

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Осиков М.В.<sup>1</sup>, Гиниатуллин Р.У.<sup>2</sup>, Володченко А.М.<sup>1</sup>, Бойко М.С.<sup>1</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

---

Прогноз при спинальном инсульте во многом обусловлен правильным и своевременным применением адекватной и в то же время максимально эффективной, особенно на ранних сроках развития заболевания, нейропротекторной терапии. А используемые в настоящее время лекарственные препараты из этой группы недостаточно эффективны, в связи с чем требуются новые подходы и методы лечения. Цель работы – провести критический анализ данных по перспективным направлениям нейропротекции при ишемическом спинальном инсульте, представленных в базе данных Pubmed и РИНЦ. Выявлено, что среди терапевтических подходов для вторичной нейропротекции перспективными для применения при ишемии спинного мозга выступают антиоксиданты и регуляторы редокс-статуса, в частности мексидол и липоевая кислота. Потенциальный интерес представляют полифенольные соединения растительного происхождения – ресвератрол, куркумин, лютеолин, гинзенозид, тимоквинон и иные, а также эндогенные факторы – аденозин, НАД, мезенхимальные стволовые клетки. Особый интерес для нейропротекции при ишемических поражениях спинного мозга (СМ) представляет эритропоэтин – кислый гликопротеин, синтезируемый преимущественно в почках, но также и в нервной ткани с плеiotропными эффектами, реализуемыми в ЦНС при взаимодействии с тремя типами рецепторов на нейронах, глиоцитах, астроцитах, эндотелиоцитах церебральных сосудов и активации сигнальных путей Jak2/STAT-5, PI-3K/PKB, MAPK/ERK, GSK-3β, протеинкиназы С и иных, что приводит к антиапоптогенному, антиоксидантному, противовоспалительному эффектам, активации неoангиогенеза, нейрогенеза.

---

Ключевые слова: спинальный ишемический инсульт, нейропротекторная терапия, эритропоэтин

## PERSPECTIVE DIRECTIONS OF NEUROTYRE-TREAD THERAPY OF THE SPINAL ISCHEMIC STROKE

Osikov M.V.<sup>1</sup>, Giniatullin R.U.<sup>2</sup>, Volodchenko A.M.<sup>1</sup>, Boiko M.S.<sup>1</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

---

The forecast at a spinal stroke, including, depends on timely use of effective neurotyre-tread therapy, and medicines now in use from this group are insufficiently effective in this connection new approaches and methods of treatment are required. The work purpose – to carry out the critical analysis of the data on the perspective directions of a neuropatronage at an ischemic spinal stroke provided in the Pubmed database and RINTs. It is revealed that among therapeutic approaches for a secondary neuropatronage perspective for use at ischemia of a spinal cord antioxidants and regulators redox status act, in particular, мексидол and lime acid, polyphenolic connections of a plant origin - resveratrol, curcumine, лютеолин, гинзенозид, тимоквинон, etc. and also internal causes - adenosine, OVER, mesenchymal stem cells are of potential interest. Erythropoetin) - the acid glycoprotein synthesized mainly in kidneys but also and in nervous tissue with the pleiotropic effects realized in central nervous system in interaction with three types of receptors on neurons, the gliotsitakh, astrocytes, endotheliocytes of cerebral vessels and activation of alarm ways of Jak2/STAT-5, PI-3K/PKB, MAPK/ERK, GSK-3β, a protein kinase With, etc. that results in antiapoptogeny, antioxidant, antiinflammatory effects, activation of a neoangiogenesis, a neurogenesis is of special interest for a neuropatronage at ischemic defeats of СМ.

---

Keywords: spinal ischemic stroke, neurotyre-tread therapy, erythropoietin

Спинальный инсульт – это синдром, обусловленный повреждением спинного мозга (СМ), с нарушением его кровообращения и расстройством функций. Спинальный инсульт

встречается с частотой около 1% от всех инсультов, а ежегодная заболеваемость в мире составляет 12 случаев на 100 000 населения [1]. Инвалидизация при спинальном инсульте составляет до 30%. Патогенетическая терапия ишемического инсульта включает два основных направления: терапевтическая реперфузия ткани мозга и нейропротективная терапия [2]. Нейропротективная терапия сложна и разнообразна, назначение препаратов нейропротекторного ряда, особенно в ранние сроки, позволяет снизить количество транзиторных ишемических атак и «малых» инсультов; сохранить нейроны в зоне пенумбры и уменьшить размеры инфарктного ядра; увеличить время «терапевтического окна», создать основу для проведения тромболитической терапии; защитить от реперфузионного повреждения [3]. Прогноз при спинальном инсульте при своевременно и правильно проведенной терапии зависит от массивности зоны повреждения и сопутствующих заболеваний, во многих случаях удается добиться восстановления двигательной активности, чувствительности и ликвидации тазовых нарушений. В современной неврологической практике имеется большое количество нейропротекторных лекарственных препаратов, а также методик их применения при лечении сосудистой патологии ЦНС, но проводимая нейропротекторная терапия все же недостаточно эффективна. Поэтому требуются новые подходы и методы лечения ишемических нарушений ЦНС. Цель работы – провести критический анализ данных по перспективным направлениям нейропротекции при ишемическом спинальном инсульте, представленных в базе данных Pubmed и РИНЦ.

Результаты исследования и их обсуждение. В нейропротективной терапии можно выделить два основных блока: первичная нейропротекция, которая направлена на прерывание реакций глутамат-кальциевого каскада (должна быть начата в первые минуты от начала заболевания и продолжаться до 3 суток), и вторичная нейропротекция, которая направлена на уменьшение выраженности постишемических реакций, таких как: снижение выработки провоспалительных цитокинов, торможение прооксидантных ферментов, улучшение трофики тканей в очаге ишемии, антиапоптотическое действие и др. (должна быть начата через несколько часов и продолжаться до 7 суток).

Большое значение для вторичной нейропротекции при ишемии СМ имеет антиоксидантная терапия, в частности применение янтарной кислоты и ее производных [4]. Значимыми терапевтическими эффектами янтарной кислоты являются снижение содержания гистамина и серотонина, улучшение микроциркуляции в тканях мозга. В то же время янтарная кислота не оказывает влияния на артериальное давление и показатели работы сердца. Антигипоксический эффект янтарной кислоты связан с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, восстановлением активности фермента дыхательной митохондриальной цепи цитохромоксидазы. Производным янтарной кислоты, который

используется в современной практике, является препарат «мексидол» – это мембранопротектор, основными эффектами которого являются торможение активации перекисного окисления липидов и повышение активности антиоксидантной системы. Также мексидол является антигипоксантом прямого действия за счет активации синтеза АТФ в митохондриях и улучшения энергетического обмена в клетке [5]. Мексидол модулирует активность мембраносвязанных ферментов, ионных каналов – транспортеров нейромедиаторов, рецепторных комплексов, в том числе бензодиазепиновых, ГАМК и ацетилхолиновых, улучшает синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга. Кроме этого, он улучшает и стабилизирует мозговой метаболизм и кровоснабжение мозга, корректирует расстройства микроциркуляции, улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, обладает иммунорегуляторным действием. Отечественными учеными под руководством И.А. Волчегорского продемонстрирована эффективность производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в лечении компрессионных нейропатий у людей и при экспериментальной острой церебральной ишемии при аллоксановом диабете за счет вмешательства в редокс-статус, функцию ноцицептивной системы, метаболизм нервной ткани [6–8].

С недавнего времени активно изучается тиоктовая (липоевая) кислота, которая является природным антиоксидантом. Эта кислота необходима для метаболизма витамина Е, участвует в цикле витамина С и генерации убихинона. Эти компоненты являются важными звеньями антиоксидантной защиты организма. Также тиоктовая кислота облегчает превращение лактата в пируват с последующим декарбоксилированием, что способствует ликвидации метаболического ацидоза [9].

Экспериментально продемонстрировано нейропротекторное действие ресвератрола – полифенольного соединения растительного происхождения, реализуемое за счет активации SIRT1/AMPK (сиртуин1/цАМФ-активируемой протеинкиназы) пути, повышения экспрессии Beclin-1, LC3-B, и Bcl-2, снижения экспрессии p62, каспазы-3, каспазы-9, Bax, что приводит к угнетению апоптоза и аутофагии нейронов, увеличению количества неповрежденных нейронов [10–12]. В модели ишемии-реперфузии СМ показан антиоксидантный эффект ресвератрола у крыс, в частности увеличение активности СОД, каталазы, концентрации восстановленного глутатиона, снижения активности iNOS, уровня метаболитов NO, фосфорилирования p38MAPK, снижения уровня продуктов ПОЛ и карбонильных соединений, снижения повреждения митохондрий [13]. Флавоноид с плеiotропными эффектами лютеолин обладает защитным действием в отношении СМ после ишемического повреждения, вызванного окклюзией брюшной аорты, что проявляется улучшением локомоторной функции, повышением выживаемости нейронов, угнетения их гибели путем

апоптоза за счет подавления окислительного стресса, постреперфузионного воспаления в связи с активацией Nrf2 и подавлением NLRP3-инфламмосома зависимого пути [14–16].

Сапонины, полученные из корня женьшеня, в частности гинзенозид Rb1, показали защитный эффект на нейроны СМ крыс после повреждения в ходе ишемии-реперфузии за счет регуляции активности каспазы-3, p-ASK-1 и отношения Bax/Bcl-2, экспрессии аквапорина-4 [17]. Нейропротекторный эффект цилостазола – селективного ингибитора фосфодиэстеразы III типа – при ишемии-реперфузии СМ реализуется преимущественно за счет антиоксидантного эффекта: повышения активности глутатион-пероксидазы, СОД, снижения содержания в сыворотке и ткани СМ малонового диальдегида [18]. Флавоноиды из куркумы длинной (куркумин) в экспериментальных условиях на крысах при внутрибрюшинном введении перед индукцией ишемии СМ приводят к менее выраженным нарушениям локомоторной функции, снижению концентрации провоспалительных цитокинов (ТНФ-альфа, ИЛ-1бета), оксида азота (II), продуктов ПОЛ (МДА) и ОМБ, активности апоптоза (каспаза-3), повышению активности ферментов антиокислительной защиты (СОД, ГПО, каталазы), снижению аксонального повреждения, дегенерации нейронов и глиальных клеток [19]. Экспериментальная терапия ишемии СМ с применением тимоквинона (компонент эфирного масла чернушки посевной (*Nigella sativa*)) показала его нейропротекцию на функциональном (локомоторная способность в тестах BBB (Basso, Beattie, Bresnahan) и с наклонной плоскостью), биохимическом (снижение в ткани СМ уровня ИЛ-1, ТНФ-альфа, МДА, NO, активности каспазы-3, повышение – СОД, ГПО), гистологическом и ультраструктурном уровнях [20]. Производное глицирризиновой кислоты глицирризин, получаемый из корней солодки (*Glycyrrhiza glabra*), оказывает нейропротекторный эффект при ишемии-реперфузии СМ преимущественно за счет снижения активности NF-κB и последующей экспрессии провоспалительных цитокинов, снижения нейтрофильной инфильтрации области ишемии [21].

Установлен антиапоптогенный эффект аденозина у крыс с ишемией-реперфузией СМ, оцениваемый по экспрессии каспазы-12 и GRP-78 (glucose-regulated protein) [22]. Применение НАД в дозах 50 и 100 мг/кг значительно снижает уровень окислительного стресса (по активности СОД и уровню МДА) и апоптоза (TUNEL-тест) нейронов после ишемии СМ [23]. Анестетик короткого действия пропофол, широко используемый в клинической практике, не только обладает нейропротекторным действием на СМ при синдроме ишемии-реперфузии, но и поддерживает целостность ГЭБ СМ путем снижения экспрессии MMP-9 и NF-κB, поддержания целостности белков межклеточного матрикса [24].

Внимание многих исследователей сосредоточено на использовании мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при ишемических поражениях СМ. Так, применение МСК

костномозгового происхождения после ишемии СМ оказывает положительное влияние на двигательную функцию конечностей крыс, снижение удельного веса нейронов с апоптозом (по экспрессии каспазы-3, Вах, Bcl-2), активации киназы ERK  $\frac{1}{2}$  в ткани СМ [25]. При ишемии СМ продемонстрированы иммуномодулирующие и противовоспалительные, модулирующие фенотип астроцитов и микроглии эффекты МСК в контексте нейрорегенеративного действия [26, 27].

Привлекает внимание возможность применения в клинической практике известных препаратов в связи с обнаружением у них нейропротекторной активности. В этой связи в последние годы большой интерес вызывает эритропоэтин (ЭПО), негемопоэтические эффекты которого являются объектом пристального внимания, а выяснение возможной патогенетической роли ЭПО в коррекции ишемических повреждений СМ представляется перспективным и актуальным. Дериваты ЭПО, такие как СЕРО, лишены эритропоэтических свойств при сохранении других свойств белка, что создает перспективы для более широкого использования ЭПО [28]. В результате открытия рецепторов к ЭПО на мезангиальных клетках, в миокарде, фибробластах мышечной ткани, эндотелиоцитах, нефроцитах, нейронах и иных клетках появилась возможность исследовать функции гормона, которые не связаны с эритропозом [29–31]. Эритропоэтин является кислым гликопротеидом, состоит из цепи 165 аминокислот и карбоангидратной части и активно гликозилирован [32–34]. Последняя состоит из одного О- и трех N-связанных олигосахаридов, на концах которых находятся сиаловые группы, обеспечивающие биологическую активность всей молекулы. ЭПО имеет молекулярную массу 30400 дальтон; время биологического полураспада у человека 6–8 часов. У здоровых людей уровень эритропоэтина в плазме варьирует в пределах 0,01–0,03 МЕ/мкл. Депонирования ЭПО в организме не происходит. Определяющим фактором, который стимулирует выработку эритропоэтина, является гипоксия тканей. При гипоксии уровень ЭПО в плазме многократно возрастает и составляет 5–30 ед./мл [35]. Основным медиатором, который активирует выработку ЭПО в ответ на гипоксию, является фактор индукции гипоксии (HIF-1 $\alpha$ ) [36]. Доказано, что ЭПО и рЭПО экспрессируются на нейронах и астроцитах. Также доказано наличие ЭПО в спинномозговой жидкости человека [37]. В ЦНС ЭПО синтезируется в гиппокампе, внутренней капсуле, нейронами среднего мозга, коры больших полушарий, олигодендроцитами и астроцитами, эндотелиоцитами церебральных сосудов.

Помимо синтеза ЭПО собственно нервной тканью, ЭПО может поступать извне. Доказано, что через гематоэнцефалический барьер не могут проникать крупные гликозилированные молекулы. Эритропоэтин, как описывалось ранее, является крупной молекулой с массой 30400 дальтон, и его проникновение через ГЭБ невозможно. Но в

современной литературе имеются данные о том, что при определенных условиях некоторые крупные молекулы могут специфически транспортироваться в мозг через капиллярный эндотелий и влиять на функцию мозга. Доказано, что ЭПО может преодолевать гематоэнцефалический барьер в поврежденной области непосредственно после повреждения ткани мозга ишемией. Это происходит через связывание с рецепторами, присутствующими на поверхностях эндотелиальных клеток в просвете сосудов. В результате инициируется эндцитоз с последующей транслокацией через ГЭБ. Поскольку рЭПО экспрессируется на капиллярах мозга, предполагается, что транспорт ЭПО через ГЭБ происходит через рецепторы [38].

Рецепторы к ЭПО относятся к трансмембранным рецепторам цитокинов. Наибольшее количество рЭПО отмечается на клетках эритроидного ряда, но также в большом количестве они присутствуют на нейронах, микроглии, астроцитах и эндотелиальных клетках. Рецептор состоит из экстрацеллюлярного лиганд-связывающего домена, трансмембранного и интрацеллюлярного доменов, передающих сигналы ЭПО в клетку. В результате взаимодействия эритропоэтина с рецептором инициируется каскад реакций фосфорилирования внутриклеточных ферментов, которые направлены на передачу сигнала из цитоплазмы в ядро клетки, вследствие чего происходит активация специфических сайтов ДНК, ответственных за синтез того или иного белка. В настоящее время принято считать, что в нервной системе экспрессируются три вида рецепторов для ЭПО [37, 39, 40]. Во-первых, TPR – гетеродимер, включающий мономер рЭПО и  $\beta$ cR (CD131) – общая цепь для рецепторов ИЛ-3, ИЛ-5, GM-CSF, он экспрессируется в нервной ткани на нейронах, астроцитах, микроглии и эндотелиоцитах. Во-вторых, нейроны, астроциты и эндотелиоциты церебральных сосудов экспрессируют для взаимодействия с ЭПО эфриновые (Eph) рецепторы – подсемейство рецепторных тирозинкиназ, в частности EphB4, EphB2. Их эффект опосредован активацией Src киназы и STAT3, с этими рецепторами связывают самообновление, пролиферацию и дифференцировку нейронов под влиянием ЭПО. В-третьих, интенсивно изучаемый в настоящее время рецептор CRLF3 (синонимы C $\alpha$ me9 и Cytog4), который относится к подгруппе рецепторов для цитокинов, включая тромбопоэтин, гормон роста и иные, обеспечивает взаимодействие ЭПО с нейронами преимущественно в эмбриональном периоде. При связывании ЭПО с рЭПО последний через активацию Jak2-тирозинкиназы приводит к запуску различных внутриклеточных путей – транскрипционного фактора STAT-5, фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (PI-3K/PKB), митогенактивируемой киназы (MAPK/ERK), протеникиназы С, гликоген-синтазы киназы-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) [41-43].

К сожалению, в настоящее время нейропротекторные эффекты эритропоэтина до

конца не объяснены современной наукой. Ученые предполагают моделирующее воздействие на глутамат-кальциевый каскад и предотвращение глутаматной эксайтотоксичности, которая определяет гибель нейрона на ранних сроках ишемического повреждения. В более поздние сроки эритропоэтин снижает уровень апоптоза в зоне пенумбры через активацию антиапоптотических генов. ЭПО запускает антиоксидантные и противовоспалительные механизмы в нейронах, глиальных и цереброваскулярных эндотелиальных клетках, ингибируя выброс провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), в то же время стимулируя выработку противовоспалительных цитокинов (IL-10). Также ЭПО активирует процесс нейрогенеза и регенерации аксонов, увеличивает экспрессию мозгового нейротропного фактора *in vivo* и *in vitro*, инициирует активацию эндотелиальной NO-синтетазы, что приводит к предотвращению церебрального вазоспазма [37, 44]. В то же время ЭПО стимулирует ангиогенез, увеличивая экспрессию mPDK рецепторов и активизируя секрецию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [45]. ЭПО регулирует экспрессию рецептора 2-го типа VEGF(VEGFR2) в нервной ткани и тем самым активирует неоангиогенез, ограничивает ишемическое повреждение и ускоряет восстановление нейронов и глиоцитов [46, 47]. В то же время ишемия СМ сопровождается повышением экспрессии рецепторов ЭПО в поврежденной нервной ткани и обеспечивает его нейропротекторный эффект, регистрируемый в экспериментальных условиях по ограничению формирования параплегии [48]. Таким образом, ЭПО и его дериваты – это универсальные нейропротекторные факторы с мультитропным действием, что является предпосылкой для их применения при различных заболеваниях, в том числе для коррекции ишемического повреждения СМ.

### **Выводы**

1. Среди терапевтических подходов для вторичной нейропротекции перспективными для применения при ишемии спинного мозга выступают антиоксиданты и регуляторы редокс-статуса, в частности мексидол и липоевая кислота. Потенциальный интерес представляют полифенольные соединения растительного происхождения (ресвератрол, куркумин, лютеолин, гинзенозид, тимоквинон и др.), а также эндогенные факторы – аденозин, НАД, мезенхимальные стволовые клетки.

2. Особый интерес для нейропротекции при ишемических поражениях СМ представляет ЭПО – кислый гликопротеин, синтезируемый преимущественно в почках, но также и в нервной ткани с плейотропными эффектами, реализуемыми в ЦНС при взаимодействии с тремя типами рецепторов на нейронах, глиоцитах, астроцитах, эндотелиоцитах церебральных сосудов и активации сигнальных путей Jak2/STAT-5, PI-3K/PKB, MAPK/ERK, GSK-3 $\beta$ , протеинкиназы С и ином, что приводит к антиапоптогенному, антиоксидантному,

противовоспалительному эффектам, активации неоангиогенеза, нейрогенеза.

### Список литературы

1. Qureshi A.I., Afzal M.R., Suri M.F.K. A Population-Based Study of the Incidence of Acute Spinal Cord Infarction. *J. Vasc. Interv. Neurol.* 2017. vol. 9. no 4. P. 44-48.
2. Скороходов А.П., Дудина А.А., Колесникова Е.А. Нейропротекция и восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте // *Consilium Medicum*. 2014. № 2. С. 30-34.
3. Старчина Ю.А. Нейропротективная терапия в клинической практике // *Фарматека*. 2012. № 14. С. 65-69.
4. Федин А.И., Румянцева С.А., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт*. 2011. № 4. С. 28-31.
5. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. № 12. С. 126-129.
6. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Пряхина К.Е. Влияние эмоксипина и мексидола на устойчивость к острой церебральной ишемии при аллоксановом диабете у мышей // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015. Т. 78. № 9. С. 17-22.
7. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Церебропротективные эффекты эмоксипина, реамберина и мексидола при аллоксановом диабете // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013. Т. 155. № 1. С. 63-70.
8. Волчегорский И.А., Местер К.М. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику болевого синдрома и аффективных нарушений после удаления грыж межпозвоночных дисков // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010. Т. 73. № 1. С. 33-39.
9. Воробьева О.В. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота — спектр клинического применения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. № 10. С. 86-90.
10. Wang P., Jiang L., Zhou N., Zhou H., Liu H., Zhao W., Zhang H., Zhang X., Hu Z. Resveratrol ameliorates autophagic flux to promote functional recovery in rats after spinal cord injury. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9. no 9. P. 8427-8440.
11. Meng H.Y., Shao D.C., Li H., Huang X.D., Yang G., Xu B., Niu H.Y. Resveratrol improves neurological outcome and neuroinflammation following spinal cord injury through enhancing autophagy involving the AMPK/mTOR pathway. *Mol. Med. Rep.* 2018. Vol. 18. no 2. P. 2237-2244.



12. Zhou J., Huo X., Botchway B.O.A., Xu L., Meng X., Zhang S., Liu X. Beneficial Effects of Resveratrol-Mediated Inhibition of the mTOR Pathway in Spinal Cord Injury. *Neural Plast.* 2018. Vol. 25. no. 1. P. 1-14. DOI: 10.1155 / 2018/7513748.
13. Fu S., Lv R., Wang L. Resveratrol, an antioxidant, protects spinal cord injury in rats by suppressing MAPK pathway. *Saudi J. Biol Sci.* 2018. Vol. 25. no. 2. P. 259-266.
14. Fu J., Sun H., Zhang Y. Neuroprotective Effects of Luteolin Against Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury by Attenuation of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis. *J. Med. Food.* 2018. Vol. 21. no. 1. P. 13-20.
15. Li X.Q., Yu Q., Chen F.S., Tan W.F., Zhang Z.L., Ma H. Inhibiting aberrant p53-PUMA feedback loop activation attenuates ischaemia reperfusion-induced neuroapoptosis and neuroinflammation in rats by downregulating caspase 3 and the NF- $\kappa$ B cytokine pathway. *J Neuroinflammation.* 2018. Vol. 15. no. 1. P. 250. DOI: 10.1186/s12974-018-1271-9.
16. Hennig P., Garstkiewicz M., Grossi S., Di Filippo M., French L.E., Beer H.D. The Crosstalk between Nrf2 and Inflammasomes. *Int. J. Mol Sci.* 2018. Vol. 19. no. 2. P. 562
17. Zhao D., Zhang M., Yuan H., Meng C., Zhang B., Wu H. Ginsenoside Rb1 protects against spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats by downregulating the Bax/Bcl-2 ratio and caspase-3 and p-Ask-1 levels. *Exp. Mol. Pathol.* 2018. Vol. 105. no. 3. P. 229-235.
18. Nazli Y., Colak N., Namuslu M., Erdamar H., Haltas H., Alpay M.F., Nuri Aksoy O., Olgun Akkaya I., Cakiret O. Cilostazol attenuates spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015. Vol. 29. no. 2. P. 351-359.
19. Gokce E.C., Kahveci R., Gokce A., Sargon M.F., Kisa U., Aksoy N., Cemil B., Erdogan B. Curcumin Attenuates Inflammation, Oxidative Stress, and Ultrastructural Damage Induced by Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016. Vol. 25. no. 5. P. 1196-1207.
20. Jakaria M., Cho D.Y., Ezazul Haque M., Karthivashan G., Kim I.S., Ganesan P., Choi D.K. Neuropharmacological Potential and Delivery Prospects of Thymoquinone for Neurological Disorders. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018. DOI: 10.1155/2018/1209801.
21. Ni B., Cao Z., Liu Y. Glycyrrhizin protects spinal cord and reduces inflammation in spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Neurosci.* 2013. Vol. 123. no. 11. P. 745-751.
22. Fu Q., Zhou Z., Li X., Huiming G., Xiaoping F., Jimei C., Jian Z., Shaoyi Z., Ping Z. Protective effect of adenosine preconditioning against spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2014. Vol. 34. no. 1. P. 92-95.
23. Xie L., Wang Z., Li C., Yang K., Lianget Y. Protective effect of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) against spinal cord ischemia-reperfusion injury via reducing oxidative stress-

- induced neuronal apoptosis. *J. Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 36. P. 114-119. DOI: 10.1155/2017/7063874.
24. Xie L.J., Huang J.X., Yang J., Yuan F., Shuang-shuang Z., Qi-jing Y., Hu J. Propofol protects against blood-spinal cord barrier disruption induced by ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res.* 2017. Vol. 12. no. 1. P. 125-132.
25. Wang Y., Liu H., Ma H. Intrathecally Transplanting Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Activates ERK1/2 in Spinal Cords of Ischemia-Reperfusion Injury Rats and Improves Nerve Function. *Med. Sci. Monit.* 2016. Vol. 22. P. 1472-1479.
26. Mukhamedshina Y.O., Gracheva O.A., Mukhutdinova D.M. Chelyshev Y., Rizvanov A. Mesenchymal stem cells and the neuronal microenvironment in the area of spinal cord injury. *Neural Regen Res.* 2019. Vol. 14 no. 2. P. 227-237.
27. Qu J., Zhang H. Roles of Mesenchymal Stem Cells in Spinal Cord Injury. *Stem Cells Int.* 2017. 5251313. DOI: 10.1155/2017/5251313.
28. Tögel F.E., Ahlstrom J.D., Yang Y., Hu Z., Zhang P., Westenfelder C. Carbamylated Erythropoietin Outperforms Erythropoietin in the Treatment of AKI-on-CKD and Other AKI Models. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016. Vol. 27. no. 11 P. 3394-3404.
29. Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И. Антиоксидантный эффект эритропоэтина при экспериментальной хронической почечной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 160. № 8. С. 162-165.
30. Осиков М.В., Симонян Е.В., Саедгалина О.Т. Влияние эритропоэтина в составе трансдермальной пленки на показатели иммунного статуса крысы при экспериментальной термической травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. № 8. С. 13-18.
31. Осиков М.В., Симонян Е.В., Альмухаметова О.Н., Гадриян А.Д. Плейотропные эффекты и новые лекарственные формы эритропоэтина: монография / под ред. М. В. Осикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 208 с.
32. Осиков М.В., Альмухаметова О.Н., Воргова Л.В. Влияние эритропоэтина на функциональную активность нейтрофилов крови недоношенных новорожденных в эксперименте *in vitro* // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11 (20). № 2. С. 182-185.
33. Осиков М.В., Григорьев Т.А. Влияние эритропоэтина на активность систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 153. № 1. С. 27-30.
34. Bunn H.F. Erythropoietin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013. Vol. 3. no. 3. P. a011619.

35. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. *J. Perinat. Med.* 1995. Vol. 23. no. 1-2. P. 13-17.
36. Fantacci M., Bianciardi P., Caretti A. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2006. Vol. 103. no. 46. P. 17531-17536.
37. Ostrowski D., Heinrich R. Alternative Erythropoietin Receptors in the Nervous System. *Journal of Clinical Medicine.* 2018. Vol. 7. no. 24. DOI: 10.3390/jcm7020024.
38. Хазельбек А., Хертинг Ф., Хувилер Й., Ярш М. Лечение нейродегенеративных расстройств // Патент РФ № 2467761. Патентообладатель Ф.ХОФФМАНН-ЛЯРОШ АГ. 2006. Бюл. № 33.
39. Hahn N., Knorr D.Y., Liebig J., Wüstefeld L., Peters K., Büscher M., Bucher G., Ehrenreich H., Heinrich R. The Insect Ortholog of the Human Orphan Cytokine Receptor CRLF3 Is a Neuroprotective Erythropoietin Receptor. *Front. Mol. Neurosci.* 2017. Vol. 10. no. 223 P. 1-11. DOI: 10.3389 / fnmol.2017.00223.
40. Pankratova S., Gu B., Kiryushko D., Korshunova I., Köhler L.B., Rathje M., Bock E., Berezin V. A new agonist of the erythropoietin receptor, Epobis, induces neurite outgrowth and promotes neuronal survival. *J. Neurochem.* 2012. Vol. 121. no. 6. P. 915-923.
41. Miller J.L., Church T.J., Leonoudakis D., Lariosa-Willingham K., Frigon N.L., Tettenborn C.S., Spencer J.R., Punnonen J. Discovery and Characterization of Nonpeptidyl Agonists of the Tissue-Protective Erythropoietin Receptor. *Mol. Pharmacol.* 2015. Vol. 88. no. 2. P. 357-367.
42. Jelkmann W. Erythropoietin. *Front Horm Res.* 2016. Vol. 47. P. 115-27.
43. David Kuhrt, Don M. Emerging EPO and EPO receptor regulators and signal transducers. *Wojchowski. Blood.* 2015. Vol. 125. no. 23. P. 3536-3541.
44. Santhanam A.V., Katusic Z.S. Erythropoietin and cerebral vascular protection: role of nitric oxide. *Acta Pharmacol Sin.* 2006. Vol. 27. no. 11. P. 1389-1394.
45. Ogunshola O.O., Bogdanova A.Y. Epo and non-hematopoietic cells: what do we know. *Methods Mol Biol.* 2013. Vol. 982. P. 13-41.
46. Yuan Q.C., Jiang L., Zhu L.H., Yu D.F. Impacts of Erythropoietin on Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 by the Extracellular Signal-regulated Kinase Signaling Pathway in a Neonatal Rat Model of Periventricular White Matter Damage. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* Vol. 38. no. 1. P. 217-21.
47. Zhu L., Bai X., Wang S., Hu Y., Wang T., Qian L., Jiang L. Recombinant human erythropoietin augments angiogenic responses in a neonatal rat model of cerebral unilateral hypoxia-ischemia. *Neonatology.* 2014. Vol. 106. no. 2. P. 143-148.

48. Foley L.S., Fullerton D.A., Bennett D.T., Mares J., Bell M.T., Cleveland J.C., Weyant M.J. Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury Induces Erythropoietin Receptor Expression. *Ann. Thorac. Surg.* 2015. Vol. 100. no. 1. P. 41-46.