

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-2220-9-10-17-22

УДК 616-001.4-001.5/002/039.22 :616.5-08: 616.5-003.93: 617-089.844

ЭРИТРОПОЭТИН СТИМУЛИРУЕТ РЕПАРАЦИЮ ТКАНЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАНАХ

Медет Т. ТОЛЕУБАЕВ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5119-6443>,
Мария В. ДМИТРИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-7251-0881>,
Сакен К. КОЖАХМЕТОВ^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>,
Нурбек С. ИГИСИНОВ^{1,3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>,
Талгат М. ОМАРОВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9923-3327>,
Ермек Б. НИГМЕТ⁶, <https://orcid.org/0000-0001-8958-1216>

¹НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан,

²Многопрофильная городская больница №1, г. Нур-Султан, Республика Казахстан,

³Международная высшая школа медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика,

⁴Central Asian Cancer Institute, г. Нур-Султан, Республика Казахстан,

⁵Евразийский институт изучения рака, г. Бишкек, Кыргызская Республика,

⁶University of Pittsburgh, г. Питтсбург, Соединенные Штаты Америки



Толубаев М.Т.

Эффективность рекомбинантного человеческого эритропоэтина (ЭПО) изучается в контексте лечения ран. Была обнаружена способность ЭПО стимулировать пролиферацию клеток, что имеет большое значение в сложном процессе заживления ран.

Цель данного исследования заключается в оценке результатов применения ЭПО для заживления ран у модели крысы.

Материал и методы. Исследованы 24 раны, смоделированные в межлопаточной области крысы, которые были разделены на 2 группы: группа со стандартным лечением, группа с лечением ЭПО в дозировке 400 МЕ/кг, п/к. В назначенные сроки проведена планиметрия раны. Также проводилось гистологическое исследование образцов тканей раны.

Результаты. Различия в уменьшении и изменении размера раны в группе с лечением ЭПО были более значительными, чем в группе со стандартным лечением.

Вывод. Эксперимент продемонстрировал улучшение заживления ран при лечении ЭПО по сравнению со стандартным лечением, что привело к уменьшению размера раны и сокращению периода заживления.

Ключевые слова: эритропоэтин, ЭПО, ангиогенез, лечение ран.

Для цитирования: Толубаев М.Т., Дмитриева М.В., Кожухметов С.К., Игисинов Н.С., Омаров Т.М., Нигмет Е.Б. Эритропоэтин стимулирует репарацию тканей в экспериментальных ранах // Медицина (Алматы). – 2020. – №9-10 (219-220). – С. 17-22. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-220-9-10-17-22

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

ЭРИТРОПОЭТИН ТӘЖІРІБЕДЕГІ ЖАРАЛАРДЫҢ ТІНДЕРІНІҢ РЕПАРАЦИЯСЫН КҮШЕЙТЕДІ

Медет Т. ТӨЛЕУБАЕВ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5119-6443>,
Мария В. ДМИТРИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-7251-0881>,
Сәкен К. ҚОЖАХМЕТОВ^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>,
Нұрбек С. ИГИСІНОВ^{1,3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>,
Талғат М. ОМАРОВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9923-3327>,
Ермек Б. НЫҒМЕТ⁶, <https://orcid.org/0000-0001-8958-1216>

¹«Астана медицина университеті» ҚеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,

²№1 көпсалалы қалалық аурухана, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,

³Халықаралық медицина жоғары мектебі, Бишкек қ., Қырғыз Республикасы,

⁴Орталық Азия онкологиялық институты, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,

⁵Еуразиялық онкологиялық зерттеулер институты, Бишкек қ., Қырғыз Республикасы,

⁶Питтсбург университеті, Питтсбург қ., Америка Құрама Штаттары

Адамның рекомбинантты эритропоэтинінің (ЭПО) тиімділігі жараларды емдеу аясында зерттелуде. ЭПО-ның жасушалардың көбеюін ынталандыру қабілеті анықталды, бұл жараларды емдеудің күрделі процесінде өте маңызды.

Зерттеудің мақсаты. Егеуқұйрықтар үлгісіндегі жараларды емдеу үшін ЭПО қолдану нәтижелерін бағалау.

Материал және әдістері. Біз егеуқұйрықтың қабықаралық аймағында имитацияланған 24

Контакты: Толубаев Медет
Толубайұлы, докторант
кафедры хирургических болезней
с курсом ангиохирургии
и пластической хирургии
НАО «Медицинский университет
Астана», г. Нур-Султан,
e-mail: toleubaev.m@amu.kz

Contacts: Medet T Toleubaev,
doctoral student of the Department
of Surgical Diseases with
a Course of Angiosurgery
and Plastic Surgery, Astana
Medical University, Nru-Sultan,
e-mail: toleubaev.m@amu.kz

Поступила 26.12.2020

Рецензент: Ускенбаев Талгат Айтбаевич, кандидат медицинских наук, заведующий Центром многопрофильной хирургии, Национальный научный онкологический центр, г. Нур-Султан, e-mail: uskenbaev_talगत@mail.ru

жараны қарастырдық, олар 2 топқа бөлінді: стандартты емі бар топ, 400 ХБ/кг дозада ЭПО емі бар топ, с/к. Белгіленген уақытта жараның планиметриясы жасалды. Сондай-ақ, жара тіндерінің үлгілеріне гистологиялық зерттеу жүргізілді.

Нәтижелері. ЕРО емдеу тобындағы жараның мөлшерінің азаюы мен өзгеруіндегі айырмашылықтар стандартты емдеу тобына қарағанда едәуір болды.

Қорытынды. Тәжірибе стандартты емдеумен салыстырғанда ЭПО емімен жараның жазылуының жақсарғанын көрсетті, бұл жараның көлемінің азаюына және емделу мерзімінің қысқаруына әкелді.

Негізгі сөздер: эритропоэтин, ЭПО, ангиогенез, жараны емдеу.

SUMMARY

ERYTHROPOETIN STIMULATES TISSUE REPAIR IN EXPERIMENTAL WOUNDS

Medet T TOLEUBAYEV^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5119-6443>,
 Mariya V DMITRIYEVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-7251-0881>,
 Saken K KOZHAKHMETOV^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>,
 Nurbek S IGISSINOV^{1,3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>,
 Talgat M OMAROV¹, <https://orcid.org/0000-0002-9923-3327>,
 Yermek B NIGMET⁶, <https://orcid.org/0000-0001-8958-1216>

¹Medical University of Astana, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

²Multidisciplinary City Hospital No 1, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

³International Higher School of Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic,

⁴Central Asian Cancer Institute, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

⁵Eurasian Institute for Cancer Research, Bishkek, Kyrgyz Republic,

⁶University of Pittsburgh, Pittsburgh, United States of America

The efficacy of recombinant human erythropoietin (EPO) is being studied in the context of wound management. The ability of EPO to stimulate cell proliferation was found, which is of great importance in the complex process of wound healing.

The aim of this study is to evaluate the results of using EPO for wound healing in a rat model.

Material and methods. We examined 24 wounds simulated in the interscapular region of a rat, which were divided into 2 groups: a group with standard treatment, a group with EPO treatment at a dosage of 400 IU/kg, s/c. Planimetry of the wound was performed at the appointed time. Also, histological examination of wound tissue samples was carried out.

Results. Differences in reduction and change in wound size in the EPO group were more significant than in the standard treatment group.

Conclusions. The experiment demonstrated an improvement in wound healing with EPO treatment compared with standard treatment, which led to a decrease in wound size and a shorter healing period.

Keywords: erythropoietin, EPO, angiogenesis, wound treatment.

For reference: Toleubayev MT, Dmitriyeva MV, Kozhakhmetov SK, Igissinov NS, Omarov TM, Nigmat YB. Erythropoietin stimulates tissue repair in experimental wounds. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;9-10(219-220):17-22. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-220-9-10-17-22

Эритропоэтин (ЭПО) - гемопоэтический фактор, регулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников эритроидов [1]. Биологические эффекты ЭПО опосредованы его специфическим взаимодействием с его рецептором на клеточной поверхности (ЭПОР), рецептором цитокинов 1 типа, который присутствует в эритроидных клетках-предшественниках, а также в некоторых негематopoэтических типах клеток. Рекombинантный человеческий ЭПО применяется для стимуляции эритропоэза. Экспериментальные данные показали, что этот гормон может стимулировать митоз и индуцировать дифференцировку и активацию множества клеточных линий, таких как клетки эндотелия сосудов, миокарда и гладких мышц [2, 3]. Присутствие рецепторов ЭПО на эндотелиальных клетках побудило к проведению нескольких исследований *in vitro* и *in vivo*, направленных на определение того, может ли гормон напрямую влиять на некоторые функции этих клеток [4], и, в частности, внимание было уделено сложной сети цитокинов и фак-

торов роста, участвующих как в созревании эритроцитов, так и в пролиферации эндотелиальных клеток [5]. Гипотеза о том, что гемопоэтические и эндотелиальные клетки имеют общего предшественника гемангиобластов, основана на открытии [6], что обе линии клеток экспрессируют поверхностные антигены, такие как CD31 и CD34. В соответствии с этой гипотезой об общем онтогенезе эндотелиальных и гематopoэтических клеток было показано, что гематopoэтический фактор ЭПО стимулирует пролиферацию и миграцию культивируемых иммортализованных эндотелиальных клеток пупочной вены человека [7], а также эндотелиальных клеток человека и крупного рогатого скота [8]. ЭПО может стимулировать первую начальную фазу ангиогенного процесса (то есть повышение клеточной подвижности, разрушение клеточного матрикса и клеточную пролиферацию) и последующую фазу, которая приводит к образованию структур сосудистых пещер. Более того, недавно обнаруженное взаимодействие между ЭПО и VEGF [3] и способность ЭПО стимулировать митоз

и подвижность эндотелиальных клеток могут иметь значение в сложном феномене заживления ран [9].

Целью этого исследования было оценить способность ЭПО улучшать репарацию в ранах крыс, тем самым ускоряя заживление.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данный эксперимент проводился согласно требованиям Государственного стандарта РК «Надлежащая лабораторная практика. Основные положения» (СТРК 1613-2006). Для этого исследования были использованы самцы белой лабораторной крысы в возрасте 3-4 месяца весом 300-400 г, n=24. Все крысы прошли недельный адаптационный период в виварии, где их кормили и давали воду. Исследование состояло из двух последовательных фаз: создание кожной раны и ее заживление. Всем животным сформированы в межлопаточной области полнослойные кожные раны (n=24).

Животным группы I (контрольная) (n=12) проводилось стандартное лечение ран (антисептики, антибактериальная мазь), которое начали сразу после их формирования, с продолжением лечения через каждые 3 суток. Выведение из эксперимента на 3, 7, 14 и 21 сутки после операции для планиметрического исследования раны и забора кожного лоскута с раневой поверхностью для гистологического исследования.

Животным группы II (основная) (n=12) лечение ран начато после формирования и проводилось с помощью ЭПО 400 МЕ/кг веса подкожно через каждые 3 суток в течение 21 суток. Выведение из эксперимента на 3, 7, 14 и 21 сутки после операции для планиметрического исследования раны и забора кожного лоскута с раневой поверхностью для гистологического исследования.

Создание экспериментальной модели на животных

Моделирование полнослойной кожной раны

В условиях ингаляционного наркоза (Севофлюран) в индукционной камере, после удаления волос в тыльной части спины каждой крысы с использованием электропилятора, дезинфекции 0,05% раствором хлоргексидина и маркировки, скальпелем №15 и ножницами была сформирована полнослойная округлая рана кожи диаметром около 1,8 см. Таким образом, в общей сложности было создано 24 раны (n1 = 12, n2=12),

Изучение динамики сокращения площади раневой поверхности

Для оценки динамики сокращения площади ран проводили фотосъемку раневой поверхности на 0, 3, 7, 14 и 21 сутки. Количественная

оценка размера раны определялась по краю эпителизированной части и проводилась с помощью наложения миллиметровой бумаги.

Гистологическое изучение ран

После выведения животных из эксперимента на 3, 7, 14, 21 сутки проводили забор кожного лоскута с раневой областью. Раневой процесс изучали гистологическими и морфометрическими методами на микропрепаратах, изготовленных из экспериментального материала. Кожу крыс фиксировали в 10% формалине на фосфатном буфере (pH 7,2). Для морфологического исследования срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Маллори и по Ван-Гизону

Статистический анализ

Для сравнения размеров ран и количества новых кровеносных сосудов в ранах в разные моменты времени в группах был проведен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Весь статистический анализ проводился с использованием SPSS, а уровень значимости был установлен на $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количественный анализ размера раны

Начальные размеры раны были одинаковыми во всех группах. Размер ран у крыс в группе лечения ЭПО на 7, 14, и 21 значительно отличался от двух других групп ($P < 0,05$) (рис. 1, табл.1).

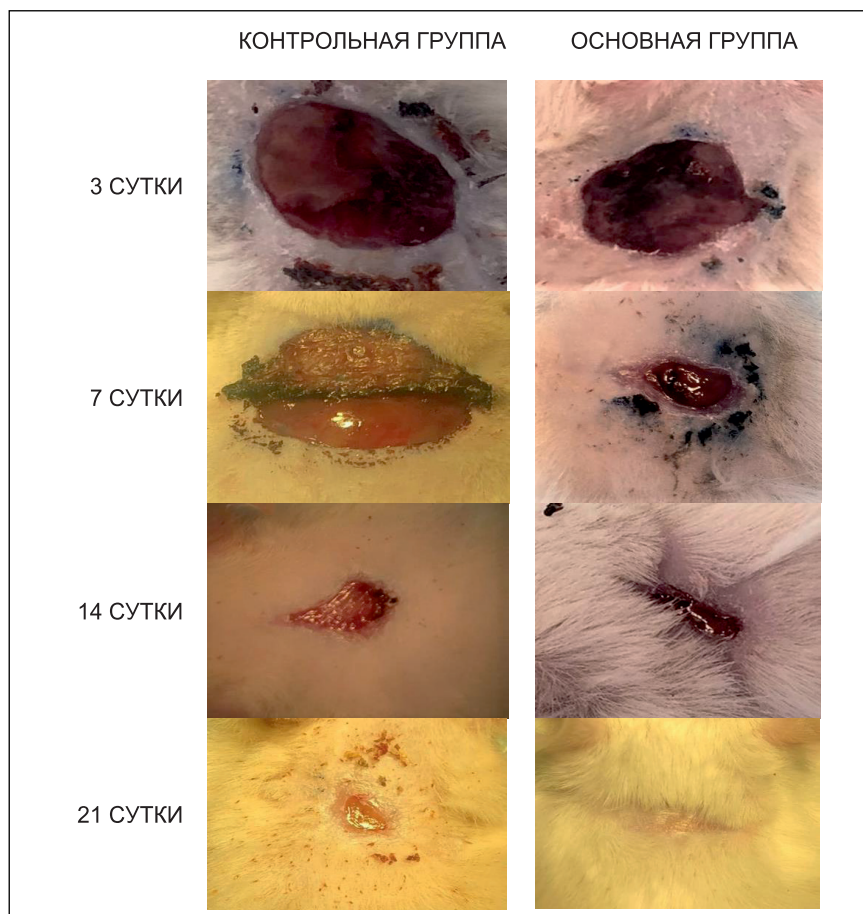


Рисунок 1 - Репрезентативные фотографии сравнения процесса заживления модельной плоскостной раны в исследуемых группах

Таблица 1 - Планиметрические показатели размеров ран в группах (P < 0,05)

Группа	Измерение площади раны (мм ²)				
	0 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
Контроль	260,2±0,3	198,1±1,2	168,1±1,6	27,7±1,0	14,3±2,1
Основная	259,9±0,3	167,6±2,4 (а)	51,1±3,2 (а)	19,3±0,6	0,5±0,4 (а,б)

Эти результаты были получены с помощью дисперсионного анализа ANOVA.
Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение:
а) значительная разница со стандартным лечением
б) значительная разница с лечением ЭПО

Различия и изменения размера раны были более значительными на 7 сутки, рана уменьшилась на 80,1% по сравнению с контрольной группой (35,4%), а на 14 сутки процент регенерации составил 92,6% в сравнении с контролем – 89,4%, на 21 сутки процент регенерации в ране при лечении ЭПО составил 99,9%, в контрольной группе 94,6% (рис. 2).

Таким образом, результаты данного эксперимента позволяют констатировать ускорение уменьшения площади ран кожи крыс при лечении ЭПО по сравнению с контролем.

Описание гистологической картины на разных этапах исследования:

Гистологическая картина ран основной и контрольной группы представлена на рисунке 3.

Гистологически у крыс контрольной группы на 3 сутки отмечается фаза выраженного воспаления в области дефекта тканей. Края раны содержат многочисленные нейтрофильные лейкоциты. На уровне дермы определяется выраженный отек. В качественном отношении не определяются значимые морфологические отличия по сравнению с основной группой, но наблюдается более выраженное полнокровие капилляров в пределах дермы.

Через 3 суток у животных основной группы отмечается морфологическая картина активного воспалительного

процесса, но в отличие от предыдущих групп, имеются участки новообразованного эпидермиса, перемежающиеся тонким слоем от края раны. В глубине дермы, на фоне имеющихся участков воспаления, появляются мелкие фрагменты грануляционной ткани с новыми сосудами.

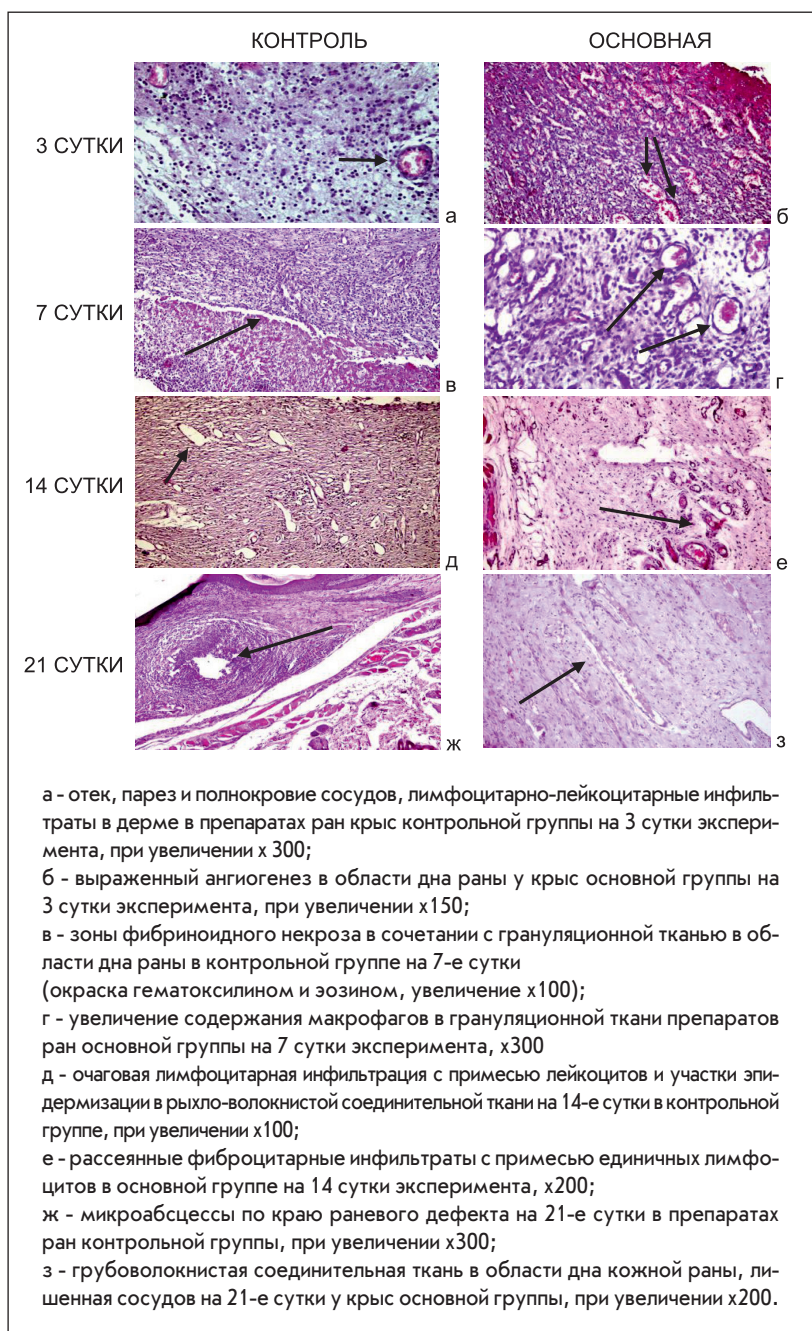
На 7 сутки в контрольной группе морфологически не определяется существенных отличий, но отек и инфильтрация на уровне дермы менее выражены. В подлежащей мышечной ткани также сохраняются воспалительный отек и инфильтрация. На уровне дна раны начинается формирование грануляционной ткани, среди которой встречаются единичные фибробласты и новые сосуды, но также встречаются микроабсцессы, заполненные лейкоцитами. Признаки формирования новообразованного эпидермиса отсутствуют.

В основной группе на 7 сутки характерно очищение поверхности раны, более выраженное, чем в контрольной группе. В глубоких слоях дермы встречаются очаги лейкоцитарной инфильтрации, но дно раны содержит грануляционную ткань со скоплениями фибробластов и тонкими коллагеновыми волокнами. Также идет прорастание новыми сосудами. В краевых зонах ран определяется истонченный эпителиальный пласт новообразованного эпидермиса, без признаков дезорганизации и отека.

На 14 сутки в контрольной группе характерно умень-



Рисунок 2 – Динамика изменения площади ран в процентах, * P < 0,05



- а - отек, парез и полнокровие сосудов, лимфоцитарно-лейкоцитарные инфильтраты в дерме в препаратах ран крыс контрольной группы на 3 сутки эксперимента, при увеличении $\times 300$;
- б - выраженный ангиогенез в области дна раны у крыс основной группы на 3 сутки эксперимента, при увеличении $\times 150$;
- в - зоны фибриноидного некроза в сочетании с грануляционной тканью в области дна раны в контрольной группе на 7-е сутки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$);
- г - увеличение содержания макрофагов в грануляционной ткани препаратов ран основной группы на 7 сутки эксперимента, $\times 300$
- д - очаговая лимфоцитарная инфильтрация с примесью лейкоцитов и участки эпидермизации в рыхло-волокнистой соединительной ткани на 14-е сутки в контрольной группе, при увеличении $\times 100$;
- е - рассеянные фиброцитарные инфильтраты с примесью единичных лимфоцитов в основной группе на 14 сутки эксперимента, $\times 200$;
- ж - микроабсцессы по краю раневого дефекта на 21-е сутки в препаратах ран контрольной группы, при увеличении $\times 300$;
- з - грубоволокнистая соединительная ткань в области дна кожной раны, лишенная сосудов на 21-е сутки у крыс основной группы, при увеличении $\times 200$.

Рисунок 3 - Гистологическая картина ран основной и контрольной группы

шение фибрино-лейкоцитарных масс. Увеличивается количество фибробластов и новых сосудов. Грануляционная ткань покрывает дно раны, но сохраняются очаги лейкоцитарной инфильтрации на уровне дермы. С периферии раны идет нарастание эпителия, но менее выраженное, чем в других группах.

В основной группе на 14 сутки развитие грануляционной ткани наиболее значительно продвинулось, просматривается сеть коллагеновых волокон, между которыми лежат фибробласты. Макрофаги диффузно разбросаны в грануляционной ткани недалеко от новых кровеносных сосудов. Грануляционная ткань, содержащая кровеносные сосуды, четко отделяется от краевых участков раны, про-

исходит краевая эпидермизация. Сохраняется дефект эпидермиса.

В контрольной группе на 21 сутки регенерация характеризуется наличием полноценного эпителия, покрывающего зрелую грануляционную ткань с прорастанием новыми сосудами, количество фибробластов и коллагеновых волокон значительно возросло. В глубоких слоях дермы встречаются единичные микроочаги лейкоцитарной инфильтрации.

В основной группе на 21 сутки эпителизация завершена, рубцовая ткань представлена соединительной тканью, содержащей большое количество коллагеновых волокон, лишенная сосудов. Эпидермис полностью дифференцирован в 4 слоя. В дерме коллагеновые волокна собраны в пучки параллельно поверхности эпидермиса. Макрофаги встречаются редко. Видны закладки волос.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что ЭПО способствует скорости восстановления соединительной ткани в дерме, по-видимому, посредством усиления процессов миграции, пролиферации и активности фибробластов. Выяснение механизма влияния ЭПО на фибробласты и фазы раневого процесса требует проведения дальнейших исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ангиогенез, миграция клеток, воспаление, синтез временного матрикса, отложение коллагена и реэпителизация играют важную роль в восстановлении кожи. Это многоступенчатый процесс, характеризующийся упорядоченной последовательностью событий [10]. Хотя большая часть сложности ангиогенного каскада еще не изучена, известно, что он является результатом согласованного взаимодействия между внеклеточным матриксом, клетками и факторами роста. VEGF играет ключевую роль в инициации ангиогенеза,

основываясь на его способности индуцировать экспрессию протеаз, которые переваривают компоненты внеклеточного матрикса, которые препятствуют ангиогенезу, способствовать пролиферации эндотелиальных клеток и предотвращать их апоптоз [11]. Экспериментальные данные продемонстрировали экспрессию VEGF и его рецепторов во время заживления ран [12].

ЭПО - гликопротеиновый гормон, обладающий несколькими биологическими эффектами. Эти эффекты опосредованы определенным связыванием с его рецептором клеточной поверхности (ЭПОР), рецептором цитокинов типа 1, который экспрессируется в эритроидных клетках-предшественниках и в некоторых негематопэ-

тических клетках. Как следствие, путь передачи сигналов ЭПО-ЭПОР участвует в нескольких негематопоэтических биологических действиях. ЭПО стимулирует митоз и вызывает дифференцировку и активацию множества клеточных линий, таких как эндотелиальные, миокардиальные, гладкомышечные и мезангиальные клетки. ЭПО действует как фактор роста, и открытие [3] рецептора ЭПО в эндотелиальных клетках человека и синергия между VEGF и ЭПО указывает на то, что он может действовать как прямой, а также как косвенный ангиогенный фактор. Это подтверждается открытием общего предка для гемопоэтических и эндотелиальных клеток - гемангиобластов, на что также указывает наличие общих антигенов на поверхности обоих типов клеток [13]. Кроме того, VEGF и ЭПО имеет несколько общих регуляторных свойств: оба участвуют в созревании медуллярных предшественников и используют тирозинкиназы в качестве внутриклеточных мессенджеров [14].

Это исследование показало ускорение регенерации ран в группе лечения ЭПО, что подтверждено планиметрически и выражается в изменении размера ран у крыс в группе лечения ЭПО на 7, 14, и 21, который значительно отличался от контрольной группы. Планиметрическое исследование показало, что площадь ран в основной группе уменьшалась быстрее, достигая полной эпителизации раны к концу исследования. По данным морфологического исследования образцов ран основной группы установлено, что стадия пролиферации достигает пика к 7 суткам, после 14 суток исследования отмечается переход в стадию ремоделирования, тогда как в контрольной группе стадия

воспаления затягивается до 7 суток с медленным переходом в стадию пролиферации, которая также затягивается и накладывается на начинающуюся фазу ремоделирования в конце эксперимента.

Таким образом, это исследование показало, что регенерация ран была значительно ускорена в группе с лечением ЭПО. Это может иметь особое значение в клинической ситуации лечения хронических ран.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Толеубаев Медет Толеубайулы – сбор, получение первичного материала для исследования,

Дмитриева Мария Викторовна – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи,

Кожжахметов Сакен Кайруллинович – редактирование, одобрение окончательной версии статьи,

Игисинов Нурбек Сагинбекович – статистическая обработка материала,

Омаров Талгат Маратович – морфометрическая обработка полученного материала,

Нигмет Ермек Бекбулатович – редактирование, одобрение окончательной версии статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- 1 Nekoui A, Blaise G. Erythropoietin and Nonhematopoietic Effects. *The American journal of the Medical Sciences*. 2017;353(1):76-81. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.10.009
- 2 He J, Zhong X, Zhao L, Gan H. JAK2/STAT3/BMP-2 axis and NF- κ B pathway are involved in erythropoietin-induced calcification in rat vascular smooth muscle cells. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2019;23(4):501–512. DOI: 10.1007/s10157-018-1666-z
- 3 Kimáková P, Solar P, Solarova Z, et al. Erythropoietin and Its Angiogenic Activity. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(7):1519. DOI:10.3390/ijms18071519
- 4 Hameed Al-Sarraf, Malatiali S, Al-Awadi M, Redzic Z. Effects of erythropoietin on astrocytes and brain endothelial cells in primary culture during anoxia depend on simultaneous signaling by other cytokines and on duration of anoxia. *Neurochem Int*. 2018;113:34-45. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.11.014
- 5 Hofer M, Hoferova Z, Falk M. Pharmacological Modulation of Radiation Damage. Does It Exist a Chance for Other Substances than Hematopoietic Growth Factors and Cytokines? *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(7):1385. DOI: 10.3390/ijms18071385
- 6 Ferozepurwalla Z, Marzan J, Thielemans L, Birdsey G. Molecular and Cellular Mechanisms of Angiogenesis. *Heart of the Matter*, 2005. P. 219-226
- 7 Chin Chai Y, Mendes LM, et al. Fine-tuning pro-angiogenic effects of cobalt for simultaneous enhancement of vascular endothelial growth factor secretion and implant neovascularization. *Acta Biomaterialia*. 2018;72:447-460. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.03.048
- 8 Chamorro ME, Maltaner R, Schiappacasse A, et al. Role of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) in the increased sensitivity of endothelial cells to a promigratory effect of erythropoietin in an inflammatory environment. *Biol Chem*. 2020;401(10):1167-1180. DOI: 10.1515/hsz-2020-0136
- 9 Yaghobee S, Rouzmeh N, Aslroosta H, Mahmoodi S, et al. Effect of Topical Erythropoietin (EPO) on palatal wound healing subsequent to Free Gingival Grafting (FGG). *Braz Oral Res*. 2018;32:e55. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0055
- 10 Bikfalvi A. History and conceptual developments in vascular biology and angiogenesis research: a personal view. *Angiogenesis*. 2017;20(4):463–478. DOI: 10.1007/s10456-017-9569-2
- 11 Aguilar-Cazareset D, Chavez-Dominguez R, Carlos-Reyes A, et al. Contribution of Angiogenesis to Inflammation and Cancer. *Front. Oncol*. 2019;9:1399. DOI: 10.3389/fonc.2019.01399
- 12 Huan Ting Ong, Rodney J Dillely. Novel non-angiogenic role for mesenchymal stem cell-derived vascular endothelial growth factor on keratinocytes during wound healing. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;44:69-79. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.11.002
- 13 Slukvin II, Kumar A. The mesenchymoangioblast, mesodermal precursor for mesenchymal and endothelial cells. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(19):3507–3520. DOI: 10.1007/s00018-018-2871-3
- 14 Fukui K, Shinozaki Y, Kobayashi H, Deai K, et al. JTZ-951 (enarodustat), a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF- α protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol*. 2019;859:172532. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172532