

нии // Вестн. Урал. мед. академ. науки. — 2007. — №4. — С. 82–86. [Shcherbakov D.L., Meshchaninov V.N. Effect of combination of tryptophan and nicotinic acid on lipid peroxidation in the blood of rats of different age in normal and accelerated aging. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2007; 4: 82–86. (In Russ.)]

5. Щербаков Д.Л., Мещанинов В.Н., Жарков С.В. Влияние олигопептида на изменения интенсивности перекисного окисления липидов и антиокислительной активности при иммобилизационном стресс-воздействии в периферической крови крыс разного возраста // Вестн. Урал. мед. академ. науки. — 2014. — №5. — С. 110–115. [Shcherbakov D.L., Meshchaninov V.N., Zharkov S.V. Effect of oligopeptide to lipid peroxidation and antioxidant activity in peripheral blood of rats of different age under

immobilization stress. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2014; 5: 110–115. (In Russ.)]

6. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Кузьмин А.И. Сосуды костного мозга и регуляция кроветворения. — Екатеринбург: УрО РАН, 2004. — 148 с. [Yushkov B.G., Klimin V.G., Kuzmin A.I. *Sosudy kostnogo mozga i regulyatsiya krovetvoreniya*. (The vessels and the regulation of bone marrow hematopoiesis.) Ekaterinburg: UrO RAN. 2004; 148 p. (In Russ.)]

7. Ястребов А.П., Мещанинов В.Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. — Екатеринбург: Уральский следопыт, 2005. — 220 с. [Yastrebov A.P., Meshchaninov V.N. *Starenie, perekisnoe okislenie lipidov i biovozrast*. (Aging, lipid peroxidation and biological age.) Ekaterinburg: Uralskiy sledopyt. 2005; 220 p. (In Russ.)]

УДК 612.015.11: 612.084: 616.5-001.17: 615.273.2: 615.357

## ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ЛИМФОЦИТАХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Михаил Владимирович Осиков, Елена Владимировна Симонян, Оксана Тагировна Саедгалина\*

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

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-849

**Цель.** Исследовать влияние различных концентраций эритропоэтина на содержание продуктов перекисного окисления липидов в лимфоцитах, выделенных из крови крыс с термической травмой.

**Методы.** Исследование выполнено на 22 белых нелинейных крысах-самцах. Термическую травму IIIA степени площадью 4% моделировали путём погружения в воду с температурой 98–99 °С. Через 24 ч из крови крыс выделяли лимфоциты и спектрофотометрически определяли содержание в них первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (кетодиенов и сопряжённых триенов) и конечных продуктов (оснований Шиффа) перекисного окисления липидов. Эритропоэтин добавляли к лимфоцитам в концентрациях 0,01; 0,1 и 1 МЕ/мл.

**Результаты.** Установлено, что через 24 ч после термической травмы происходит накопление первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов периферической крови. Добавление к лимфоцитам, выделенным из периферической крови крыс с термической травмой, эритропоэтина приводило к неоднозначным изменениям содержания продуктов перекисного окисления липидов: увеличению в гептановой фракции, снижению — в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов. В гептановой фракции эритропоэтин увеличивал содержание первичных (в концентрациях 0,01; 0,1 и 1 МЕ/мл), конечных (при использовании концентрации 0,1 МЕ/мл) и вторичных (в концентрации 1 МЕ/мл) продуктов перекисного окисления липидов. В изопропанольной фракции эритропоэтин снижал содержание первичных (в концентрациях 0,01; 0,1 и 1 МЕ/мл), конечных (в концентрациях 0,01 и 0,1 МЕ/мл) и вторичных (в концентрациях 0,01 и 1 МЕ/мл) продуктов перекисного окисления липидов.

**Вывод.** Установлено, что при термической травме происходит накопление продуктов перекисного окисления липидов в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов, выделенных из периферической крови крыс с термической травмой; применение эритропоэтина в концентрациях 0,01; 0,1 и 1 МЕ/мл приводит к увеличению содержания продуктов перекисного окисления липидов в гептановой фракции, снижению — в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов.

**Ключевые слова:** термическая травма, эритропоэтин, продукты перекисного окисления липидов.

## EFFECT OF ERYTHROPOIETIN ON THE CONTENT OF LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN LYMPHOCYTES IN EXPERIMENTAL THERMAL INJURY

M.V. Osikov, E.V. Simonyan, O.T. Saedgalina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Aim.** To investigate the effect of different concentrations of erythropoietin on the content of lipid peroxidation products in lymphocytes isolated from the blood of rats with thermal injury.

**Methods.** The study was performed on 22 white male rats. Thermal injury of IIIA degree on 4% of body surface area was simulated by immersion in water at a temperature of 98–99 °C. After 24 hours, blood lymphocytes were isolated and the content of the primary (diene conjugates), secondary (ketodienes and conjugated trienes) and final products (Schiff bases) of lipid peroxidation were determined spectrophotometrically. Erythropoietin was added to lymphocytes at concentrations of 0.01; 0.1 and 1 IU/ml.

**Results.** It was found that 24 hours after thermal injury there were the accumulation of primary, secondary and final products of lipid peroxidation in isopropanol fraction of lipid extracts of peripheral blood lymphocytes. Addition of erythropoietin to the rat lymphocytes resulted in a controversial change in the content of lipid peroxidation products: an increase in the heptane fraction, decrease — in the isopropanol fraction of lipid extract of lymphocytes. In the heptane fraction erythropoietin (at concentrations of 0.01, 0.1, and 1 IU/ml) increased the content of primary, end (at a concentration of

0.1 IU/ml) and secondary (at a concentration of 1 IU/ml) lipid peroxidation products. In isopropanol fraction erythropoietin reduced the content of primary (at concentrations of 0.01, 0.1, and 1 IU/ml), final (at concentrations of 0.01 and 0.1 IU/ml) and secondary (at concentrations of 0.01 and 1 IU/ml) products of lipid peroxidation.

**Conclusion.** It was found that there is an accumulation of lipid peroxidation products in the isopropanol fraction of lipid extract of lymphocytes isolated from peripheral blood of rats with thermal injury; erythropoietin application at concentrations of 0.01; 0.1 and 1 IU/ml increases the content of lipid peroxidation products in heptane fraction and decrease in the isopropanol fraction of lipid extract of lymphocytes.

**Keywords:** thermal trauma, erythropoietin, lipid peroxidation products.

Ожоги представляют глобальную медико-социальную проблему. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируют 265 000 случаев смерти от ожогов. Высокая летальность при термической травме (ТТ) обусловлена быстрым развитием полиорганной недостаточности в связи с интенсивной болевой импульсацией, гиповолемией и гемоконцентрацией, гипоксией, эндогенной интоксикацией, эскалацией процессов свободнорадикального окисления и изменением иммунного статуса организма [11–13].

Большую роль в патогенезе ТТ на ранних этапах играет образование свободных радикалов в результате «респираторного взрыва» в полиморфноядерных лейкоцитах, дисфункции эндотелиоцитов, метаболизма катехоламинов, которые приводят к инициации перекисного окисления липидов (ПОЛ). В лимфоцитах периферической крови свободные радикалы могут приводить к пероксидации мембранных фосфолипидов, образованию гидропероксидов, которые способны не только инактивировать белки, изменять свойства клеточных мембран, что сопровождается инактивацией  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и деполяризацией мембраны, но и вызывать гибель клеток путём некроза и/или апоптоза, приводя к лимфоцитопении и прогрессированию инфекционных осложнений [2]. Такое развитие событий свидетельствует о срыве общего адаптационного синдрома, его можно расценивать как признак неблагоприятного течения раневого процесса [11].

В связи с этим большой интерес представляет изучение биологически активных веществ, обладающих антиоксидантным действием при ТТ. Одним из таких веществ может быть эритропоэтин (ЭПО), плеiotропные эффекты которого, по данным некоторых авторов, реализуются (в том числе) за счёт изменения процессов свободнорадикального окисления в клетках [3–4, 7, 9].

Цель настоящей работы — исследовать влияние различных концентраций ЭПО на содержание продуктов ПОЛ в лимфоцитах, выделенных из периферической крови крыс с ТТ.

Эксперимент выполнен на 22 белых не-

линейных половозрелых крысах с массой тела  $200 \pm 20$  г при соблюдении требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента с последующей утилизацией.

Все животные случайным образом разделены на интактных ( $n=12$ ) и с моделью ТТ ( $n=10$ ). ТТ IIIA степени площадью 4% моделировали путём погружения участка межлопаточной области крысы в очищенную воду с температурой  $98-99^\circ\text{C}$  на 12 с. Кровь получали пункцией левого желудочка сердца под эфирным наркозом через 24 ч после нанесения ТТ.

Лимфоциты из крови выделяли общепринятым методом на градиенте плотности фиколл-верографина 1,077. К суспензии лимфоцитов добавляли ЭПО («Эпостим», международное непатентованное название эпэтин бета, ООО «Фармапарк», Россия) в концентрациях 0,01; 0,1 и 1 МЕ/мл, что составляет соответственно 100, 1000 и 10 000% средней концентрации ЭПО в крови в норме, и инкубировали 30 мин при температуре  $37^\circ\text{C}$ .

Содержание продуктов ПОЛ оценивали спектрофотометрически в гептановой (г) и изопропанольной (и) фазах липидного экстракта по методу И.А. Волчегорского и соавт. [1]. Результаты выражали в единицах абсолютных значений E220 (содержание общих липидов), E232 (содержание диеновых конъюгатов), E278 (уровень кетодиенов и сопряжённых триенов), E400 (уровень оснований Шиффа) на 1 мл субстрата и в единицах индексов окисления (е.и.о.): E232/E220, E278/E220 и E400/E220.

Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 10.0 for Windows. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда-Вольфовитца, Краскела-Уоллиса.

Полученные результаты представлены в табл. 1.

Установлено, что через 24 ч после ТТ в лимфоцитах периферической крови в гептановой фракции липидного экстракта

Таблица 1

Влияние эритропозитина (ЭПО) на содержание продуктов перекисного окисления липидов в лимфоцитах при термической травме (ТТ),  $M \pm m$

Показатели	Группа 1, интактные крысы (n=12)	Группа 2, ТТ (n=10)	Группа 3, ТТ + ЭПО 0,01 МЕ/мл (n=10)	Группа 4, ТТ + ЭПО 0,1 МЕ/мл (n=10)	Группа 5, ТТ + ЭПО 1 МЕ/мл (n=10)
E220 (г), у.е./мл	0,39±0,17	0,60±0,31	0,32±0,04	0,36±0,07	0,11±0,04 $p_{1-5} < 0,05$
E232 (г), у.е./мл	0,35±0,16	0,46±0,26	0,26±0,02 $p_{2-3} < 0,05$	0,32±0,07	0,12±0,02 $p_{1-5} < 0,05$
E278 (г), у.е./мл	0,25±0,07	0,25±0,14	0,10±0,01	0,18±0,05	0,05±0,01 $p_{1-5} < 0,05$
E400 (г), у.е./мл	0,046±0,07	0,03±0,01	0,03±0,005	0,10±0,02 $p_{2-4} < 0,05$	0,02±0,009
E232/220 (г), у.е./мл	0,69±0,09	0,52±0,11	0,86±0,09 $p_{2-3} < 0,05$	1,08±0,13 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$	2,07±0,51 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
E278/220 (г), е.и.о.	0,39±0,04	0,30±0,04	0,37±0,07	0,64±0,19	0,78±0,2 $p_{2-5} < 0,05$
E400/220 (г), е.и.о.	0,09±0,02	0,15±0,05	0,11±0,02	0,43±0,13 $p_{2-4} < 0,05$	0,53±0,25 $p_{1-5} < 0,05$
E220 (и), у.е./мл	5,39±0,47	1,0±0,33 $p_{1-2} < 0,05$	4,11±0,74 $p_{2-3} < 0,05$	1,73±0,46 $p_{1-4} < 0,05$	1,36±0,16 $p_{1-5} < 0,05$
E232 (и), у.е./мл	6,28±0,88	2,05±0,79 $p_{1-2} < 0,05$	3,31±0,69 $p_{1-3} < 0,05$	1,71±0,49 $p_{1-4} < 0,05$	1,35±0,22 $p_{1-5} < 0,05$
E278 (и), у.е./мл	1,18±0,19	1,41±0,77	0,93±0,17	0,48±0,10 $p_{1-4} < 0,05$	0,28±0,05 $p_{1-5} < 0,05$
E400 (и), у.е./мл	0,14±0,03	0,10±0,03	0,11±0,034	0,18±0,03	0,13±0,05
E232/220 (и), е.и.о.	1,33±0,05	2,62±0,48 $p_{1-2} < 0,05$	0,78±0,04 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	0,95±0,10 $p_{2-4} < 0,05$	0,94±0,07 $p_{2-5} < 0,05$
E278/220 (и), е.и.о.	0,22±0,03	1,34±0,47 $p_{1-2} < 0,05$	0,22±0,008 $p_{2-3} < 0,05$	0,33±0,06	0,20±0,04 $p_{2-5} < 0,05$
E400/220 (и), е.и.о.	0,035±0,010	0,62±0,23 $p_{1-2} < 0,05$	0,04±0,01 $p_{2-3} < 0,05$	0,12±0,03 $p_{2-4} < 0,05$	0,11±0,04

Примечание. Спектрофотометрическая оценка содержания продуктов перекисного окисления липидов в гептановой (г) и изопропанольной (и) фазах липидного экстракта по методу И.А. Волгегорского и соавт.: E220 — содержание общих липидов; E232 — содержание диеновых конъюгатов; E278 — уровень кетодиенов и сопряжённых триенов; E400 — уровень оснований Шиффа (на 1 мл субстрата); е.и.о. — единицы индексов окисления.

суспензии лимфоцитов, концентрирующей большую часть резервных липидов (триацилглицеридов), содержание продуктов ПОЛ статистически значимо не изменяется как в единицах абсолютных значений, так и в пересчёте на индексы окисления.

В изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов, которая аккумулирует основное количество мембранных фосфолипидов, зарегистрировано снижение в единицах абсолютных значений общих липидов и первичных продуктов ПОЛ.

При пересчёте показателей на единицы индексов окисления установлено увеличе-

ние содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. Последний подход, отражающий уровень продуктов ПОЛ относительно ненасыщенных жирнокислотных ацилов, позволяет предотвратить ошибку завышения, обусловленную частичным перекрытием «пиков» поглощения изолированных двойных связей и диеновых конъюгатов.

Источниками свободных радикалов в крови при ТТ, инициирующих повреждение мембран лимфоцитов, становятся прежде всего лейкоциты, эндотелиоциты и тромбоциты. В нейтрофилах локализо-

ван никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) — оксидазный мультикомпонентный ферментативный комплекс, приводящий к восстановлению молекулярного кислорода с образованием супероксидного аниона — родоначальника активных кислородных радикалов. Эндотелиоциты в условиях эндотелиальной дисфункции и активации ксантиноксидазы и НАДФ-оксидазы также способны быть поставщиком активных форм кислорода. Последствиями накопления продуктов ПОЛ в лимфоцитах может быть активация их гибели путём некроза и апоптоза, лимфоцитопения и депрессия адаптивного иммунитета.

Выбор концентрации ЭПО обусловлен его средним содержанием в сыворотке крови в физиологических условиях, а также многократным увеличением концентрации ЭПО в крови при патологии, например при гипоксии различного генеза, что предполагает реализацию эффектов ЭПО на клетки в соответствующих концентрациях — 100, 1000 и 10 000% физиологического уровня [5, 10].

Добавление ЭПО в концентрации 0,01 МЕ/мл к лимфоцитам, выделенным из крови крыс с ТТ, приводило в абсолютных величинах к снижению содержания первичных продуктов ПОЛ в гептановой фракции, их содержание в изопропанольной фракции не изменялось. При пересчёте показателей на единицы индексов окисления обнаружено увеличение первичных продуктов ПОЛ в гептановой фракции и снижение первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов.

Инкубация лимфоцитов, выделенных из крови крыс с ТТ, с ЭПО в дозе 0,1 МЕ/мл в единицах оптической плотности приводила к увеличению содержания конечных продуктов ПОЛ в гептановой фракции при отсутствии статистически значимого изменения концентрации продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции. При пересчёте показателей на единицы индексов окисления в гептановой фракции выявлено увеличение первичных и конечных продуктов ПОЛ, в изопропанольной фракции — снижение первичных и конечных продуктов ПОЛ липидного экстракта лимфоцитов.

Максимальная концентрация ЭПО (1 МЕ/мл) не изменяла абсолютное содержание продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фракциях липидного экстракта лимфоцитов. В пересчёте показателей на единицы индексов окисления установле-

но, что ЭПО увеличивает содержание первичных, вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фракции и снижает содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта.

Для выяснения зависимости влияния ЭПО на содержание продуктов ПОЛ в липидном экстракте лимфоцитов от дозы использован корреляционный анализ. Нами не установлено статистически значимых связей между параметрами доза-эффект в отношении содержания в гептановой и изопропанольной фракциях липидного экстракта лимфоцитов первичных (соответственно  $R=0,31$ ;  $R=0,12$ ;  $p>0,05$ ), вторичных (соответственно  $R=0,28$ ;  $R=-0,17$ ;  $p>0,05$ ) и конечных (соответственно  $R=0,09$ ;  $R=-0,24$ ;  $p>0,05$ ) продуктов ПОЛ.

Наиболее значимым является ПОЛ-ограничивающий эффект ЭПО в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов, который можно рассматривать как мембранопротективный и ограничивающий гибель лимфоцитов. Полагаем, что ПОЛ-ограничивающий эффект ЭПО при экспериментальной ТТ, проявляющийся в снижении уровня первичных, вторичных и конечных продуктов в изопропанольной фракции лимфоцитов периферической крови, осуществляется за счёт повышения активности ферментов антиоксидантной защиты в крови. Вследствие этого снижается количество активных форм кислорода, которые инициируют ПОЛ в мембранах лимфоцитов.

Ранее нами было установлено, что ЭПО повышает активность ферментов антиоксидантной защиты в плазме и эритроцитах [3, 4]. Ряд исследователей высказывают предположение о прямом антиоксидантном действии ЭПО. В экспериментальных условиях ЭПО снижает активность эндотелиальной NO-синтазы, уменьшает содержание маломолекулярного диальдегида в плазме и повышает активность каталазы в плазме [8].

Полагают, что ЭПО может оказывать антиоксидантный эффект за счёт активации гемоксигеназы-1 и глутатионпероксидазы, снижения внутриклеточного содержания железа (II), участвующего в образовании реактогенного гидроксильного радикала в реакции Фентона. Кроме этого, антиоксидантный эффект ЭПО может реализоваться посредством активации антиоксидантного транскрипционного ядерного фактора-2 и как следствие изменения активности

НАД(Ф)Н-оксидоредуктазы, глутатион-S-трансферазы  $\alpha$ -1 и гемоксигеназы-1 [14].

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что через 24 ч после термической травмы у крыс происходит накопление первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в изопропанольной фракции липидного экстракта лимфоцитов периферической крови.

2. Добавление к лимфоцитам, выделенным из периферической крови крыс с термической травмой, эритропоэтина в концентрациях 0,01; 0,1 и 1 МЕ/мл приводит к неоднозначным изменениям содержания продуктов перекисного окисления липидов в лимфоцитах: увеличению в гептановой фракции и снижению в изопропанольной фракции.

3. Дозозависимый эффект эритропоэтина на содержание первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в гептановой и изопропанольной фракциях липидного экстракта лимфоцитов периферической крови отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск: Изд-во ЧелГПУ, 2000. — 167 с. [Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L. *Eksperimentalnoe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma*. (Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions.) Chelyabinsk: Izd-vo ChelGPU, 2000; 167 p. (In Russ.)]
2. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение): физиологические и клинко-биохимические процессы. — СПб.: Медицинская пресса, 2006. — 400 с. [Dubinina E.E. *Produkt metabolizma kisloroda v funktsionalnoy aktivnosti kletok (zhizn i smert, sozidanie i razrushenie): fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie protsessy*. (Oxygen metabolism products in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological, clinical and biochemical aspects.) Saint Petersburg: Meditsinskaya Pressa, 2006; 400 p. (In Russ.)]
3. Осиков М.В., Ахматов К.В., Федосов А.А. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе // Фундамент. исслед. — 2012. — №7-1. — С. 140-145. [Osikov M.V., Akhmatov K.V., Fedosov A.A. On the mechanism of

erythropoietin influence on affective status in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012; 7-1: 140-145. (In Russ.)]

4. Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А. и др. Эритропоэтин как регулятор экспрессии тромбоцитарных гликопротеинов // Соврем. пробл. науки и образования. — 2013. — №1. — URL: [www.science-education.ru/107-7731](http://www.science-education.ru/107-7731) (дата обращения: 09.12.2014). [Osikov M.V., Grigorev T.A., Fedosov A.A. et al. Erythropoietin as a regulator of the platelet glyco protein expression. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; issue 1. Available from: <http://www.science-education.ru/107-7731> (Access date: 09.12.2014). (In Russ.)]

5. Осиков М.В., Григорьев Т.А. Влияние эритропоэтина на активность систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2012. — Т. 153, №1. — С. 27-30. [Osikov M.V., Grigorev T.A. Effect of erythropoietin on activity of plasma proteolytic systems during experimental renal failure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012; 153 (1): 21-24. (In Russ.)]

6. Bohr S., Patel S.J., Shen K. Alternative erythropoietin-mediated signaling prevents secondary microvascular thrombosis and inflammation within cutaneous burns // Proc. Nat. Acad. Sci. — 2013. — Vol. 110, N 9. — P. 3513-3518.

7. Dang J., Jia R., Tu Y. Erythropoietin prevents reactive oxygen species generation and renal tubular cell apoptosis at high glucose level // Biomed. Pharmacotherap. — 2010. — Vol. 64, N 10. — P. 681-685.

8. Katavetin P., Tungsanga K., Eiam-Ong S. Antioxidative effects of erythropoietin // Kidney Int. Suppl. — 2007. — Vol. 107. — P. 10-15.

9. 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, N 2. — P. 140-149.

10. Meyer F.R.L., Steinborn R., Grausgruber H. et al. Expression of platelet-derived growth factor BB, erythropoietin and erythropoietin receptor in canine and feline osteosarcoma // Veterinary J. — 2015. — Vol. 204, N 3. — P. 233-240.

11. Parihar A., Parihar M.S., Milner S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury // Burns. — 2008. — Vol. 34, N 1. — P. 6-17.

12. Penn J.W., Grobelaar A.O., Rolfe K.J. The role of the TGF- $\beta$  family in wound healing, burns and scarring: a review // Intern. J. Burns Traum. — 2012. — Vol. 2, N 1. — P. 18-28.

13. Ravat F., Payre J., Peslages P. et al. La brûlure: une pathologie inflammatoire // Pathol. Biol. — 2011. — Vol. 59, N 3. — P. 63-72.

14. Shalom A., Kramer E., Westreich M. Protective effect of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on zone of stasis survival in burns in rats // Ann. Plastic Surg. — 2011. — Vol. 66, N 6. — P. 607-609.

15. Zhang J., Zhu Y., Zhou D. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Nrf2-ARE pathway // Cytokine. — 2010. — Vol. 52, N 3. — P. 252-257.