



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-51-56>
УДК 616.12-005.4-08:612.111.6

Роль эритропоэтина в регуляции толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии

Г.З. Суфианова¹, А.Г. Шапкин¹, М.С. Хлёткина¹, А.В. Мухомедзянов²,
А.С. Горбунов², Л.Н. Маслов²

¹ Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Одесская, 54

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из главных причин смертности трудоспособного населения в России и населения экономически развитых стран. В последние годы смертность от ОИМ в США и Европе не снижается. Связано это с отсутствием высокоэффективных лекарственных средств для терапии ОИМ. Одним из перспективных препаратов для повышения выживаемости пациентов с ОИМ является эритропоэтин. Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций в базе данных PubMed и на сайте журнала Nature. В исследованиях, выполненных на животных, было показано, что эритропоэтин (5000 Ед/кг) способен повысить толерантность сердца к ишемии и реперфузии за счет активации ряда киназ (ПКС, ERK1/2, Akt, JAK2, PI3K) и за счет инактивации киназы GSK-3β. Эритропоэтин препятствует постинфарктному ремоделированию сердца и усиливает процесс неоваскуляризации миокарда у крыс и собак. Эритропоэтин в используемых дозировках (в среднем около 1000 Ед/кг) не влияет на размер инфаркта у пациентов с ОИМ и не оказывает эффекта на постинфарктное ремоделирование сердца у человека. Причина подобного расхождения экспериментальных и клинических данных остается неясной. Возможно, что применение больших доз эритропоэтина или использование его аналогов, не влияющих на эритропоэз, сможет предупредить развитие постинфарктного ремоделирования сердца у человека.

Ключевые слова:	сердце, ишемия, реперфузия, эритропоэтин.
Конфликт интересов:	авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Прозрачность финансовой деятельности:	статья подготовлена при поддержке гранта РФФИ 18-415-700004. Раздел, посвященный роли киназ в кардиопротекторных эффектах эритропоэтина, оформлен в рамках гос. задания AAAA-A15-115120910024-0.
Для цитирования:	Суфианова Г.З., Шапкин А.Г., Хлёткина М.С., Мухомедзянов А.В., Горбунов А.С., Маслов Л.Н. Роль эритропоэтина в регуляции толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):51–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-51-56 .

The role of erythropoietin in the regulation of cardiac tolerance to impact of ischemia and reperfusion

Galina Z. Sufianova¹, Andrei G. Shapkin¹, Maria S. Khlestkina¹,
Aleksandr V. Mukhomedzyanov², Aleksandr S. Gorbunov², Leonid N. Maslov²

¹ Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

✉ Суфианова Галина Зиновьевна, e-mail: sufarm@mail.ru.

Abstract

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the main causes of mortality among the able-bodied population in Russia and the population of economically developed countries. In recent years, deaths from AMI in the USA and Europe have not decreased. This is due to the lack of highly effective drugs for the treatment of AMI. One of the promising drugs to improve the survival of patients with AMI is erythropoietin. We searched for full-text publications in the PubMed database and on the website of the journal Nature. In studies performed on animals, it was shown that erythropoietin (5000 U/kg) is able to increase cardiac tolerance to ischemia and reperfusion due to activation of a number of kinases (PKC, ERK1/2, Akt, JAK2, PI3K) and due to GSK-3 β kinase inactivation. Erythropoietin prevents post-infarction remodeling of the heart and enhances the process of myocardial neovascularization in rats and dogs. Erythropoietin in used doses (on the average 1000 U/kg) does not affect infarct size in patients with AMI and does not have an effect on post-infarction ventricular remodeling in humans. The reason for this discrepancy between experimental and clinical data remains unclear. It is possible that the use of large doses of erythropoietin or the use of its analogues that do not affect erythropoiesis can prevent the development of post-infarction cardiac remodeling in humans.

Keywords:	heart, ischemia, reperfusion, erythropoietin.
Conflict of interest:	the authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.
Financial disclosure:	this article was prepared with the support of a grant from the Russian Foundation of Basic Research 18-415-700004. The section on a role of kinases in the cardioprotective effects of erythropoietin is prepared within the framework of the state tasks AAAA-A15-115120910024-0.
For citation:	Sufianova G.Z., Shapkin A.G., Khlestkina M.S., Mukhomedzyanov A.V., Gorbunov A.S., Maslov L.N. The role of erythropoietin in the regulation of cardiac tolerance to impact of ischemia and reperfusion. The role of microvascular obstruction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):51–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-51-56 .

Введение

Несмотря на внедрение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), существенного снижения смертности при остром инфаркте миокарда (ОИМ) за последние годы достичь не удалось [1–3]. Недостаточная эффективность методов хирургической коррекции определяет актуальность создания новых высокоэффективных препаратов, способных снизить летальность у пациентов с ОИМ. Мы полагаем, что таким препаратом мог бы стать эритропоэтин и его аналоги. Как известно, эритропоэтин используется для лечения анемий [4].

История открытия и общая характеристика эритропоэтина

В 1906 г. физиологи P. Carnot и C. Deflandre [5], выполняя эксперименты на кроликах, выдвинули гипотезу о существовании эндогенного, циркулирующего в крови фактора, индуцирующего эритропоэз. Существование вещества, циркулирующего в крови и активирующего формирование эритроцитов в костном мозге, было подтверждено в более позднем исследовании, выполненном в 1943 г. [6]. Было показано, что этот гуморальный фактор поступает в кровотоки из почек [7]. Установлено, что в почках синтезируется примерно 90% эритропоэтина, циркулирующего в крови [8]. В настоящее время эритропоэтин принято считать гормоном или цитокином [9, 10]. Удалось изолировать чистый эритропоэтин, установить его структуру [11, 12]. Установлено, что эритропоэтин- α – гликопротеин с молекулярной массой 31 кДа, состоящий из 166 аминокислотных остатков [13, 14]. Структура гликопротеина включает в себя олигосахариды и сиаловые кислоты, которые защищают его от разрушения протеазами и увеличивают период его полужизни до 4–6 ч [13].

Рецептор эритропоэтина состоит из двух субъединиц, которые образуют рецептор EpoR2 в виде гомоди-

мера [13]. Связывание лиганда эритропоэтина изменяет конформационное строение рецептора, что приводит к аутофосфорилированию Jak2-киназы (Janus kinase 2), которые предварительно связаны с рецептором [13, 15]. Было установлено, что JAK2 увеличивает устойчивость сердца к ишемии/реперфузии (И/Р) [16]. Фосфорилирование EpoR2 приводит к активации нескольких сигнальных путей, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K)/Akt, STAT5 (Сигнальный преобразователь и активатор транскрипции) и ERK1/2 (внеклеточно регулируемая киназа) [13]. Названные киназы формируют резистентность миокарда к И/Р [16]. В конечном итоге подавляется апоптоз клеток, ингибируется синтез провоспалительных цитокинов, усиливается регенерация поврежденных тканей. Рецепторы эритропоэтина были обнаружены на мембранах кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и фибробластов [10, 13, 17–19]. Это подтверждает возможность кардиопротекции, обеспечиваемой эритропоэтином, который, стимулируя киназы PI3K, Akt и ERK1/2, может способствовать протекции клеток сердечной мышцы в условиях гипоксии и ишемии. Можно отметить, что гипоксия усиливает секрецию эритропоэтина и фактор, индуцируемый гипоксией 1 (HIF-1), является триггером для его синтеза [8, 20–22]. В целом, большинство экспериментальных исследований показывают, что эритропоэтин может иметь потенциал как кардиопротекторный агент в различных условиях, в том числе при ишемической болезни сердца [20, 21, 23, 24].

Экспериментальные данные о кардиопротекторном эффекте эритропоэтина

Эритропоэтин вызывает активацию (фосфорилирование) киназы ERK1/2 в ткани сердца [18, 25], которая участвует в пре- и посткондиционировании сердца [16, 26]. В эксперименте эритропоэтин ингибировал апоптоз кардиомиоцитов, способствовал восстановлению сократимости левого желудочка (ЛЖ) сердца после умеренной

ишемии (low-flow ischemia) во время возобновления коронарной перфузии [18].

В исследовании *in vivo* был показан инфаркт-лимитирующий эффект эритропоэтина (5000 Ед/кг) при введении его крысам перед возобновлением коронарного кровотока после моделирования коронарной окклюзии [27]. Аналогичный эффект наблюдали при моделировании ишемии миокарда в условиях изолированного сердца [27]. Было показано, что кардиозащитный эффект эритропоэтина зависел от стимуляции киназ PI3K, JAK2 и протеинкиназы С (ПКС) [27–30]. Аналог эритропоэтина – дарбэпоэтин при моделировании И/Р также оказывал инфаркт-лимитирующий эффект [31]. Этот эффект зависел от фосфорилирования Akt-киназы и ERK1/2.

Кроме того, эритропоэтин вызывал инактивацию GSK-3 β (киназа гликогенсинтазы 3 β), которая участвует в И/Р повреждении сердца, поэтому ее инактивация повышает устойчивость сердца к И/Р [16, 28, 31]. Фосфорилирование/ингибирование митохондриального GSK-3 β во время И/Р является окончательным общим механизмом, опосредующим защиту миокарда [16, 31]. Фосфорилирование GSK-3 β подавляет открытие митохондриальной Ca²⁺-зависимой поры (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) путем связывания с транслоказой адениновых нуклеотидов (ANT) и тем самым снижает сродство ANT к циклофилу D. Ингибирование GSK-3 β также снижает транспорт адениновых нуклеотидов через наружную митохондриальную мембрану за счет уменьшения фосфорилирования вольтаж-зависимого анионного канала, что сохраняет АТФ, блокируя его потребление митохондриями, и предотвращает перегрузку митохондрий Ca²⁺ и окислительный стресс [28, 29, 31].

Активация эритропоэтином Akt и PI3K была подтверждена в ряде исследований [15, 32–36]. Дополнительно, путем стимуляции PI3K, эритропоэтин демонстрировал противовоспалительный эффект [37]. Эритропоэтин не проявлял кардиопротекторного действия у крыс с инсулинозависимым сахарным диабетом, индуцированным инъекцией стрептозотцина [31]. Как у контрольных крыс, так и у животных с диабетом ингибитор GSK-3 β SB216763 повышал способность сердца противостоять И/Р [28].

Кролики с окклюзией коронарных артерий показали инфаркт-лимитирующий эффект при введении эритропоэтина в дозе 5000 ЕД/кг перед И/Р [38]. Также эритропоэтин подавлял апоптоз кардиомиоцитов при И/Р сердца. В опытах *in vitro* показано, что эритропоэтин ингибировал H₂O₂-индуцированный апоптоз клеток культуры кардиомиоцитов (H9c2-клеток) [38]. Следовательно, эритропоэтин повышает устойчивость кардиомиоцитов к окислительному стрессу. Эритропоэтин способен предупреждать апоптоз и некроз кардиомиоцитов. Изолированные кардиомиоциты крыс подвергались воздействию длительной гипоксии, эритропоэтин супрессировал апоптоз кардиомиоцитов [9].

В другом исследовании, проведенном на крысах, эритропоэтин вводили в дозе 5000 ЕД/кг за 24 ч 30 мин до И/Р, а затем ежедневно в течение 7 дней после возобновления коронарной перфузии. Введение эритропоэтина предотвращало формирование патологического постинфарктного ремоделирования сердца у крыс [9]. В более поздней работе после введения эритропоэтина в дозе 5000 ЕД/кг за 2 ч до моделирования окклюзии коронарных артерий с последующей реперфузией наблюдался инфаркт-лимитирующий эффект данного препарата, улучшение сократительной способности сердца и ингибирование апоптоза кардиомиоцитов после реперфузии [39].

При введении эритропоэтина в дозе 3000 ЕД/кг перед моделированием инфаркта сердца и через 24 ч после перевязки коронарных артерий также отмечалось уменьшение размера инфаркта и апоптоза кардиомиоцитов [40]. Однако, по данным других исследований, курсовое введение эритропоэтина в дозе 5000 ЕД/кг не препятствовало постинфарктному ремоделированию сердца у крыс с постоянной окклюзией коронарных артерий [41].

На модели транзиторной ишемии миокарда дарбэпоэтин в дозе 1,5 мкг/кг при введении 1 раз в нед. оказывал инфаркт-лимитирующий эффект и в значительной мере уменьшал постинфарктное ремоделирование сердца, а также увеличивал плотность капилляров в миокарде [42]. В то же время дарбэпоэтин в дозе 0,75 мкг/кг увеличивал количество эритроцитов, но не влиял на постинфарктное ремоделирование сердца. Следовательно, дарбэпоэтин предупреждает постинфарктное ремоделирование сердца только в дозах, которые вызывают неоангиогенез.

Курсовое введение крысам 40 мкг/кг дарбэпоэтина (эквивалентно 8000 ЕД/кг эритропоэтина) индуцирует неоангиогенез в сердечной мышце после перманентной коронароокклюзии у подопытных животных [43, 44]. После перманентной коронароокклюзии (9 нед.) оценивали плотность капилляров в миокарде, гипертрофию кардиомиоцитов и гемодинамику сердца [43]. Дарбэпоэтин оказывал инфаркт-лимитирующий эффект и улучшал показатели гемодинамики. Улучшение параметров сократимости сердца выявлялось даже в случае введения этого препарата через 3 нед. после перманентной коронарной окклюзии. Улучшение сократительной функции сердца сопровождалось увеличением плотности капилляров в сердечной мышце.

Курсовое введение крысам 40 мкг/кг дарбэпоэтина (эквивалентно 8000 ЕД/кг эритропоэтина) индуцирует неоангиогенез в сердечной мышце после перманентной коронароокклюзии у подопытных животных [43, 44]. После перманентной коронароокклюзии (9 нед.) оценивали плотность капилляров в миокарде, гипертрофию кардиомиоцитов и гемодинамику сердца [43]. Дарбэпоэтин оказывал инфаркт-лимитирующий эффект и улучшал показатели гемодинамики. Улучшение параметров сократимости сердца выявлялось даже в случае введения этого препарата через 3 нед. после перманентной коронарной окклюзии. Улучшение сократительной функции сердца сопровождалось увеличением плотности капилляров в сердечной мышце.

Эритропоэтин в дозе 1000 ЕД/кг вводили внутривенно собакам с перманентной коронароокклюзией сразу после перевязки коронарной артерии, затем через 6 ч или через 7 дней после окклюзии [44]. Эритропоэтин способствовал уменьшению размера инфаркта. Через 4 нед. после коронароокклюзии миокардиальный кровоток и плотность капилляров были выше у животных, которым вводили эритропоэтин сразу после перевязки коронарной артерии, также улучшалась насосная функция сердца. Эритропоэтин не влиял на насосную функцию сердца, если его вводили через 7 дней после коронароокклюзии [44]. Авторы работы сделали вывод, что эритропоэтин оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и усиливает неоваскуляризацию ишемизированного сердца даже без возобновления коронарной перфузии [44]. Эти данные, по мнению авторов работ [43, 44], указывают на то, что эритропоэтин и его аналоги могут предупреждать патологическое постинфарктное ремоделирование сердца и стимулировать неоангиогенез в миокарде даже без возобновления коронарного кровотока.

Эти данные демонстрируют, что эритропоэтин усиливает толерантность сердца к И/Р за счет ингибирования GSK-3 β и активации киназ. Эритропоэтин препятствует постинфарктному ремоделированию сердца и индуцирует неоангиогенез в ишемизированном миокарде даже без возобновления коронарной перфузии [43, 44].

Данные клинических исследований кардиопротекторных свойств эритропоэтина

В 2010 г. были опубликованы результаты клинического исследования, проведенного в слепом плацебо-контролируемом формате, включающего пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) и ЧКВ. В исследовании пациентам вводился эритропоэтин внутривенно сразу после ЧКВ, через 24 и 48 ч после ЧКВ. Результаты исследования показали, что эритропоэтин, несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных исследований, не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта, не влияет на насосную функцию сердца и не снижает частоту неблагоприятных кардиоваскулярных событий в реальных клинических условиях [45].

Аналогичные результаты были получены в клинических исследованиях 2010 и 2011 гг. на группах, включавших 529 и 222 пациента [46, 47]. Было установлено, что эритропоэтин в дозе 60 000 ЕД, введенный через 3 или 4 ч после ЧКВ, не оказывает влияния на размер инфаркта миокарда и фракцию выброса ЛЖ. При этом, как было установлено во втором исследовании [47], у пожилых пациентов старше 70 лет эритропоэтин способствовал увеличению размера инфаркта, также отмечалось двукратное увеличение частоты неблагоприятных событий [47].

В другом исследовании было показано, что однократное введение высоких доз эритропоэтина (1000 ЕД/кг, эпоэтин β) сразу после успешной реперфузии у пациентов со STEMI не уменьшало размер инфаркта через 3 мес. наблюдения, однако наблюдалось транзитное благоприятное влияние на объем и функцию ЛЖ. Эритропоэтин снижал частоты возникновения микроваскулярной обструкции (МВО) [48]. При однократном введении эритропоэтина в дозе 33 000 ЕД у пациентов с STEMI и ЧКВ исследователи не обнаружили эффекта, который бы ограничивал инфаркт, но отметили уменьшение частоты желудочковых аритмий [49]. У пациентов с ОИМ и ЧКВ, которым внутривенно вводился эритропоэтин в дозе 12 000 ЕД перед ЧКВ, не обнаружили уменьшения размера инфаркта по данным МРТ на 7-е сут, но отметили увеличение коронарного резерва, возможно, благодаря усилению неангиогенеза [50].

Также в проведенном в 2019 г. исследовании у пациентов с ОИМ и ЧКВ, которым интракоронарно вводился дарбэпоэтин в дозе 300 мкг, не было обнаружено влияние этого препарата на размер инфаркта [51]. Многоцентровое плацебо-контролируемое исследование включало пациен-

тов с STEMI, ЧКВ и фракцией выброса ЛЖ менее 50% [52]. Эритропоэтин в дозе 6 000 ЕД или 12 000 ЕД вводили внутривенно после ЧКВ в течение 6 ч. Эритропоэтин не влиял на постинфарктное ремоделирование сердца и не оказывал ограничивающего эффекта на размер инфаркта, а также не влиял на уровень маркера сердечной недостаточности, такого как N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [52]. Следовательно, однократное введение эритропоэтина не предотвращает постинфарктное ремоделирование сердца.

Важно отметить, что в большинстве проведенных исследований эритропоэтин был введен через несколько часов после ЧКВ, когда уже произошло необратимое повреждение миокарда вследствие И/Р [46, 47, 52]. Можно предположить, что многократное введение эритропоэтина может оказаться более эффективным в предупреждении постинфарктного ремоделирования миокарда [53].

Заключение

Представленные выше данные демонстрируют, что эритропоэтин повышает устойчивость сердца к действию И/Р за счет стимуляции ряда киназ (ПКС, ERK1/2, Akt, JAK2, PI3K) и за счет ингибирования киназы GSK-3β. Эритропоэтин снижает интенсивность постинфарктного ремоделирования сердца и способствует неоангиогенезу в ишемизированном миокарде у животных с коронароокклюзией без реперфузии. Однако клинические данные не совпадают с результатами исследований на подопытных животных. Однократная инъекция эритропоэтина не оказывает влияния на постинфарктное ремоделирование сердца у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Эритропоэтин не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта у больных ОИМ.

Причина подобного расхождения клинических и экспериментальных данных остается неясной. Возможно, что использование больших доз эритропоэтина или его аналогов, не оказывающих эффекта на эритропоэз, сможет предупредить патологическое постинфарктное ремоделирование миокарда у больных ОИМ. Следует обратить внимание на тот факт, что у пациентов с STEMI была длительная окклюзия коронарных артерий, а у подопытных животных продолжительность ишемии миокарда составляла не более 60 мин. Нельзя исключить человеческий фактор: клинические исследования были плацебо-контролируемые, а экспериментальные – нет. На наш взгляд, необходимо продолжить клинические исследования, используя курсовое введение больших доз эритропоэтина.

Литература / References

1. Menees D.S., Peterson E.D., Wang Y., Curtis J.P., Messenger J.C., Rumsfeld J.S. et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(10):901–909. DOI: 10.1056/NEJMoa1208200.
2. Zhou Y., Chen S., Zhu X., Gui J., Abusaada K. Prior beta blockers use is independently associated with increased inpatient mortality in patients presenting with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2017;243:81–85. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.004.
3. Vaidya S.R., Devarapally S.R., Arora S. Infarct related artery only versus complete revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction and multi vessel disease: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2017;7(1):16–26. DOI: 10.21037/cdt.2016.08.06.
4. Bunn H.F. Erythropoietin. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2013;3(3):a011619. DOI: 10.1101/cshperspect.a011619.
5. Carnot P., Deflandre C. Sur l'activité hemopoietique des differents organeau au cours de la regeneration du sang. *CR Searces. Acad. Sci.* 1906;143:432–435.
6. Krumdieck N. Erythropoietic substance in the serum of anemic animals. *Exp. Biol. Med.* 1943;54(1):14–17. DOI: 10.3181/00379727-54-14283.
7. Jacobson L.O., Marks E., Gaston E., Goldwasser E. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature.* 1957;179(4560):633–634. DOI: 10.1038/179633a0.
8. Baker J.E. Erythropoietin mimics ischemic preconditioning. *Vascul. Pharmacol.* 2005;42(5–6):233–241. DOI: 10.1016/j.vph.2005.02.004.
9. Calvillo L., Latini R., Kajstura J., Leri A., Anversa P., Ghezzi P. et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003;100(8):4802–4806. DOI: 10.1073/pnas.0630444100.
10. Beleslin-Cokic B.B., Cokic V.P., Yu X., Weksler B.B., Schechter A.N., Noguchi C.T. Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietin receptor and nitric oxide production by endothelial cells. *Blood.* 2004;104(7):2073–2080. DOI: 10.1182/blood-2004-02-0744.
11. Miyake T., Kung C.K.H., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J. Biol. Chem.* 1977;252(15):5558–5564.

12. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R., Neill S.D., Kaufman R.J., Mufson A. et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*. 1985;313(6005):806–810. DOI: 10.1038/313806a0.
13. Collino M., Thiemermann C., Cerami A., Brines M. Flipping the molecular switch for innate protection and repair of tissues: Long-lasting effects of a non-erythropoietic small peptide engineered from erythropoietin. *Pharmacol. Ther.* 2015;151:32–40. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.02.005.
14. Ridley D.M., Dawkins F., Perlin E. Erythropoietin: a review. *J. Natl. Med. Assoc.* 1994;86(2):129–135.
15. Held M.A., Greenfest-Allen E., Su S., Stoeckert C.J., Stokes M.P., Wojchowski D.M. Phospho-PTM proteomic discovery of novel EPO-modulated kinases and phosphatases, including PTPN18 as a positive regulator of EPOR/JAK2 signaling. *Cell. Signal.* 2020;69:109554. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109554.
16. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 2015;116(4):674–699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348.
17. Yamaji R., Okada T., Moriya M., Naito M., Tsuruo T., Miyatake K. et al. Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor mRNA. *Eur. J. Biochem.* 1996;239(2):494–500. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1996.0494u.x.
18. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H., de Boer R.A., Suurmeijer A.J., van Veldhuisen D.J. et al. Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury. *Eur. J. Heart. Fail.* 2004;6(7):853–859. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.03.012.
19. Zafeiriou M.P. The Erythropoietin system protects the heart upon injury by cardiac progenitor cell activation. *Vitam. Horm.* 2017;105:233–248. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.04.001.
20. Brines M., Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. *Kidney Int.* 2006;70(2):246–250. DOI: 10.1038/sj.ki.5001546.
21. van der Kooij M.A., Groenendaal F., Kavelaars A., Heijnen C.J., van Bel F. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in vitro and in vivo experimental models for hypoxia/ischemia. *Brain Res. Rev.* 2008;59(1):22–33. DOI: 10.1016/j.brainres-rev.2008.04.007.
22. Schödel J., Ratcliffe P.J. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019;15(10):641–659. DOI: 10.1038/s41581-019-0182-z.
23. Villa P., Bigini P., Mennini T., Agnello D., Laragione T., Cagnotto A. et al. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *J. Exp. Med.* 2003;198(6):971–975. DOI: 10.1084/jem.20021067.
24. Kittur F.S., Lin Y., Arthur E., Hung C.Y., Li P.A., Sane D.C. et al. Recombinant asialoerythropoietin protects HL-1 cardiomyocytes from injury via suppression of Mst1 activation. *Biochem. Biophys. Rep.* 2019;17:157–168. DOI: 10.1016/j.bbrep.2019.01.004.
25. Li R., Zhang L.M., Sun W.B. Erythropoietin rescues primary rat cortical neurons from pyroptosis and apoptosis via Erk1/2-Nrf2/Bach1 signal pathway. *Brain Res. Bull.* 2017;130:236–244. DOI: 10.1016/j.brainres-bull.2017.01.016.
26. Cohen M.V., Downey J.M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172(8):1913–1932. DOI: 10.1111/bph.12903.
27. Bullard A.J., Govewalla P., Yellon D.M. Erythropoietin protects the myocardium against reperfusion injury *in vitro* and *in vivo*. *Basic. Res. Cardiol.* 2005;100(5):397–403. DOI: 10.1007/s00395-005-0537-4.
28. Garg K., Sharma P., Yadav H., Singh M. Mechanism of cardioprotective effect of erythropoietin-induced preconditioning in rat heart. *Indian J. Pharmacol.* 2010;42(4):219. DOI: 10.4103/0253-7613.68421.
29. Tsubulinikov S.Y., Maslov L.N., Gorbunov A.S., Voronkov N.S., Boshchenko A.A., Popov S.V. et al. A Review of humoral factors in remote preconditioning of the heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2019;24(5):403–421. DOI: 10.1177/1074248419841632.
30. Suarez-Mendez S., Tovilla-Zarate C.A., Juárez-Rojop I.E., Bermúdez-Ocaña D.Y. Erythropoietin: A potential drug in the management of diabetic neuropathy. *Biomed. Pharmacother.* 2018;105:956–961. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.068.
31. Ghaboura N., Tamareille S., Ducluzeau P.-H., Grimaud L., Loufrani L., Croué A. et al. Diabetes mellitus abrogates erythropoietin-induced cardioprotection against ischemic-reperfusion injury by alteration of the RISK/GSK-3 β signaling. *Basic. Res. Cardiol.* 2011;106(1):147–162. DOI: 10.1007/s00395-010-0130-3.
32. Tan R., Tian H., Yang B., Zhang B., Dai C., Han Z. et al. Autophagy and Akt in the protective effect of erythropoietin helix B surface peptide against hepatic ischaemia/reperfusion injury in mice. *Sci. Rep.* 2018;8(1):14703. DOI: 10.1038/s41598-018-33028-3.
33. Yu J., Shi Z., Su X., Zhou Y., Li B., Wang S. et al. Expression of Bcl-2 and Bad in hippocampus of status epileptic rats and molecular mechanism of intervened recombinant human erythropoietin. *Exp. Ther. Med.* 2018;16(2):847–855. DOI: 10.3892/etm.2018.6250.
34. Xie Y., Shi X., Sheng K., Han G., Li W., Zhao Q. et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review). *Mol. Med. Rep.* 2019;19(2):783–791. DOI: 10.3892/mmr.2018.9713.
35. Si W., Wang J., Li M., Qu H., Gu R., Liu R. et al. Erythropoietin protects neurons from apoptosis via activating PI3K/AKT and inhibiting Erk1/2 signaling pathway. *3 Biotech.* 2019;9(4):131. DOI: 10.1007/s13205-019-1667-y.
36. Kreisman N.R., Wooliscroft L.B., Campbell C.F., Dotiwala A.K., Cox M.L., Denson A.C. et al. Preconditioning hippocampal slices with hypothermia promotes rapid tolerance to hypoxic depolarization and swelling: Mediation by erythropoietin. *Brain Res.* 2020;1726:146517. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146517.
37. Liu F., Wen Y., Kang J., Wei C., Wang M., Zheng Z. et al. Regulation of TLR4 expression mediates the attenuating effect of erythropoietin on inflammation and myocardial fibrosis in rat heart. *Int. J. Mol. Med.* 2018;42(3):1436–1444. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3707.
38. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J., Riel R.U., Pascal L.S., Walton G.B. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J. Clin. Invest.* 2003;112(7):999–1007. DOI: 10.1172/JCI18200.
39. Lipsic E., van der Meer P., Henning R.H., Suurmeijer A.J., Boddeus K.M., van Veldhuisen D.J. et al. Timing of erythropoietin treatment for cardioprotection in ischemia/reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004;44(4):473–479. DOI: 10.1097/01.fjc.0000140209.04675.c3.
40. Moon C., Krawczyk M., Ahn D., Ahmet I., Paik D., Lakatta E.G. et al. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100(20):11612–11617. DOI: 10.1073/pnas.1930406100.
41. Hale S.L., Sesti C., Kloner R.A. Administration of erythropoietin fails to improve long-term healing or cardiac function after myocardial infarction in the rat. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005;46(2):211–215. DOI: 10.1097/01.fjc.0000171751.05446.c5.
42. Prunier F., Pfister O., Hadri L., Liang L., Del Monte F., Liao R. et al. Delayed erythropoietin therapy reduces post-MI cardiac remodeling only at a dose that mobilizes endothelial progenitor cells. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2007;292(1):H522–H529. DOI: 10.1152/ajpheart.00357.2006.
43. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H., Boddeus K., van der Velden J., Voors A.A. et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(1):125–133. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.044.
44. Hirata A., Minamino T., Asanuma H., Fujita M., Wakeno M., Myoishi M. et al. Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(1):176–184. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.008.
45. Ott I., Schulz S., Mehilli J., Fichtner S., Hadamitzky M., Hoppe K. et al. Erythropoietin in patients with acute ST-Segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010;3(5):408–413. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.904425.
46. Voors A.A., Belonje A.M.S., Zijlstra F., Hillege H.L., Anker S.D., Slart R.H. et al. A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2010;31(21):2593–2600. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq304.
47. Najjar S.S., Rao S.V., Melloni C., Raman S.V., Povsic T.J., Melton L. et al. Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: REVEAL: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(18):1863–1872. DOI: 10.1001/jama.2011.592.
48. Prunier F., Bière L., Gilard M., Bosch J., Mouquet F., Bauchart J.J. et al. Single high-dose erythropoietin administration immediately after reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the erythropoietin in myocardial infarction trial. *Am. Heart J.* 2012;163(2):200–207. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.11.005.
49. Gholamzadeh A., Amini S., Mohammadpour A.H., Vahabzadeh M., Fazelifar A.F., Fazlinezhad A. et al. Erythropoietin reduces Post-PCI arrhythmias in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015;65(6):555–561. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000223.
50. Orii M., Hirata K., Takemoto K., Akasaka T. Effect of erythropoietin administration on myocardial viability and coronary microvascular dysfunction in anterior acute myocardial infarction: Randomized controlled trial

- in the Japanese Population. *Cardiol. Ther.* 2018;7(2):151–162. DOI: 10.1007/s40119-018-0122-1.
51. Seo W.-W., Suh J.-W., Oh I.-Y., Yoon C.H., Cho Y.S., Youn T.J. et al. Efficacy of intracoronary erythropoietin delivery before reperfusion-gauging infarct size in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (ICEBERG). *Int. Heart J.* 2019;60(2):255–263. DOI: 10.1536/ihj.18-035.
52. Minamino T., Higo S., Araki R., Hikoso S., Nakatani D., Suzuki H. et al. EPO-AMI-II investigators. Low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II) – A randomized controlled clinical trial. *Circ. J.* 2018;82(4):1083–1091. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0889.
53. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю., Воронков Н.С., Бушов Ю.В. Роль натрийуретических пептидов и эритропоэтина в регуляции толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии. Анализ экспериментальных и клинических данных. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2019;105(1):24–35. [Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tsibulnikov S.Yu., Voronkov N.S., Bushov Yu.V. The role of natriuretic peptides and erythropoietin in the regulation of cardiac tolerance to the impact of ischemia and reperfusion. Analysis of experimental and clinical data. *Russian Journal of Physiology name by I.M. Sechenov.* 2019;105(1):24–35. (In Russ.).] DOI: 10.1134/S0869813919010060.

Информация о вкладе авторов

Суфианова Г.З., Маслов Л.Н. предложили концепцию публикации, разработали протокол и организовали сбор данных.

Шапкин А.Г., Хлесткина М.С., Мухомедзянов А.В., Горбунов А.С. провели выборку публикаций и сбор данных по теме обзорной статьи.

Все авторы участвовали в анализе и интерпретации полученных данных, дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Суфианова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1291-0661.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Шапкин Андрей Григорьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6216-0825.

E-mail: a.g.shapkin@gmail.com.

Хлесткина Мария Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5890-071X.

E-mail: barabator@sibmail.com.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: Maslov@cardio.tomsk.ru.

 Суфианова Галина Зиновьевна, e-mail: sufarm@mail.ru.

Поступила 22.11.2022

Information on author contributions

Sufianova G.Z. and Maslov L.N. proposed the concept of publication, developed a protocol and organized data collection.

Shapkin A.G., Khlestkina M.S., Mukhomedzyanov A.V. and Gorbunov A.S. conducted a selection of publications and data collection on the topic of the review article.

All authors participated in the analysis and interpretation of the data obtained, gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Galina Z. Sufianova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-1291-0661.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Andrei G. Shapkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6216-0825.

E-mail: a.g.shapkin@gmail.com.

Maria S. Khlestkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Aleksandr V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Aleksandr S. Gorbunov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5890-071X.

E-mail: barabator@sibmail.com.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: Maslov@cardio.tomsk.ru.

 Galina Z. Sufianova, e-mail: sufarm@mail.ru.

Received November 22, 2022