

В. В. ЕЛАГИН<sup>1</sup>, Д. А. КОСТИНА<sup>2</sup>, О. И. БРАТЧИКОВ<sup>1</sup>, М. В. ПОКРОВСКИЙ<sup>2</sup>, Т. Г. ПОКРОВСКАЯ<sup>2</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕНОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ЭРИТРОПОЭТИНА НА МОДЕЛИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПОЧЕК

<sup>1</sup>Кафедра урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. К. Маркса, 3, Курск, Россия, 305041.

<sup>2</sup>Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования Национального исследовательского университета «Белгородский государственный университет», ул. Победы, 85, Белгород, Россия, 308015.

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Изучить ренопротективные свойства производных эритропоэтина на экспериментальной модели ишемии-реперфузии почек.

**Материалы и методы.** В серии экспериментов на крысах-самцах линии Wistar изучали ренопротективные свойства асиалированного эритропоэтина (0,4 мкг/кг и 2,4 мкг/кг за 30 минут до индукции ишемии) и карбамилированного дарбэпоэтина (50 мкг/кг за 24 часа до ишемического стимула) в сравнении с эритропоэтином и дарбэпоэтином на 40-минутной билатеральной модели ишемии-реперфузии почек. Ренопротективные свойства оценивали по результатам биохимических маркеров острого почечного повреждения, динамики скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия, а также выраженности микроциркуляторных нарушений.

**Результаты.** Установлено, что профилактическое применение асиалированного эритропоэтина (дозозависимо) и карбамилированного дарбэпоэтина приводит к снижению сывороточной концентрации маркеров острого почечного повреждения, росту скорости клубочковой фильтрации, снижению фракционной экскреции натрия и уменьшению микроциркуляторных нарушений.

**Заключение.** Асиалированный эритропоэтин и карбамилированный дарбэпоэтин обладают выраженными ренопротективными свойствами и являются перспективными агентами для профилактики и лечения острого почечного повреждения.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, асиалированный эритропоэтин, карбамилированный дарбэпоэтин, ишемия-реперфузия, прекондиционирование, острое почечное повреждение

**Для цитирования:** Елагин В.В., Костина Д.А., Братчиков О.И., Покровский М.И., Покровская Т.Г. Исследование ренопротективных свойств производных эритропоэтина на модели ишемии-реперфузии почек. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 73-77. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-73-77

**For citation:** Elagin V.V., Kostina D.A., Bratchikov O.I., Pokrovsky M.V., Pokrovskaya T.G. The study of renoprotective properties of erythropoietin derivatives on the kidney ischemia-reperfusion model. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 73-77. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-73-77

V. V. ELAGIN<sup>1</sup>, D. A. KOSTINA<sup>2</sup>, O. I. BRATCHIKOV<sup>1</sup>, M. V. POKROVSKY<sup>2</sup>, T. G. POKROVSKAYA<sup>2</sup>

THE STUDY OF RENOPROTECTIVE PROPERTIES OF ERYTHROPOETIN DERIVATIVES ON THE KIDNEY ISCHEMIA-REPERFUSION MODEL

<sup>1</sup>Department of urology of Kursk State Medical University, 3 K. Marx St., Kursk, Russia, 305041.

<sup>2</sup>The Department of pharmacology and clinical pharmacology of Belgorod National Research University, 85 Pobeda St., Belgorod, Russia, 308015.

### ABSTRACT

**Aim.** The research was designed to study the renoprotective properties of erythropoietin derivatives on the kidney ischemia-reperfusion experimental model.

**Materials and methods.** The renoprotective properties of asialo erythropoietin (0.4 µg/kg and 2.4 µg/kg 30 minutes before the induction of ischemia) and carbamylated darbepoetin (50 µg/kg 24 hours before the ischemic stimulus) were studied in comparison with erythropoietin and darbepoetin in a series of experiments on male Wistar rats on a 40-minute bilateral model of renal ischemia-reperfusion. The renoprotective properties were evaluated by the results of biochemical markers of acute kidney injury, the dynamics of glomerular filtration rate and fractional sodium excretion, as well as the severity of microcirculatory disorders.

**Results.** It was found that the prophylactic use of asialo erythropoietin (dose-dependent) and carbamylated darbepoetin leads to a decrease in the serum concentration of markers of acute renal damage, an increase in the glomerular filtration rate, a decrease in fractional sodium excretion, and a decrease in microcirculatory disorders.

**Conclusion.** Asialo erythropoietin and carbamylated darbepoetin have the pronounced renoprotective properties and are the promising agents for the prevention and treatment of acute kidney injury.

**Keywords:** erythropoietin, asialo erythropoietin, carbamylated darbepoetin, ischemia-reperfusion, preconditioning, acute kidney injury

### Введение

Острое почечное повреждение является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [1, 2]. Одним из возможных механизмов острого почечного повреждения является ишемически-реперфузионная травма почек. Патогенетическая роль данного механизма важна в развитии осложнений кардиохирургических операций, трансплантации почек, рентгеноконтрастных исследований, онкоурологических вмешательств [1, 2, 3]. Однако до сих пор не разработана единая стратегия по эффективной профилактике острого почечного повреждения.

Основными механизмами, лежащими в основе ишемически-реперфузионной травмы, являются микроциркуляторные нарушения, дисбаланс вазоактивных веществ, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и локальная активация воспаления, что приводит к структурным и функциональным нарушениям в почках [4, 5].

В связи с этим поиск фармакологических агентов с нефропротективными эффектами является стратегической задачей снижения заболеваемости и смертности от острого почечного повреждения. Одними из наиболее перспективных препаратов являются производные эритропоэтина [6, 7, 8].

Эритропоэтин (ЭПО) не только стимулирует эритропоэз, но и обладает широким спектром плейотропных эффектов: антиоксидантный, антиапоптотический и противовоспалительный [9]. Для реализации гематопозитической активности эритропоэтина необходимо его связывание с гомодимерными рецепторами (ЭПОР) в течение 24 часов, а для реализации плейотропных (цитопротекторных) эффектов необходимо кратковременное связывание с гетеродимерным рецептором ЭПОР- $\beta$ CR, не участвующим в реализации эритропоэтической активности [10, 11]. В связи с этим перспективным направлением поиска новых лекарственных средств с цитопротекторной активностью является разработка производных эритропоэтина, обладающих преимущественно плейотропными эффектами.

Одними из таких производных стали асиалированные формы эритропоэтина (асиалоЭПО): асиалоЭПО представляет собой полностью десиалированную форму ЭПО с более коротким периодом полувыведения и более высоким сродством к ЭПОР в сравнении с эритропоэтином [12]. Дарбэпоэтин, генно-модифицированный эритропоэтин, напротив, имеет большую молекулярную массу в сравнении с эритропоэтином, в результате чего имеет больший период полувыведе-

ния [6]. Существует еще одна форма дарбэпоэтина, содержащая карбамилированные группы аминокислотных остатков: карбамилированный дарбэпоэтин, который не влияет на гемопозитическую активность, но сохраняет цитопротекторные свойства и имеет тот же длительный период полувыведения [6].

Высокая эффективность эритропоэтина в профилактике и лечении острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза, продемонстрированная как в доклинических, так и в клинических исследованиях, делает актуальным изучение ренопротективных эффектов производных эритропоэтина: асиалированных его форм и карбамилированного дарбэпоэтина.

**Цель исследования:** изучение ренопротективных свойств производных эритропоэтина на экспериментальной модели ишемии-реперфузии почек.

### Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», с соблюдением «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123». Вивисекцию проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123». Условия содержания животных: стандартная экспериментальная биологически чистая комната, освещение 12 ч/12 ч светлый/темный цикл,  $t$  20-25° С.

Исследование проводили на крысах-самцах линии Wistar массой 180-220 г. Все крысы были разделены на следующие экспериментальные группы, по 10 животных в каждой:

- I – ложнооперированные (24 часа);
- II – ложнооперированные (72 часа);
- III – контрольная, моделирование 40-минутной ишемии-реперфузии (ИР) почек (24 часа реперфузии);
- IV – контрольная, моделирование 40-минутной ИР почек (72 часа реперфузии);
- V – предварительное внутрибрюшинное введение асиалированного эритропоэтина (асиалоЭПО) в дозе 0,4 мкг/кг за 30 минут до моделирования патологии (24 часа реперфузии);
- VI – предварительное внутрибрюшинное введение асиалоЭПО в дозе 0,4 мкг/кг за 30 минут до моделирования патологии (72 часа реперфузии);
- VII – предварительное внутрибрюшинное вве-

дение асиалоЭПО в дозе 2,4 мкг/кг за 30 минут до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

VIII – предварительное внутрибрюшинное введение асиалоЭПО в дозе 2,4 мкг/кг за 30 минут до моделирования патологии (72 часа реперфузии);

IX – предварительное внутрибрюшинное введение эритропоетина (ЭПО) в дозе 50 МЕ/кг за 30 минут до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

X – предварительное внутрибрюшинное введение ЭПО в дозе 50 МЕ/кг за 30 минут до моделирования патологии (72 часа реперфузии);

XI – предварительное подкожное введение карбамилированного дарбэпоэтина (карбаДарбЭПО) в дозе 50 мкг/кг за 24 часа до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

XII – предварительное подкожное введение карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 50 мкг/кг за 24 часа до моделирования патологии (72 часа реперфузии);

XIII – предварительное подкожное введение дарбэпоэтина в дозе 0,45 мкг/кг за 24 часа до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

XIV – предварительное подкожное введение дарбэпоэтина в дозе 0,45 мкг/кг за 24 часа до моделирования патологии (72 часа реперфузии).

### **Моделирование ишемии-реперфузии почек**

После 12-часовой пищевой депривации под наркозом (интраабдоминальным введением водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг) выполнялась срединная лапаротомия. Петли кишечника отодвигали в сторону и с разницей в 5 минут производили наложение атравматичных сосудистых зажимов на почечные ножки на 40 минут. Ложнооперированные животные не подвергались двусторонней ишемии почек. В брюшную полость вводился 0,9%-ный раствор натрия хлорида (4-5 мл), и рана послойно ушивалась.

### **Измерение уровня микроциркуляции**

Осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса MP100 (Biopac System, Inc., США) с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и поверхностного датчика TSD143, который накладывался на среднюю часть почки, не затрагивая область ворот. Уровень микроциркуляции измеряли сразу после снятия сосудистых зажимов с почки в течение 5 минут, через 24 или 72 часа реперфузии в зависимости от экспериментальной группы. Регистрация и обработка результатов производились с помощью программного обеспечения AcqKnowledge версии 3.8.1. Значения показателей выражались в перфузионных единицах (ПЕ).

### **Измерение концентрации креатинина, мочевины, натрия**

В зависимости от экспериментальной группы через 12 или 48 часов реперфузии крыс помещали в метаболические клетки и осуществляли сбор мочи в течение 12 или 48 часов. Далее под наркозом производили релапаротомию и отбирали кровь из правого

желудочка для биохимических исследований. Измерялся суточный диурез. Концентрацию уровня креатинина, мочевины и натрия в сыворотке крови и моче измеряли по общепринятой методике с использованием автоматических и полуавтоматических анализаторов.

### **Расчет скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия**

Клиренс эндогенного креатинина (скорость клубочковой фильтрации – СКФ) рассчитывался следующим образом:

$$\text{СКФ} = \frac{\text{креатинин мочи} \left( \frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \right) \times \text{объем мочи (мл)}}{\text{креатинин сыворотки крови} \left( \frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \right) \times \text{время (мин)}}$$

Фракционная экскреция натрия (ФЭН) рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{ФЭН} = \frac{\text{натрий мочи} \times \text{креатинин сыворотки крови}}{\text{натрий сыворотки крови} \times \text{креатинин мочи}} \times 100\%$$

### **Статистическая обработка данных**

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения.

### **Результаты и обсуждение**

Моделирование ишемии-реперфузии почек приводило к росту биохимических маркеров острого почечного повреждения: креатинина и мочевины, причем уровень мочевины возрастал в большей степени на первые сутки эксперимента, а креатинин – на третьи (табл. 1). Параллельно росту креатинина падала скорость клубочковой фильтрации, уровень которой к третьим суткам составлял лишь  $0,06 \pm 0,01$  мл/мин (табл. 2). Канальцевые повреждения также нарастали от первых к третьим суткам эксперимента, что выражалось в значительном росте фракционной экскреции натрия (табл. 2). Микроциркуляторные нарушения также отмечались во всех временных точках эксперимента (табл. 3).

Профилактическое подкожное введение асиалированного эритропоетина за 30 минут до индукции ишемии приводило к дозозависимому снижению концентрации биохимических маркеров острого почечного повреждения, значительному росту скорости клубочковой фильтрации и уменьшению повреждения канальцевых структур, выражающимся в снижении фракционной экскреции натрия, превосходя по эффективности препарат сравнения – эритропоетин.

Предварительное подкожное введение карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 50 мкг/кг за 24 часа до моделирования патологии также приводило к снижению концентрации креатинина и мочевины, росту

**Динамика сывороточных концентраций креатинина и мочевины  
при введении изучаемых веществ (M±m; n=10)**

Dynamics of the serum creatinine and urea concentrations upon the administration of the studied substances (M±m; n=10)

Экспериментальная группа	Креатинин (мкмоль/л)		Мочевина (ммоль/л)	
	24 часа	72 часа	24 часа	72 часа
Ложнооперированные	55,7±0,8	56±1,52	5,35±0,21	5,4±0,14
ИР	57,9±2,38	120±3,45x	9,7±0,68x	8,33±0,23x
ИР + асиалоЭПО 0,4 мкг/кг	56,4±2,37	73,9±2,7x,y	6,27±0,39x,y	6,86±0,26x,y
ИР + асиалоЭПО 2,4 мкг/кг	54,4±1,83	63,1±2,2x,y	5,97±0,25x,y	6,76±0,33x,y
ИР + ЭПО	56,7±2,43	79,6±3,27x,y	7,38±0,29x,y	7,06±0,28x,y
ИР + карбаДарбЭПО	58,3±2,29	70,8±3,1x,y	6,14±0,31x,y	6,52±0,28x,y
ИР + ДарбЭПО	59,9±1,79	85,1±1,68x,y	7,13±0,27 x,y	7,15±0,37x,y

**Примечание:** <sup>x</sup> – p<0,05 в сравнении с группой ложнооперированных животных; <sup>y</sup> – p<0,05 в сравнении с группой ишемии-реперфузии.

**Note:** <sup>x</sup> – p<0.05 in comparison with the sham group; <sup>y</sup> – p<0.05 in comparison with the ischemia-reperfusion group.

**Динамика скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия  
при введении изучаемых веществ (M±m; n=10)**

Dynamics of the glomerular filtration rate and fractional sodium excretion upon the administration of the studied substances (M±m; n=10)

Экспериментальная группа	СКФ (мл/мин)		ФЭН (%)	
	24 часа	72 часа	24 часа	72 часа
Ложнооперированные	0,51±0,03	0,49±0,03	0,38±0,02	0,5±0,02
ИР	0,17±0,02x	0,06±0,01x	2,24±0,12x	7,4±0,78x
ИР + асиалоЭПО 0,4 мкг/кг	0,32±0,04x,y	0,27±0,02x,y	1,03±0,11x,y	1,57±0,09x,y
ИР + асиалоЭПО 2,4 мкг/кг	0,37±0,03x,y	0,36±0,03x,y	0,91±0,09x,y	1,3±0,09x,y
ИР + ЭПО	0,27±0,03x,y	0,21±0,02x,y	1,42±0,11x,y	2,5±0,09
ИР + карбаДарбЭПО	0,29±0,02x,y	0,33±0,04x,y	1,05±0,05x,y	1,31±0,11x,y
ИР + ДарбЭПО	0,21±0,02x,y	0,22±0,01x,y	1,37±0,08x,y	2,36±0,07x,y

**Примечание:** <sup>x</sup> – p<0,05 в сравнении с группой ложнооперированных животных; <sup>y</sup> – p<0,05 в сравнении с группой ишемии-реперфузии.

**Note:** <sup>x</sup> – p<0.05 in comparison with the sham group; <sup>y</sup> – p<0.05 in comparison with the ischemia-reperfusion group.

**Динамика уровня микроциркуляции при введении изучаемых веществ  
(M±m; n=10)**

Dynamics of the microcirculation level upon the administration of the studied substances  
(M±m; n=10)

Экспериментальная группа	5 минут	24 часа	72 часа
Ложнооперированные	904,5±60,43	870,5±98	859±67,98
ИР	209±24,42x	418,1±46,02x	315,5±13,67x
ИР + асиалоЭПО 0,4 мкг/кг	489,6±33,65x,y	636,4±20,93x,y	521,8±20,78x,y
ИР + асиалоЭПО 2,4 мкг/кг	670,4±54,19x,y	725,6±47,41x,y	689,3±46,52x,y
ИР + ЭПО	459,8±24,06x,y	662,9±22,71x,y	490,5±21,81x,y
ИР + карбаДарбЭПО	667,9±40,34x,y	738,9±26,77 x,y	696±23,18x,y
ИР + ДарбЭПО	483,8±19,21x,y	686±27,39x,y	555,2±25,46x,y

**Примечание:** <sup>x</sup> – p<0,05 в сравнении с группой ложнооперированных животных; <sup>y</sup> – p<0,05 в сравнении с группой ишемии-реперфузии.

**Note:** <sup>x</sup> – p<0.05 in comparison with the sham group; <sup>y</sup> – p<0.05 in comparison with the ischemia-reperfusion group.

скорости клубочковой фильтрации и уровня микроциркуляции, уменьшению фракционной экскреции натрия во всех временных точках эксперимента, превосходя по эффективности дарбэпоэтин в дозе 0,45 мкг/кг.

Защитная роль эритропоэтина продемонстрирована в многочисленных доклинических исследованиях на моделях ишемии-реперфузии различных органов и тканей [13-16]. Ренопротективные эффекты эритропоэтина были подтверждены и в клиническом исследовании: применение ЭПО в дозе 300 МЕ/кг у пациентов при проведении операции аортокоронарного шунтирования приводило к снижению частоты острого почечного повреждения, улучшению функции почек (по уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации) [17].

В настоящем исследовании мы продемонстрировали, что профилактическое введение производных ЭПО: асиалированного эритропоэтина и карбамилированного дарбэпоэтина - может значительно улучшить функциональное состояние почек, превосходя по эффективности эритропоэтин и дарбэпоэтин. Возможно, их более высокая эффективность обусловлена как особенностями фармакокинетики, так и более высоким сродством к гетеродимерным эритропоэтиновым рецепторам, участвующим в реализации механизмов цитопротекции.

### Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что асиалированный эритропоэтин в дозе 2,4 мкг/кг и карбамилированный дарбэпоэтин в дозе 50 мкг/кг обладают выраженными протективными свойствами на модели ишемии-реперфузии почек, выражающимися в снижении биохимических маркеров острого почечного повреждения, росте скорости клубочковой фильтрации и снижении фракционной экскреции натрия, а также коррекции микроциркуляторных нарушений во все временные точки эксперимента.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chatauret N., Badet L., Barrou B., Hauet T. Ischemia-reperfusion: from cell biology to acute kidney injury. *Prog Urol*. 2014; 24(Suppl 1): 4-12.
2. Hammad F.T., Lubbad L. The effect of thymoquinone on the renal functions following ischemia-reperfusion injury in the rat. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2016; 8(4): 152-159.
3. Mao H., Katz N., Ariyanon W., Blanca-Martos L., Adybelli Z., Giuliani A., Danesi T.H., Kim J.C., Nayak A., Neri M., Virzi G.M., Brocca A., Scalzotto E., Salvador L., Ronco C. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Medicine*. 2013; 3(3): 178-199. DOI:10.1159/000353134.
4. Legrand M., Mik E.G., Johannes T., Payen D., Ince C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med*. 2008; 14(7-8): 502-516.

5. Hussien N.I., Emam H.T. The potential protective effects of erythropoietin and estrogen on renal ischemia reperfusion injury in ovariectomized rats. *Alexandria Journal of Medicine*. 2016; 52(4): 325-335.

6. Reznikov K.M., Gorbunova N.S., Kolesnichenko P.D., Tverskoy A.V., Kostina D.A., Bashkatova D.A., Nikitina V.A. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature). *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3(1): 125-136. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.

7. Peresyphkina A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2018; 4(1): 43-50. DOI: 10.3897/rpharmacology.4.25262.

8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements. 2012; 2(1).

9. Banaei S., Ahmadiasl N., Alihemmati A. Comparison of the Protective Effects of Erythropoietin and Melatonin on Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Trauma Monthly*. 2016; 21(3): e23005. DOI:10.5812/traumamon.23005.

10. Mofidi A., Bader A., Pavlica S. The use of erythropoietin and its derivatives to treat spinal cord injury. *Mini Rev. Med. Chem*. 2011; 11(9): 763-770.

11. Zhuchenko M.A., Serebryakova M.V., Seregin Yu.A., Cherepushkin S.A., Lobanova N.V., Klishin A.A., Vologzhannikova A.A., Kazakov A.S., Permyakov S.E. Carbamylated Darbepoetin Alfa: Structure and Properties. *Biotechnology*. 2017; 33(4): 28-43. DOI: 10.21519/0234-2758-2017-33-4-28-43.

12. Okada T., Sawada T., Kubota K. Asialoerythropoietin has strong renoprotective effects against ischemia-reperfusion injury in a murine model. *Transplantation*. 2007; 84(4): 504-510.

13. Должикова И.Н., Покровский М.В., Должиков А.А. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование почек при ишемии и на фоне дистантного и фармакологического preconditionирования. *Научный аспект*. 2015; 2(3): 282-308. [Dolzhikova I.N., Pokrovskii M.V., Dolzhikov A.A. Morfologicheskoe i immunogistohimicheskoe issledovanie pohek pri ishemii i na fone distantnogo i farmakologicheskogo preconditionirovaniya. *Nauchnyj aspekt*. 2015; 2(3): 282-308. (In Russ.)].

14. Shabelnikova A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2(2): 67-90.

15. Shabelnikova A.S., Peresyphkina A.A., Gubareva V.O., Levkova E.A., Dolzhikov A.A., Nikolaev S.B., Stepchenko A.A. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 1(2): 25-29.

16. Moore E.M., Bellomo R., Nichol A.D. Erythropoietin as a novel brain and kidney protective agent. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39: 356-372.

17. Song Y.R., Lee T., You S.J., Chin H.J., Chae D.W., Lim C., Park K.H., Han S., Kim J.H., Na K.Y. Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Am J Nephrol*. 2009; 30: 253-260.

Поступила / Received 03.09.2018

Принята в печать / Accepted 27.10.2018

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Елагин Владислав Викторович; тел.: +7 (919) 219-02-85; e-mail: vlad.elagin2014@yandex.ru; Россия, 305021, г. Курск, пр-кт Победы, 44.

**Corresponding author:** Vladislav V. Elagin; tel.: +7 (919) 219-02-85; e-mail: vlad.elagin2014@yandex.ru; 44, Pobedy avenue, Kursk, Russia, 305021.