

ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА И ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И МОРФОЛОГИЮ ОЧАГА ПОВРЕЖДЕНИЯ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Осиков М.В.¹, Гиниатуллин Р.У.², Кузьмин А.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

²ГБУЗ «Многoproфильный центр лазерной медицины» Министерства здравоохранения Челябинской области, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Цель работы – оценить влияние комбинированного применения эритропоэтина (ЭПО) и лазерного излучения (ЛИ) ближнего инфракрасного диапазона на неврологический статус и морфологические изменения в коре головного мозга при экспериментальной ишемии головного мозга (ЭИКГМ). Исследование выполнено на 70 нелинейных крысах. ЭИКГМ моделировали диатермокоагуляцией пинальных сосудов. Через 2 часа после индукции ЭИКГМ проводили облучение области ишемии диодным лазером (длина волны 970 нм) в течение 2 мин; через 3, 24 и 48 ч вводили ЭПО в дозе 5000 МЕ/кг. Неврологический статус животных оценивали по шкале Garcia J. H. В очаге ишемического повреждения на срезах головного мозга подсчитывали на условной единице площади количество нейронов, нейронов с хроматолизом и клеток-теней. Установлено, что при ЭИКГМ на 1, 3, 7, 14 и 30 сутки наблюдения развиваются поведенческие нарушения и очаговый неврологический дефицит, оцениваемый у крыс по шкале Garcia J.H., на 7, 14 и 30 сутки в очаге ишемии коры головного мозга снижается количество нейронов и увеличивается количество нейронов с хроматолизом и клеток-теней. При комбинированном применении ЭПО в суммарной дозе 15000 МЕ/кг и ЛИ при ЭИКГМ улучшается неврологический статус на 1, 3, 7 сутки наблюдения и восстанавливается на 14 и 30 сутки эксперимента; в очаге ишемии коры головного мозга на 7, 14 и 30 сутки снижается количество нейронов с хроматолизом и клеток-теней и увеличивается количество нейронов. При ЭИКГМ на фоне комбинированного применения ЭПО и ЛИ установлена ассоциация между показателем неврологического статуса, оцениваемого по шкале Garcia J. H. и морфометрическими показателями в очаге ишемического повреждения коры головного мозга.

Ключевые слова: церебральная ишемия, эритропоэтин, лазерное излучение, неврологический статус, морфология.

EFFECT OF ERYTHROPOETIN AND LASER RADIATION ON THE NEUROLOGIC STATUS AND MORPHOLOGY OF THE DEFENSE FACILITY IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA

Osikov M.V.¹, Giniatullin R.U.², Kuzmin A.N.¹

¹South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

²"The Multipurpose Center of Laser Medicine" of the Ministry of Health of the Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

The aim of this research work is to evaluate the effect of combined application of erythropoietin (EPO) and laser radiation (LR) of the near infrared range on neurological status and morphological changes in the cerebral cortex in experimental cerebral ischemia (ECI). The study was performed on 70 nonlinear rats. ECI was modeled by diathermocoagulation of the pial vessels. Two hours after the induction of ECI, the ischemic area was irradiated with a diode laser (wavelength 970 nm) for 2 min; After 3, 24 and 48 hours, EPO was administered at a dose of 5000 IU / kg. The neurological status of the animals was assessed according to the Garcia J.H. scale. The number of neurons, neurons with chromatolysis and shadow cells was counted in the area of ischemic damage in brain sections. It has been established that in the group of rats with ECI have developed behavioral disorders and focal neurological deficit, estimated by the Garcia J.H. scale on the 1st, 3rd, 7th, 14th and 30th day of observation. The number of neurons decreases, on the contrary, the number of neurons with chromatolysis and shadow cells increases progressively on the 7th, 14th and 30th days. In the group of rats with combined use of EPO at a total dose of 15,000 IU / kg and LR on ECI the neurologic status improves on the 1st, 3rd, and 7th day of observation and is restored on the 14th and 30th days of the experiment; In the focus of cerebral cortex ischemia, the number of neurons with chromatolysis and shadow cells progressively decreases on the 7th, 14th and 30th days, and the number of intact neurons increases. In the group of rats with ECI and

combined use of EPO and LR, an association was determined between the neurological status score, estimated by the Garcia J. H. scale, and the morphometric parameters in the focus of ischemic damage of the cerebral cortex.

Keywords: cerebral ischemia, erythropoietin, laser radiation, neurological status, morphology.

При ограничении кровоснабжения головного мозга происходит ряд патохимических процессов, приводящих к формированию инфаркта мозга в связи с гибелью клеток путем некроза и апоптоза. Максимально раннее терапевтическое воздействие на зону пенумбры (обратимо поврежденная ишемизированная ткань головного мозга вокруг сформированного очага инфаркта) позволяет сократить площадь потенциально необратимых повреждений в головном мозге и нарушений функций организма. Как правило, в области пенумбры сохранен энергетический метаболизм и присутствуют лишь функциональные изменения, но клетки остаются жизнеспособными с сохранным ионным гомеостазом. Для этого необходимо максимально раннее восстановление адекватной перфузии, а также проведение нейропротекторной терапии, уменьшающей разрушение нейронов вследствие ишемии и деполяризации мембран. Однако эффективность нейропротекторной терапии ишемических повреждений центральной нервной системы (ЦНС) является невысокой, что вызывает необходимость поиска новых методов, подходов для лечения ишемических поражений нервной ткани. В этом отношении внимание привлекает ЭПО – эгликопротеин с молекулярной массой 30,4 кДа, основная часть которого синтезируется пери- и тубулярными клетками почек в ответ на снижение парциального давления кислорода при участии гипоксия-индуцируемого фактора-1. Кроме этого, ЭПО может синтезироваться нейронами, клетками микроглии, гепатоцитами и др. клетками [1]. Основной точкой приложения для действия ЭПО являются клетки эритроидного ряда в костном мозге, где его эффект проявляется в пикомолярных концентрациях. Открытие рецепторов для ЭПО на нейронах позволило обнаружить его новые биологические эффекты [2]. В частности, ЭПО контролирует эмбриональное развитие мозга, способствует восстановлению когнитивной функции и препятствует атрофии при экспериментальном сотрясении мозга, аутоиммунном энцефаломиелите [3]. Ранее нами установлено позитивное влияние ЭПО на аффективный статус, психофизиологический статус, функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных с терминальной хронической почечной недостаточности, находящихся на заместительной почечной терапии [4, 5]. Показано, что структура рецептора для ЭПО на неэритроидных клетках отличается от рецептора на клетках-предшественницах эритроцитов, а для его активации требуются наномолярные концентрации ЭПО, что снижает вероятность перекрестных эффектов ЭПО на эндокринном и паракринном уровнях. Полученные данные позволяют рассматривать локальную систему ЭПО-рецептор ЭПО как звено неспецифической защиты при повреждении, а рецепторы ЭПО на неэритроидных клетках обозначаются как защищающие ткань рецепторы. Такие рецепторы по структуре являются

гетеродимером, состоящим из субъединиц рецептора ЭПО и β CR (общий рецептор β , CD131), последний также представлен в составе рецепторов для гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерлейкина-3, интерлейкина-5 [6]. Такой тип рецепторов ЭПО обнаружен в ЦНС и периферической нервной системе, сетчатке и др. тканях. Установлено, что воздействие лазерного излучения (ЛИ) на ткани головного мозга активирует неоангиогенез [7]. В зонах, подвергшихся воздействию ЛИ, увеличивается экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), прежде всего, в сосудах микроциркуляторного русла, что приводит к восстановлению, перфузии тканей, в том числе после ишемии головного мозга [8]. В связи с вышесказанным, клинико-морфологическое исследование нейротропных эффектов комбинированного применения ЭПО и ЛИ представляется актуальным и перспективным в клиническом плане. **Цель работы** – оценить влияние комбинированного применения эритропоэтина и лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона на неврологический статус и морфологические изменения в коре головного мозга при экспериментальной ишемии головного мозга.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на 70 беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 220–250 г. в экспериментальной операционной с соблюдением правил асептики и антисептики, под общей анестезией препаратом «Золетил» (Virbac «Sante Animale», Франция; 20 мг/кг). Животные были разделены на 3 группы: 1 группа (n=10) – контроль, у животных проводили трепанацию черепа и вскрытие твердой мозговой оболочки без диатермокоагуляции пиальных сосудов (ложнооперированные животные). Группа 2 (n=30) – модель ЭИКГМ создавали путем диатермокоагуляции пиальных сосудов коры головного мозга в сенсомоторной зоне. Группа 3 (n=30) – животные, у которых на фоне ЭИКГМ применяли ЭПО и ЛИ: через 2 часа после индукции ЭИКГМ проводили дистанционное накожное облучение области операции диодным лазером «ИРЭ-ПОЛЮС» (длина волны 970 нм, моноволоконный световод 0,6 мм, мощность 1Вт, экспозиция 2 минуты), через 3, 24 и 48 часов от индукции ИКГМ внутрибрюшинно вводили ЭПО («Эпокрин», ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург) в разовой дозе 5000 МЕ/кг, суммарная доза 15000 МЕ/кг. Оценка неврологического статуса проводили на 1, 3, 7, 14, 30 сутки, морфологию очага повреждения – на 7, 14 и 30 сутки после индукции ЭИКГМ. Неврологический дефицит у крыс исследовали с использованием шкалы Garcia J.H. и оценкой следующих параметров: спонтанная активность в клетке за 5 мин; симметричность вытягивания передних конечностей; симметричность движений; способность забираться по стенке проволочной клетки; реакция на прикосновение к каждой стороне туловища; ответ на прикосновение к вибриссам. Максимальный неврологический дефицит – 3 балла, его полное отсутствие – 18 баллов. После выведения животных из

эксперимента головной мозг фиксировали, срезы окрашивали по методам Бильшовского и Ниссля. Подсчитывали на микроскопе «Leica DMRXA» (Германия) с помощью компьютерной программы анализа изображений «ImageScore M» (Россия, Москва) на условной единице площади количество нейронов (неизмененных, с хроматолизом, клеточек-теней). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q₁-Q₃]. Значимость различий между группами оценивали при помощи критериев Крускалла – Уолиса, Манна – Уитни, Фридмана. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,01.

Результаты исследования. В контрольной группе ложнооперированных животных нами не отмечено значимой разницы между показателями неврологического статуса у крыс по шкале Garcia J.H. на всех сроках наблюдения (табл. 1).

Таблица 1

Влияние комбинированного применения ЭПО и ЛИ на неврологический дефицит по шкале Garcia J.H. при ЭИКГМ (баллы, Me [Q₁-Q₃])

Группы животных	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Группа 1. Контроль	17 [17,00-18,00]	18 [17,00-18,00]	18 [18,00-18,00]	18 [18,00-18,00]	18 [18,00-18,00]
Группа 2. ЭИКГМ	5 [4,00-5,25]	6 [5,00-7,25]	9 [8,00-10,5]	12 [11,0-13,0]	15 [14,0-16,25]
Группа 3. ЭИКГМ+ ЭПО+ЛИ	8 [6,0-9,0]	13 [11,50-14,00]	15 [13,75-16]	16,5 [15,0-17,0]	17,5 [16,75-18,0]
Различия (критерий Фридмана)	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001
Различия (критерий Манна – Уитни)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ =0,05 P ₂₋₃ <0,001	P ₁₋₂ =0,003 P ₁₋₃ =0,06 P ₂₋₃ <0,001

Показатель варьировал по медиане в диапазоне 17–18 баллов. В группе животных с ЭИКГМ на 1, 3, 7, 14 и 30 сутки наблюдения развиваются поведенческие нарушения и очаговый неврологический дефицит в виде двигательных, чувствительных и статико-координаторных расстройств, которые медленно и не полностью регрессируют к 30 суткам эксперимента. Количественным эквивалентом изменений неврологического статуса у крыс явилось снижение показателя по шкале Garcia J.H. в 2–3 раза по сравнению с группой ложнооперированных животных, наибольшие изменения зафиксированы на 1–3 сутки, когда показатель составил 5–6 баллов, даже к 30 суткам эксперимента показатель неврологического дефицита не достигал значений в контрольной группе животных (табл. 1). При оценке морфологических изменений при экспериментальной ЭИКГМ в очаге

ишемического повреждения головного мозга обнаружены изменения количественного представительства интактных нейронов, а также нейронов с признаками повреждения (табл. 2).

Таблица 2

Влияние комбинированного применения ЭПО и ЛИ на морфометрические показатели в очаге повреждения при ЭИКГМ (количество клеток / у.е. площади, Ме [Q1-Q3])

Группы / Показатели	Группа 2. ЭИКГМ			Группа 3. ЭИКГМ + РЭП+ЛИ		
	7 сутки	14 сутки	30 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Интактные нейроны	36,50 [30,87-42,77]	30,38 [23,08-36,39]	25,21 [15,96-32,29] #	92,95 [91,34-3,85] *	95,71 [90,40-6,67] *	99,67 [95,12-103,01] *
Нейроны с хроматолизом	25,94 [25,21-26,73]	34,10 [32,03-35,09] #	42,10 [40,45-43,10] #	8,13 [7,57-8,69] *	6,17 [6,00-7,12] *	3,93 [3,64-4,40] *
Клетки-тени	62,25 [58,08-66,84]	70,75 [67,04-72,68] #	76,35 [70,77-78,01] #	7,23 [6,18-7,66] *	3,84 [3,60-4,75] *	2,05 [1,87-2,39] *

Примечание. * – статистические значимые ($p < 0,01$) различия с группой 2 на соответствующие сутки, # – при сравнении с 7 сутками в группе 2.

Так, в динамике наблюдения 7–30 суток выявлено прогрессивное снижение количества интактных нейронов, статистически значимое на 30 сутки по сравнению с 7 сутками, а также увеличение количества нейронов с хроматолизом и клеток-теней на 14 и 30 сутки по сравнению с 7 сутками после ЭИКГМ.

Обнаруженные изменения неврологического статуса и морфологии очага повреждения при экспериментальной ЭИКГМ являются отражением ограничения кровотока, ишемии сенсомоторной зоне коры больших полушарий головного мозга и гипоксического некробиоза нейронов. Показательно, что формирование инфаркта происходит в течение 28–72 ч с момента развития инсульта, возможно, и дольше с учетом влияний сохраняющегося отека мозга и других отдаленных последствий ишемии.

Комбинированное применение ЭПО и ЛИ при экспериментальной ЭИКГМ приводит к существенному изменению неврологического статуса, оцениваемого по шкале Garcia J.H. (табл. 1). Так, уже через 1 сутки после индукции ЭИКГМ, применения ЛИ и однократного введения ЭПО наблюдается статистически значимое увеличение показателя неврологического статуса по сравнению с группой животных с ЭИКГМ. Такая тенденция сохраняется на 3, 7, 14 и 30 сутки наблюдения, причем на 14 и 30 сутки не обнаружено статистически значимых изменений показателя неврологического статуса по сравнению с контрольной группой животных, что позволяет говорить о полном восстановлении неврологического статуса после комбинированного применения ЭПО и ЛИ. При

морфометрическом исследовании препаратов головного мозга животных с ЭИКГМ установлено, что, начиная с 7 суток, снижается по сравнению с контрольной группой количество нейронов с хроматолизом и клеток-теней, соответственно в 3,2 раза и 8,6 раза. Количество интактных нейронов на условной единице площади возрастало на 7 сутки 2,5 раза, на 14 сутки – в 3,2 раза по сравнению с контрольной группой крыс с ЭИКГМ. На 30 сутки количество нейронов с хроматолизом и клеток-теней достигало минимальных значений и снижалось в 10,7 раза и 31, 2 раза соответственно по сравнению с группой крыс с ЭИКГМ, а количество интактных нейронов примерно в 4 раза превышало значения у крыс с церебральной ишемией без лечения.

Установлено с использованием методов корреляционного анализа, что у крыс с ЭИКГМ на фоне комбинированного применения ЭПО и ЛИ на 7, 14, 30 сутки показатель неврологического статуса нарастает по мере увеличения количества интактных нейронов в очаге церебрального ишемического повреждения (соответственно $R=0,62$; $p<0,05$; $R=0,71$; $p<0,05$; $R=0,85$; $p<0,05$), снижения количества нейронов с хроматолизом (соответственно $R=-0,49$; $p<0,05$; $R=-0,49$; $p<0,05$; $R=-0,68$; $p<0,05$) и снижения количества клеток-теней (соответственно $R=-0,44$; $p<0,05$; $R=-0,44$; $p<0,05$; $R=-0,65$; $p<0,05$).

Улучшение неврологического статуса по шкале Garcia J.H. и изменение морфометрических показателей в очаге ишемического повреждения у животных с ЭИКГМ после применения ЭПО и ЛИ, возможно, связано с синергетическими эффектами ЛИ и ЭПО. Восстановление кровотока и нейропротекторные эффекты комбинированного применения ЭПО могут быть обусловлены несколькими механизмами. Во-первых, вазотропными эффектами ЭПО и улучшением кровоснабжения ишемизированной области. Установлено, что в эндотелиоцитах в условиях гипоксии комплекс рецептора ЭПО и β CR соединяется с рецептором для фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF). Такое взаимодействие необходимо для стимуляции неоангиогенеза церебральных сосудов и ЭПО-опосредованной продукции NO эндотелиоцитами [9]. Кроме этого, в отношении эндотелиоцитов ЭПО оказывает пролиферативный и хемотаксический эффекты, особенно выраженные в постишемическом периоде. Во-вторых, нейротропными эффектами ЭПО. Так, нейропротекторный эффект ЭПО реализуется за счет препятствия апоптозу нейронов в условиях гипоксии. Наряду с этим, ЭПО стимулирует функцию нейронов, улучшает их жизнеспособность через активацию Ca-каналов и высвобождение нейромедиаторов, является антагонистом глутамата, регулирует продукцию нейромедиаторов, увеличивает активность антиоксидантных ферментов, тормозит NO-зависимые свободнорадикальные процессы. Кроме этого, ЭПО регулирует созревание и дифференцировку олигодендроглии и пролиферацию астроцитов, оказывает антиапоптотический эффект на клетки микроглии.

Внутриклеточная трансдукция сигнала после связывания ЭПО с рецептором обеспечивается Jak-2-зависимыми сигнальными путями: трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции (STAT-5, STAT-3), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), протеинкиназа В (PKB), гликоген-синтаза киназа-3 β (GSK-3 β), митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) и др. [10]. Так, STAT-5 приводит к активации антиапоптогенных генов и генов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку клеток. PI3K, PKB и МАРК подавляют активность GSK-3 β , что приводит к стабилизации мембраны митохондрий (сохранение потенциала митохондриальной мембраны), снижению выхода цитохрома с и Аraf-1-зависимой активации каспаз. Кроме того, снижение активности GSK-3 β угнетает NF κ B-зависимый синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ6, TNF- α , MCP-1 и др. С другой стороны, PKB опосредует синтез eNOS в эндотелиальных и др. клетках.

Выводы

1. При экспериментальной ишемии коры головного мозга на 1, 3, 7, 14 и 30 сутки наблюдения развиваются поведенческие нарушения и очаговый неврологический дефицит, оцениваемый у крыс по шкале Garcia J.H., на 7, 14 и 30 сутки в очаге ишемии коры головного мозга прогрессивно снижается количество интактных нейронов, а также увеличивается количество нейронов с хроматолизом и клеток-теней.

2. При комбинированном применении эритропоэтина в суммарной дозе суммарная доза 15000 МЕ/кг и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга установлено улучшение неврологического статуса крыс на 1, 3, 7 сутки наблюдения и его восстановление на 14 и 30 сутки эксперимента; в очаге ишемии коры головного мозга на 7, 14 и 30 сутки прогрессивно снижается количество нейронов с хроматолизом и клеток-теней и увеличивается количество интактных нейронов.

3. При экспериментальной ишемии коры головного мозга на фоне комбинированного применения эритропоэтина и лазерного излучения установлена ассоциация между показателем неврологического статуса, оцениваемого по шкале Garcia J. H., и морфометрическими показателями в очаге ишемического повреждения коры головного мозга.

Список литературы

1. Fenjves E.S. Human, nonhuman primate, and rat pancreatic islets express erythropoietin receptors / E.S. Fenjves, M.S. Ochoa, O. Cabrera [et al.] // Transplantation. – 2003. – Vol. 75. – P. 1356-1360.

2. Arcasoy M.O. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin / M.O. Arcasoy // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 141. – P. 14-31.
3. McPherson R.J. Erythropoietin for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / R.J. McPherson, S.E. Juul // Curr. Opin. Pediatr. – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 139-145.
4. Осиков, М.В. Влияние эритропоэтина на процессы свободнорадикального окисления и экспрессию гликопротеинов в тромбоцитах при хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. – Т. 157, № 1. – С. 30-33.
5. Осиков М.В. Плейотропные эффекты эритропоэтина при хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, В.Ю. Ахматов, Л.Ф. Телешева, А.А. Федосов, Ю.И. Агеев, Л.Г. Суровяткина // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-1. – С. 218-224.
6. Mirza S. The role of interchain heterodisulfide formation in activation of the human common beta and mouse betaL-3 receptors / S. Mirza, J. Chen, J.M. Murphy [et al.] // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285. – P. 24759-24768.
7. Chung H. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy / H. Chung, T. Dai, S.K. Sharma, Y.Y. Huang, J.D. Carroll, M.R. Hamblin // Ann Biomed Eng. – 2012. – V. 40(2). – P.516-533.
8. Головнева Е.С. Механизмы формирования нового сосудистого русла в ответ на высокоинтенсивное лазерное воздействие. Обоснование применения лазерных технологий в хирургии (экспериментальные исследования с внедрением их в клиническую практику) / под ред. А.И. Козеля, Р.У. Гиниатуллина, Е.С. Головневой, Ж.А. Голощаповой. – Челябинск: ООО фирма «Пирс», 2009. – С.125–165.
9. Sautina, L. Induction of nitric oxide by erythropoietin is mediated by the β common receptor and requires interaction with VEGF receptor 2 / L. Sautina, Y. Sautin, E. Beem [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 115. – P. 896-905.
10. Maiese K. Erythropoietin: New Directions for the Nervous System / K. Maiese, Z.Z. Chong, Y.C. Shang [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2012. – Vol. 13, № 9. – P. 11102-11129.