed using the 6-point scale based on the integral indicator of behavioral responses (IIBR). Morphological methods were used to estimate numbers of unchanged neurons, chromatolytic cells, ghost cells, glial cells, and blood vessels in the spinal cord. **Results.** Experimental spinal cord ischemia induced by total intravasal occlusion of the abdominal aorta and its branches was followed by progressive (from day 3 to day 14) and partially recovering (by day 30) changes in the ethological status manifested by symmetric peripheral paraplegia, apselaphesia of the hind limbs and lumbar spine, fecal and urinary incontinence. Morphological changes of the lumbar spine at spinal ischemia included progressive (from day 3 to day 30) increase in numbers of chromatolytic neurons, ghost cells, glial cells, and small blood vessels; the number of intact neurons was maximally decreased on days 3 and 7 and started recovering on day 30. **Conclusion.** EPO administration at a total dose of 15000 IU/kg at experimental spinal cord ischemia results in a partial (on day 3) and complete (on days 7-14-30) recovery of animals' behavioral activity. After EPO has been administered, numbers of normal neurons, glial cells, and small blood vessels in the spinal cord are progressively increasing from day 3 do day 30 of observation while the percentage of chromatolytic neurons and ghost cells is progressively decreasing.

Keywords: erythropoietin, spinal stroke, neurons, morphology, ethological status.

References

1. Vilenskiy B.S. *Insul't: profilaktika, diagnostika, lechenie* [Stroke. Prevention, Diagnosis, Treatment]. St. Petersburg, Folio Publ., 2002. 398 p.
2. Ezdakova M.I., Andreeva E.R., Gur'eva T.S., Dadasheva O.A., Orlova V.S., Buravkova L.B. [Influence of Hypoxia and Growth Factors on the Angiogenic Activity of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina* [Aerospace and Ecological Medicine], 2015, vol. 49, no. 5, pp. 29–35. (in Russ.)
3. Zakharov Yu.M. [Non-Erythropoietic Functions of Erythropoietin]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova* [Russian Physiological Journal Named After I.M. Sechenov], 2007, vol. 93, no. 6, pp. 592–608. (in Russ.)
4. Guseva E.I., Konovalova A.N., Skvortsovoy V.I., Gekht A.B. *Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. The National Leadership]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012. 1040 p.
5. Sergeev D.V., Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A., Sergeeva A.N., Okhtova F.R. [New Possibilities of Neuroprotection in Ischemic Stroke]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics], 2011, no. 4, pp. 56–63. (in Russ.)
6. Sufianova G.Z., Usov L.A., Sufianov A.A. [A New Minimally Invasive Model of Spinal Cord Ischemia in Rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology of Medicine], 2002, vol. 133, no. 1, pp. 116–120. (in Russ.) DOI: 10.1023/A:1015181116808
7. Osikov M.V., Akhmatov K.V., Krivokhizhina L.V. [Pathophysiological Analysis of the Effect of Erythropoietin on Psychological Status in Patients with Chronic Renal Failure who are on Hemodialysis]. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Education, Healthcare Service, Physical Education*, 2010, no. 19 (195), pp. 110–116. (in Russ.)
8. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Ageev Yu.I. [Efferent and Antioxidant Properties of Erythropoietin in Chronic Renal Failure]. *Efferentnaya terapiya* [Efferent Therapy], 2011, vol. 17, no. 4, pp. 7–13. (in Russ.)
9. Osikov M.V. [On the Mechanism of the Influence of Erythropoietin on the Affective Status in Patients with Chronic Renal Failure who are on Hemodialysis]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2012, no. 7–1, pp. 140–145. (in Russ.)
10. Osikov M.V., Akhmatov K.V., Fedosov A.A. [Differentiation of the Role of Erythropoietin and the Procedure of Hemodialysis in the Correction of Affective Disorders in Patients with Chronic Renal Failure]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2013, no. 3–1, pp. 138–142. (in Russ.)
11. Osikov M.V. [Effect of Erythropoietin on the Processes of Free Radical Oxidation and Expression of Glycoproteins in Platelets in Chronic Renal Failure]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2014, vol. 157, no. 1, pp. 30–33. (in Russ.) DOI: 10.1007/s10517-014-2483-3

12. Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageev Yu.I. [Influence of Erythropoietin on Apoptosis of Lymphocytes in Experimental Chronic Renal Failure]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2015, no. 3, pp. 326–329. (in Russ.)
13. Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageev Yu.I. [Antioxidant Effect of Erythropoietin in Experimental Chronic Renal Failure]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2015, vol. 160, no. 8, pp. 162–165. (in Russ.)
14. Gold M. *Primenenie eritropoetina v vosstanovlenii posle insulta* [Use of Erythropoietin in Recovery After a Stroke]. Patent RF, no. 2341284, 2008.
15. Pashin S.S., Viktorov I.V. [Morphofunctional Changes in the Spinal Cord of Rats in the Field of Focal Phlebothrombosis]. *Morfologiya* [Morphology], 2008, vol. 133, no. 1, pp. 35–38. (in Russ.)
16. Skoromets A.A., Skoromets A.P., Skoromets T.A., Tissen T.P. *Spinal'naya angionevrologiya. Rukovodstvo dlya vrachev* [Spinal Angioneurology. Manual for Doctors]. Moscow, MEDPRESS INFORM Publ., 2003. 608 p.
17. Charriaut-Marlangue C., Margail I., Represa A. Apoptosis and Necrosis After Reversible Focal Ischemia. An in Situ DNA Fragmentation Analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1996, vol. 16(2), pp. 186–194. DOI: 10.1097/00004647-199603000-00002
18. Astrup J., Siesjo B.K., Symon L. Thresholds in Cerebral Ischemia the Ischemic Penumbra. *Stroke*, 1981, vol. 12, pp. 723–725. DOI: 10.1161/01.STR.12.6.723
19. Byts N., Sirén A.L. Erythropoietin. A Multimodal Neuroprotective Agent. *Exp. Transl. Stroke Med.*, 2009, vol. 1, 4 p.
20. Charriaut-Marlangue C., Margail I., Plotkine M., Ben-Ari Y. Early Endonuclease Activation Following Reversible Focal Ischemia in the Rat Brain. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1995, vol. 15(3), pp. 385–388. DOI: 10.1038/jcbfm.1995.48
21. Celik M., Gokmen N., Erbayraktar S. Erythropoietin Prevents Motor Neuron Apoptosis and Neurologic Disability in Experimental Spinal Cord Ischemic Injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, vol. 99, pp. 2258–2263. DOI: 10.1073/pnas.042693799
22. Xiong Y., Mahmood A., Qu C. Erythropoietin Improves Histological and Functional Outcomes After Traumatic Brain Injury in Mice in the Absence of the Neural Erythropoietin Receptor. *J. Neurotrauma*, 2010, vol. 27, no. 1, pp. 205–215. DOI: 10.1089/neu.2009.1001
23. Siren A.L., Fratelli M., Brines M. Erythropoietin Prevent Neuronal Apoptosis After Cerebral Ischemia and Metabolic Stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, vol. 98, pp. 4044–4049. DOI: 10.1073/pnas.051606598
24. Fisher M., Takano K., Hachinski V. *Ballierie's Clinical Neurology, Cerebrovascular Disease*. London, 1995, pp. 279–296.
25. Hossmann K.A. Disturbances of Cerebral Protein Synthesis and Ischemic Cell Death. *Prog Brain Res.*, 1993, vol. 96, pp. 161–177. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)63265-3
26. Hossmann K.A. Viability Thresholds and the Penumbra of Focal Ischemia. *Ann Neurol.*, 1994, vol. 36, pp. 557–565. DOI: 10.1002/ana.410360404
27. Li Y., Chopp M., Jiang N. Induction of DNA Fragmentation after 10 to 120 Minutes of Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Stroke*, 1995, vol. 26(7), pp. 1252–1257. DOI: 10.1161/01.STR.26.7.1252
28. Jacewicz M., Kiessling M., Pulsinelli W.A. Selective Gene Expression in Focal Cerebral Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1986, vol. 6(3), pp. 263–272. DOI: 10.1038/jcbfm.1986.48
29. Kim Y.J., Jung Y.W. Systemic Injection of Recombinant Human Erythropoietin after Focal Cerebral Ischemia Enhances Oligodendroglial and Endothelial Progenitor Cells in Rat Brain. *Anat. Cell Biol.*, 2010, vol. 43, no. 2, pp. 140–149. DOI: 10.5115/acb.2010.43.2.140
30. Lawler P.R., Filion K.B., Eisenberg M.J. Correcting Anemia in Heart Failure. The Efficacy and Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J. Card. Fail.*, 2010, vol. 16, pp. 649–658. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.03.013
31. Linnik M.D., Zobrist R.H., Hatfield M.D. Evidence Supporting a Role for Programmed Cell Death in Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Stroke*, 1993, vol. 24 (12), pp. 2002–2008. DOI: 10.1161/01.STR.24.12.2002
32. Mies G., Ishimaru S., Xie Y. Ischemic Thresholds of Cerebral Protein Synthesis and Energy State Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Rat. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1991, vol. 11 (5), pp. 753–761. DOI: 10.1038/jcbfm.1991.132

33. Milano M., Collomp R. Erythropoietin and Neuroprotection. A Therapeutic Perspective. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2005, vol. 11, no. 4, pp. 145–149. DOI: 10.1191/1078155205jp162oa
34. Sadoul R., Dubois–Dauphin M., Fernandez P.A. Mechanisms of Neuronal Cell Death. *Adv Neurol.*, 1996, vol. 71, pp. 419–423.
35. Marti H.H., Bernaudin M., Petit E. Neuroprotection and Angiogenesis. Dual Role of Erythropoietin in Brain Ischemia. *News Physiol. Sci.*, 2000, vol. 15, pp. 225–229.
36. Tamura T., Aoyama M., Ukai S., Kakita H., Sobue K., Asai K. Neuroprotective Erythropoietin Attenuates Microglial Activation, Including Morphological Changes, Phagocytosis, and Cytokine Production. *Brain Res.*, 2017, PII: S0006-8993(17)30093-8. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.02.023
37. Morishita E., Masuda S., Nagao M. Erythropoietin Receptor is Expressed in Rat Hippocampal and Cerebral Cortical Neurons, and Erythropoietin Prevents in Vitro Glutamate–Induced Neuronal Death. *Neuroscience*, 1997, vol. 76, pp. 105–116. DOI: 10.1016/S0306-4522(96)00306-5
38. Paciaroni M., Caso V., Agnelli G. The Concept of Ischemic Penumbra in Acute Stroke and Therapeutic Opportunities. *Eur. Neur.*, 2009, vol. 61, pp. 321–230. DOI: 10.1159/000210544
39. Santhanam A.V., Katusic Z.S. Erythropoietin and Cerebral Vascular Protection. Role of Nitric Oxide. *Acta Pharmacol Sin.*, 2006, vol. 27, pp. 1389–1394. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00441.x
40. Siesjö B.K., Bengtsson F. Calcium Fluxes, Calcium Antagonists, and Calcium-Related Pathology in Brain Ischemia, Hypoglycemia, and Spreading Depression. A Unifying Hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1989, vol. 9(2), pp. 127–140. DOI: 10.1038/jcbfm.1989.20
41. Liu W.C., Wen L., Xie T., Wang H., Gong J.B., Yang X.F. Therapeutic Effect of Erythropoietin in Patients with Traumatic Brain Injury. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Neurosurg.*, 2016, pp. 1–8. DOI: 10.3171/2016.4.jns152909
42. Donnan G.A., Baron J.C., Davis S.M., Sharp F.R. (Eds.) *The Ischemic Penumbra*. NY: Informa Healthcare, 2007.
43. Taoufik E., Petit E., Divoux D. TNF Receptor I Sensitizes Neurons to Erythropoietin- and VEGF-Mediated Neuroprotection after Ischemic and Excitotoxic Injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, vol. 105(16), pp. 6185–6190. DOI: 10.1073/pnas.0801447105
44. Wang L., Zhang Z., Wang Y. Treatment of Stroke with Erythropoietin Enhances Neurogenesis and Angiogenesis and Improves Neurological Function in Rats. *Stroke*, 2004, vol. 35, pp. 1732–1737. DOI: 10.1161/01.STR.0000132196.49028.a4

Received 22 February 2017

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Осиков, М.В. Нейропротекторный эффект эритропоэтина при экспериментальной ишемии спинного мозга / М.В. Осиков, А.М. Володченко, Р.У. Гиниатуллин // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 40–51. DOI: 10.14529/hsm170204

FOR CITATION

Osikov M.V., Volodchenko A.M., Giniatullin R.U. Neuroprotective Effect of Erythropoietin at Experimental Spinal Cord Ischemia. *Human. Sport. Medicine*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 40–51. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm170204