

## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА

Осиков М.В.<sup>1</sup>, Гиниатуллин Р.У.<sup>2</sup>, Кузьмин А.Н.<sup>1</sup>, Бойко М. С.<sup>1</sup>, Байсакалова Е.Д.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины» Министерства здравоохранения Челябинской области, Челябинск, e-mail: main@cgilh.chel.su;

<sup>3</sup>ООО «Консультативно-диагностический центр Челябинской медицинской академии», Челябинск, e-mail: Elizaveta\_bukreeva@mail.ru

Цель работы – оценить изменения гематологических показателей в динамике экспериментальной ишемии коры головного мозга (ЭИКГМ) в условиях системного применения эритропоэтина (ЭПО). Исследовались 60 половозрелых нелинейных крыс, которым моделировали ЭИКГМ путем диатермокоагуляции пиальных сосудов в задних отделах левой лобной доли головного мозга. ЭПО («Эпокрин 2000МЕ») вводили через 3, 24 и 48 ч в разовой дозе 5000 МЕ/кг. Гематологические показатели исследовали на анализаторе для ветеринарии «ВС-2800 Vet». При ЭИКГМ у крыс на 3-и, 7-е, 14-е сутки зафиксировано повышение количества лейкоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, мононуклеарных лейкоцитов, на 3-и и 7-е сутки зафиксированы признаки анемии в связи с уменьшением числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, а на 7-е сутки – гипохромия эритроцитов. Применение ЭПО при ЭИКГМ приводит к частичному или полному восстановлению концентрации эритроцитов, гемоглобина, гематокрита на 7-е, 14-е, 30-е сутки эксперимента, уменьшению размера эритроцита на 7-е и 14-е сутки, уменьшению содержания гемоглобина в эритроците на 14-е сутки. ЭПО восстанавливает представительство нейтрофилов в крови на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е сутки после ЭИКГМ, а содержание лимфоцитов восстанавливается на 7-е и 14-е сутки эксперимента.

Ключевые слова: церебральная ишемия, эритропоэтин, гематологические показатели.

## HEMATOLOGIC PARAMETERS IN CASE OF EXPERIMENTAL CEREBRAL CORTEX ISCHEMIA UNDER CONDITIONS OF APPLICATION OF ERYTHROPOIETIN

Osikov M.V.<sup>1</sup>, Giniatullin R.U.<sup>2</sup>, Kuzmin A.N.<sup>1</sup>, Boiko M. S.<sup>1</sup>, Baisakalova E.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

<sup>2</sup>The Multipurpose Center of Laser Medicine" of the Ministry of Health of the Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, e-mail: main@cgilh.chel.su;

<sup>3</sup>ООО «Consultative and diagnostic center of Chelyabinsk medical Academy», Chelyabinsk, e-mail: Elizaveta\_bukreeva@mail.ru

The aim of the work is to evaluate changes in hematological parameters in the dynamics of experimental cerebral cortex ischemia (EICGM) under conditions of systemic application of erythropoietin (EPO). We examined 60 mature nonlinear rats that were modeled by EICGM by diathermocoagulation of the pial vessels in the posterior regions of the left frontal lobe of the brain. EPO (Epokrin 2000 ME) was administered at 3, 24 and 48 hours in a single dose of 5000 IU / kg. Hematologic parameters were examined on the VS-2800 Vet veterinary analyzer. With EICGM in rats on the 3rd, 7th and 14th day, there was an increase in the number of leukocytes, polymorphonuclear leukocytes, mononuclear leukocytes, signs of anemia were recorded on days 3 and 7, due to a decrease in the number of erythrocytes, hemoglobin concentration, hematocrit, and on the 7th day - red blood cell hypochromia. The use of EPO in EICGM leads to a partial or complete restoration of the concentration of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit on the 7th, 14th, 30th day of the experiment, a decrease in the size of the erythrocyte on days 7 and 14, and a decrease in the hemoglobin content in the erythrocyte on the 14th day. EPO restores the representation of neutrophils in the blood at 3, 7, 14, 30 days after EICGM, and the lymphocyte content is restored on the 7th and 14th days of the experiment.

Keywords: cerebral ischemia, erythropoietin, hematological parameters.

Эритропоэтин (ЭПО) в настоящее время рассматривается не только как фактор регуляции эритропоэза. Обнаружение рецепторов для ЭПО на эндотелиоцитах, нефроцитах, нейронах, глиоцитах, лимфоцитах, моноцитах, эпителиоцитах, кардиомиоцитах и иных

клетках позволяет говорить о плейотропных эффектах данного гликопротеина [1, 2, 3]. Результаты предыдущих исследований при хронической почечной недостаточности, термической травме, у недоношенных новорожденных позволяют рассматривать ЭПО как мультипотентный гемопоэтический фактор, а также регулятор функциональной активности клеток крови, в том числе лейкоцитов, ингибитор апоптоза циркулирующих лимфоцитов и обладающий другими свойствами фактор [4, 5].

Цель работы – исследовать роль ЭПО в коррекции количественного состава клеток крови в условиях экспериментальной ишемии коры головного мозга (ЭИКГМ).

Материал и методы исследования. Эксперимент проведен на нелинейных половозрелых крысах-самцах (n=60) в соответствии с общепринятыми требованиями и нормативными актами (ETS № 123 от 18.03.1986, Страсбург). ЭИКГМ создавали путем диатермокоагуляции пиальных сосудов по периметру трепанационного отверстия в области задних отделов левой лобной доли и передних отделов левой теменной доли головного мозга (прецентральные и постцентральные извилины левого полушария головного мозга) под общей анестезией препаратом «Золетил» (Virbac «Sante Animale», Франция; 20 мг/кг) и верифицировали морфологическими методами [6]. Крыс рандомизировали на три группы: группа 1 (n=20) – ложнооперированные; группа 2 (n=20) – животные с ИКГМ; группа 3 (n=20) – животные с ЭИКГМ, которым через 3, 24, 48 часов после индукции ИКГМ внутрибрюшинно вводили ЭПО («Эпокрин» – эпоэтин альфа, ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА, Россия) в разовой дозе 5000 МЕ/кг [2, 4, 5]. Результаты эксперимента регистрировали после моделирования ЭИКГМ на 3-й, 7-й, 14-й, 30-й день с использованием анализатора для подсчета клеток крови у животных «BC-2800 Vet» («Mindray», Китай). Статистическая обработка проводилась с помощью программ IBM SPSS Statistics v.19. Значимость различий между группами животных исследовали с помощью критериев Крускалла–Уолиса, Манна–Уитни. Отличия считали значимыми при  $p \leq 0,01$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты оценки гематологических показателей в динамике ЭИКГМ представлены в таблице 1. На 3-и сутки эксперимента зафиксировано увеличение в крови общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. Количество тромбоцитов в крови значимо не изменяется во все сроки наблюдения. Обнаружено снижение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита без изменения эритроцитарных индексов. На 7-е сутки ЭИКГМ у крыс наблюдаются лейкоцитоз за счет увеличения концентрации в крови полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов, снижение концентрации в крови эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, а также показателей, характеризующих содержание и концентрацию гемоглобина в эритроците, что позволяет констатировать гипохромную,

нормоцитарную анемию. На 14-е сутки ЭИКГМ зафиксировано, как на 3-и и 7-е сутки, повышение представительства в крови лейкоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов. Количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, эритроцитарные индексы на 14-е сутки не имеют значимых отличий с группой ложнооперированных животных. На 30-е сутки обнаружено увеличение в крови общего количества лейкоцитов без значимых изменений популяционного состава лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов. Отметим, что в динамике ЭИКГМ в крови общее количество лейкоцитов, количество нейтрофилов, количество лимфоцитов на 7-е сутки статистически значимо выше, чем на 3-и сутки, а на 14-е сутки – ниже, чем на 3-и и 7-е сутки. Таким образом, выраженность лейкоцитоза при ЭИКГМ максимальна на 7-е сутки эксперимента.

Полагаем, что обнаруженные гематологические изменения связаны с ключевыми событиями в очаге повреждения при ЭИКГМ [7]. Так, лейкоцитоз является отражением реакции миелоидного и лимфоидного ростков костного мозга на синтез медиаторов воспаления в очаге, их источником могут быть глиоциты, эндотелиоциты. На ранних этапах (3-и сутки) увеличение количества лейкоцитов может быть связано с демаргинацией и выходом пристеночного пула в кровоток, миграцией зрелых клеток из костномозгового пула. Позднее (7-и сутки) лейкоцитоз обусловлен активацией миелоидного и лимфоидного ростков костного мозга. Системная воспалительная реакция, разворачивающаяся при инсульте, является фактором риска неблагоприятного исхода и ухудшения неврологического дефицита [8]. Ряд противовоспалительных фармакологических агентов, в частности селективные ингибиторы адгезивных молекул CD11b/CD18 на нейтрофилах, оказались успешными при экспериментальном инсульте, однако их применение ограничено в клинических условиях [9].

Применение ЭПО при ЭИКГМ приводит к изменению гематологических показателей: на 3-и сутки наблюдаются тенденция к увеличению количества в крови эритроцитов, концентрации гемоглобина и значимое увеличение гематокрита на 14% (табл. 2). Более выраженные значимые изменения зафиксированы на 7-е сутки: повышается концентрация в крови эритроцитов на 67%, концентрация гемоглобина повышается на 39%, гематокрита – на 22,5%, средний эритроцитарный объем снижается на 19%. Аналогичная тенденция по направленности изменений показателей «красной крови» наблюдается на 14-е сутки: повышается концентрация эритроцитов в крови на 49%, увеличивается концентрация гемоглобина в крови на 15,5%, повышается гематокрит на 7,1%, снижается размер эритроцитов на 15,4%, а также снижается содержание гемоглобина в одном эритроците на 11,1%. На 30-е сутки концентрация эритроцитов в крови увеличивается на 22,2%,

содержание гемоглобина – на 14,1%, гематокрит – на 6,1%.

Отметим, что относительно группы ложнооперированных животных после моделирования ЭИКГМ и применения ЭПО представительство эритроцитов, концентрация гемоглобина в крови, гематокрит снижены ( $p < 0,01$ ) на 3-и сутки, увеличены ( $p < 0,01$ ) – на 7-е, 14-е, 30-е сутки эксперимента; снижены ( $p < 0,01$ ) средний эритроцитарный объем на 7-е, 14-е и 30-е сутки, среднее содержание гемоглобина в одном эритроците – на 14-е сутки эксперимента. Полученные данные при ЭИКГМ свидетельствуют не только о восстановлении представительства числа эритроцитов в крови, концентрации гемоглобина, гематокрита на 3-и и 7-е сутки, но и о достоверном повышении ряда показателей: концентрации эритроцита и гемоглобина на 7-е, 14-е, 30-е сутки эксперимента и увеличении таким образом кислородной емкости крови (объемного содержания кислорода в артериальной крови) и, как следствие, кислородообеспечения нервной ткани.

Полагаем, что снижение среднего эритроцитарного объема на 7-е и 14-е сутки, а также снижение среднего содержания гемоглобина в одном эритроците на 14-е сутки эксперимента косвенно отражает активацию эритропоэза, увеличение синтеза клеток – предшественниц эритроидного ряда костного мозга, выход ретикулоцитов в кровь, увеличение относительного содержания ретикулоцитов среди эритроцитов крови. Как известно, ретикулоцит имеет меньший размер (объем) и меньшее содержание (концентрацию) гемоглобина в цитоплазме по сравнению со зрелыми эритроцитами.

На 3-и сутки ЭИКГМ значимо снижается количество в крови нейтрофилов, на правах тенденции снижается общее количество лейкоцитов и количество лимфоцитов. На 7-е и 14-и сутки снижается общее количество лейкоцитов за счет нейтрофилов и лимфоцитов. На 30-е сутки эксперимента общее количество лейкоцитов и количество лимфоцитов достоверно не изменяется, зафиксировано только снижение количества нейтрофилов. Отметим, что по сравнению с группой ложнооперированных животных при ЭИКГМ в условиях применения ЭПО на 3-и, 7-и и 14-е сутки наблюдения общее количество лейкоцитов, количество нейтрофилов и количество лимфоцитов повышено, а на 30-е сутки не имеет значимых отличий.

Полагаем, что полученные результаты изменений количества лейкоцитов в крови при ЭИКГМ в условиях применения ЭПО в определенной мере могут быть связаны с известными нейропротекторными свойствами ЭПО в очаге повреждения [1, 3], улучшением кислородообеспечения области церебральной ишемии (за счет увеличения количества эритроцитов) и, как следствие, уменьшением площади зоны ишемии (пенумбры), что обуславливает меньшую выраженность реакции миелоидного ростка костного мозга на повреждение нервной ткани, а значит, меньшее количество лейкоцитов в крови, прежде

всего нейтрофилов. В свою очередь снижение количества нейтрофилов в крови при ЭИКГМ в условиях применения ЭПО разрывает один из порочных кругов в механизме развития ишемии-реперфузии головного мозга, поскольку это снижает поступление в область альтерации (пенумбры) нервной ткани полиморфноядерных лейкоцитов после восстановления кровотока, а значит, ограничивает их деструктивный эффект на клетки нервной ткани, опосредованный ферментами, активными формами кислорода, цитокинами и другими факторами.

#### Выводы

1. При ЭИКГМ у крыс на 3-и, 7-и, 14-е сутки зафиксировано повышение общего количества лейкоцитов, количества полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов, на 3-и и 7-и сутки – повышение количества моноцитов и признаки анемии в связи с уменьшением числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, на 7-е сутки наблюдается гипохромия эритроцитов.

2. При ЭИКГМ применение ЭПО в суммарной дозе 15000 МЕ/кг приводит к увеличению количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита на 7-е, 14-е, 30-е сутки эксперимента, снижению среднего эритроцитарного объема на 7-е и 14-е сутки, снижению среднего содержания гемоглобина в одном эритроците на 14-е сутки эксперимента. Максимальная выраженность эритропоэтического эффекта ЭПО наблюдается на 7-е сутки эксперимента. В условиях применения ЭПО при ЭИКГМ снижается количество нейтрофилов в крови во все сроки наблюдения, общее количество лейкоцитов и количество лимфоцитов – на 7-е и 14-е сутки эксперимента.

Таблица 1

## Гематологические показатели при ЭИКГМ (Ме [Q1-Q3])

Показатели	3-и сутки		7-е сутки		14-е сутки		30-е сутки	
	Группа 1. Л/опериров. (n=5)	Группа 2. ЭИКГМ (n=5)	Группа 1. Л/опериров. (n=5)	Группа 2. ЭИКГМ (n=5)	Группа 1. Л/опериров. (n=5)	Группа 2. ЭИКГМ (n=5)	Группа 1. Л/опериров. (n=5)	Группа 2. ЭИКГМ (n=5)
WBC, 10 <sup>9</sup> /л	9,52 [9,04–10,32]	16,27 [13,37–24,08] *	8,01 [7,62–9,47]	28,45 [19,64–31,42] *	7,24 [6,11–8,35]	12,53 [11,22–16,75] *	7,11 [6,37–7,95]	8,88 [8,02–11,46] *
Neu, 10 <sup>9</sup> /л	1,31 [1,02–1,59]	3,05 [2,53–8,27] *	1,19 [0,97–1,43]	4,74 [3,95–6,22] *	1,05 [0,92–1,24]	2,41 [1,91–2,92] *	1,09 [0,92–1,24]	1,92 [1,38–2,77]
Lymph, 10 <sup>9</sup> /л	7,88 [7,32–8,60]	12,37 [12,01–17,62] *	6,52 [4,26–7,24]	22,98 [18,34–29,92] *	5,89 [4,75–6,78]	9,81 [8,21–14,02] *	6,02 [5,52–6,99]	6,67 [5,21–8,94]
Mon, 10 <sup>9</sup> /л	0,24 [0,21–0,27]	0,51 [0,46–0,99] *	0,33 [0,11–0,49]	0,47 [0,46–0,99] *	0,27 [0,18–0,43]	0,41 [0,29–0,68]	0,18 [0,14–0,25]	0,31 [0,20–0,41]
PLT, 10 <sup>9</sup> /л	676 [644–699]	596 [554–672]	629 [621–638]	622 [595–654]	652 [614–682]	641 [605–682]	677 [651–698]	651 [583–697]
RBC, 10 <sup>12</sup> /л	8,13 [7,78–8,22]	5,59 [4,12–7,01] *	8,42 [7,92–8,53]	5,95 [5,21–6,74] *	8,12 [7,72–8,23]	8,44 [7,81–8,97]	8,54 [8,02–8,93]	9,02 [8,33–9,79]
HGB, г/л	153,4 [144,2– 162,4]	130,7 [121,2–155,1] *	161,3 [151,2–174,2]	123,2 [121,0–127,3] *	155,1 [149,8–168,1]	155,7 [151,0–157,3]	165,1 [151,2–172,5]	162,1 [155,6–167,8]
HCT, %	47,3 [44,8–48,2]	35,2 [33,5–42,1] *	48,9 [46,2–51,3]	40,1 [38,2–46,7] *	46,7 [45,8–50,2]	47,8 [44,2–49,7]	47,9 [45,8–50,2]	49,0 [46,1–50,7]
MCV, фл	57,18 [56,40– 68,25]	62,96 [57,13–72,0]	58,21 [57,22–61,69]	63,19 [57,83–74,39]	57,81 [57,25–61,68]	55,72 [50,81–61,11]	55,94 [57,26–61,64]	53,95 [52,01–58,81]
MCH, пг	18,22 [18,41– 18,63]	22,51 [19,04–23,97]	19,41 [19,16–20,92]	18,47 [15,22–19,88] *	18,89 [19,11–20,97]	18,04 [17,42–21,53]	19,06 [19,14–20,97]	18,29 [18,02–22,31]
MCHC ,г/дл	30,55 [30,47– 33,25]	35,13 [31,87–37,92]	32,71 [33,16–33,91]	29,13 [26,15–31,72] *	33,01 [33,12–33,95]	32,52 [30,41–33,21]	34,94 [31,72–36,25]	32,99 [29,73–35,89]

Примечание. \* – значимые ( $p < 0,01$ ) различия с группой 1; WBC – лейкоциты, Neu – нейтрофилы, Lymph – лимфоциты, Mon – моноциты, PLT – тромбоциты, RBC – эритроциты, HGB – гемоглобин, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Таблица 2

Влияние ЭПО на гематологические показатели при ЭИКГМ (Ме [Q1-Q3])

Показатели	3-и сутки		7-е сутки		14-е сутки		30-е сутки	
	Группа 2. ЭИКГМ (n=5)	Группа 3. ЭИКГМ+ЭПО (n=5)	Группа 2. ЭИКГМ (n=5)	Группа 3. ЭИКГМ+ЭПО (n=5)	Группа 2. ЭИКГМ (n=5)	Группа 3. ЭИКГМ+ЭПО (n=5)	Группа 2. ЭИКГМ (n=5)	Группа 3. ЭИКГМ+ЭПО (n=5)
WBC, $10^9/л$	16,27 [13,37–24,08]	13,28 [12,40–16,23]	28,45 [19,64–31,42]	12,14 [9,22–14,74] *	12,53 [11,22–16,75]	9,42 [8,11–11,51] *	8,88 [8,02–11,46]	8,01 [7,57–8,58]
Neu, $10^9/л$	3,05 [2,53–8,27]	2,13 [1,20–2,95] *	4,74 [3,95–6,22]	2,56 [1,79–3,34] *	2,41 [1,91–2,92]	1,55 [1,02–2,42] *	1,92 [1,38–2,77]	1,22 [0,94–1,54] *
Lymph, $10^9/л$	12,37 [12,01–17,62]	10,78 [8,23–15,60]	22,98 [18,34–29,92]	9,25 [4,26–10,24] *	9,81 [8,21–14,02]	7,49 [6,75–7,87] *	6,67 [5,21–8,94]	6,52 [5,72–7,06]
Mon, $10^9/л$	0,51 [0,46–0,99]	0,44 [0,33–0,62]	0,47 [0,46–0,99]	0,39 [0,21–0,49]	0,41 [0,29–0,68]	0,37 [0,28–0,53]	0,31 [0,20–0,41]	0,38 [0,24–0,65]
PLT, $10^9/л$	596 [554–672]	567 [534–621]	622 [595–654]	577 [521–618]	641 [605–682]	592 [574–652]	651 [583–697]	692 [631–738]
RBC, $10^{12}/л$	5,59 [4,12–7,01]	7,01 [5,22–7,94]	5,95 [5,21–6,74]	9,92 [8,92–13,34] *	8,44 [7,81–8,97]	12,32 [10,22–14,34] *	9,02 [8,33–9,79]	11,04 [10,02–12,37] *
HGB, г/л	130,7 [121,2–155,1]	143,1 [134,0–151,2]	123,2 [121,0–127,3]	171,5 [162,2–194,1] *	155,7 [151,0–157,3]	179,8 [168,9–196,2] *	162,1 [155,6–167,8]	185,2 [171,7–192,9] *
HCT, %	35,2 [33,5–42,1]	40,2 [38,4–46,9] *	40,1 [38,2–46,7]	49,2 [47,8–53,1] *	47,8 [44,2–49,7]	51,2 [48,5–55,2] *	49,0 [46,1–50,7]	52,8 [50,3–56,3] *
MCV, фл	62,96 [57,13–72,0]	58,48 [55,33–64,52]	63,19 [57,83–74,39]	51,12 [47,0–54,15] *	55,72 [50,81–61,11]	47,11 [39,52–51,88] *	53,95 [52,01–58,81]	49,89 [47,26–54,83]

МСН, пг	22,51 [19,04– 23,97]	20,92 [19,14–22,13]	18,47 [15,22–19,88]	17,11 [15,45–18,23]	18,04 [17,42–21,53]	16,08 [14,21–19,71] *	18,29 [18,02–22,31]	18,06 [17,44–21,77]
МСНС ,г/дл	35,13 [31,87– 37,92]	34,75 [32,07–36,95]	29,13 [26,15–31,72]	33,61 [31,45–35,19]	32,52 [30,41–33,21]	35,22 [32,24–36,91]	32,99 [29,73–35,89]	34,44 [30,94–36,03]
Примечание. * – значимые ( $p < 0,01$ ) различия с группой 2								



## Список литературы

1. Arcasoy M.O. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin / M.O. Arcasoy // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 141. – P. 14–31.
2. Zhang. X. Protective effect of erythropoietin against myocardial injury in rats with sepsis and its underlying mechanisms / Zhang. X., Dong S., Qin Y., Bian X. // Mol. Med. Rep. – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. 3317–3329.
3. Miljus N. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems / Miljus N., Massih B., Weis M. A., Rison J. V., Bonnas C. B., Sillaber I., Ehrenreich H., Geurten B. R., Heinrich R. // J. Neurochem. 2017. – Vol. 141, № 1. – P. 63–74.
4. Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на содержание продуктов перекисного окисления липидов в лимфоцитах при экспериментальной термической травме / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, О.Т. Саедгалина // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 5. – С. 849–853.
5. 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.
6. Chen S.T. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction / Chen S. T, Hsu C. Y., Hogan E. L., Maricq H., Balentine J. D. // Stroke. – 1986. – Vol. 17, № 4. – P. 738–43.
7. Jin R. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. / Jin R., Yang G., Li G. // J. Leukoc. Biol. – 2010. – Vol. 87, № 5. – P. 779–789.
8. Yilmaz G. Cell adhesion molecules and ischemic stroke / Yilmaz G, Granger D. N. // Neurol. Res. – 2008. – Vol. 30. – P. 783–793.
9. Zhang L. Effects of a selective CD11b/CD18 antagonist and recombinant human tissue plasminogen activator treatment alone and in combination in a rat embolic model of stroke / Zhang L, Zhang Z. G., Zhang R. L., Lu M., Krams M., Chopp M. // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 1790–1795.