

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-220-9-10-52-58

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

РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ СВОЙСТВА РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА В ЛЕЧЕНИИ РАН

Мария В. ДМИТРИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-7251-0881>,
 Медет Т. ТОЛЕУБАЕВ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5119-6443>,
 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>,
 Дулат К. ТУРЕБАЕВ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1557-3496>,
 Кайрат Т. АДАЙБАЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9145-1661>,
 Ардак Ж. ОМАРБЕКОВ¹, <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>

¹Медицинский 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

Дмитриева М.В.

Кроме основной и широко изученной функции стимуляции эритропоэза, эритропоэтин имеет и негемопоэтические эффекты, такие как цитопротективный, проангиогенный, антиапоптотический и противовоспалительный.

В этом обзоре освещаются патофизиологические механизмы эритропоэтина, положительно влияющие на процессы заживления, основанные на проведенных экспериментальных и клинических исследованиях.

Цель. Изучение мирового опыта применения эритропоэтина для лечения экспериментальных ран и опыт клинического применения для лечения пациентов с хроническими ранами.

Материал и методы. Был произведен поиск литературы в базах данных: Pubmed, EMBASE и Google Scholar по ключевым словам: «Эритропоэтин», «ЭПО», «раны», «лечения ран», «VEGF», «реэпителизация», «кожа». Глубина поиска составила 20 лет. При составлении стратегии поиска использовалось название статей, абстракты, а также материалы конференций на английском, русском, казахском языках. В данный обзор были включены экспериментальные оригинальные статьи, нарративные обзоры.

Результаты и обсуждение. На сегодняшний день имеется достаточное количество экспериментальных данных, подтверждающих эффективность ЭПО на патоморфологические процессы заживления кожных ран, но пока невозможно определить единый механизм или клеточную функцию, которая могла бы отвечать за способность регенерации тканей опосредованной ЭПО.

Вывод. Изучение способности эритропоэтина улучшать регенерацию тканей может привести к новым взглядам на этот гормон роста для его регулярного клинического применения у пациентов.

Ключевые слова: ЭПО, лечение ран, VEGF, реэпителизация, кожа.

Для цитирования: Дмитриева М.В., Толеубаев М.Т., Кожухметов С.К., Игисинов Н.С., Туребаев Д.К., Адайбаев К.Т., Омарбеков А.Ж. Регенеративные свойства рекомбинантного человеческого эритропоэтина в лечении ран // Медицина (Алматы). – 2020. – №9-10 (219-220). – С. 52-58. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-220-9-10-52-58

Т Ы Ж Ы Р Ы М

АДАМНЫҢ РЕКОМБИНАНТТЫ ЭРИТРОПОЭТИНЫНЫҢ ЖАРАЛАРДЫ ЕМДЕУДЕГІ РЕГЕНЕРАТИВТІ ҚАСИЕТТЕРІ

Мария В. ДМИТРИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-7251-0881>,
 Медет Т. ТӨЛЕУБАЕВ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5119-6443>,
 Сәкен К. ҚОЖАХМЕТОВ^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>,
 Нұрбек С. ИГИСИНОВ^{1,3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>,
 Дулат К. ТӨРЕБАЕВ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1557-3496>,
 Қайрат Т. АДАЙБАЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9145-1661>,
 Ардақ Ж. ОМАРБЕКОВ¹, <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>

¹«Астана медициналық университет» ҚеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,²№1 көпсалалы қалалық аурухана, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,³Халықаралық медицина жоғары мектебі, Бішкек қ., Қырғыз Республикасы,⁴Орталық Азия онкологиялық институты, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,⁵Еуразиялық онкологиялық зерттеулер институты, Бішкек қ., Қырғыз Республикасы

Контакты: Толеубаев Медет
 Толеубайұлы, докторант
 кафедры хирургических болезней
 с курсом ангиохирургии и
 пластической хирургии НАО
 «Медицинский университет
 Астана», г. Нур-Султан,
 e-mail: toleubayev.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, Nur-Sultan,
 e-mail: toleubayev.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_talgat@mail.ru

Эритропоэтиннің эритропоэзді ынталандырудың негізгі және кеңінен зерттелген қызметінен басқа цитопотикалық, проангиогендік, апоптотикалық және қабынуға қарсы сияқты гемопотикалық емес әсерлері де бар.

Бұл шолуда тәжірибелік және клиникалық зерттеулерге сүйене отырып, емдеу процестеріне оң әсер ететін эритропоэтиннің патофизиологиялық механизмдері ерекше көрсетілген.

Мақсаты. Тәжірибелік жараларды емдеу үшін эритропоэтинді қолданудың әлемдік тәжірибесін және созылмалы жаралары бар науқастарды емдеу үшін клиникалық қолдану тәжірибесін зерттеу.

Материал және әдістері. Деректер базасынан: Pubmed, EMBASE және Google Scholar әдебиеттерінен «Эритропоэтин», «ЭПО», «жаралар», «жараларды емдеу», «VEGF», «қайта эпителизация», «тері» кілт сөздерін ізделенді. Іздеу тереңдігі 20 жылды құрады. Іздеу стратегиясын құру кезінде мақалалардың, тезистердің, сондай-ақ конференция материалдарының тақырыбын ағылшын, орыс, қазақ тілдерінде қолдануы қарастырылды. Тәжірибелік түпнұсқа мақалалар, баяндамалық шолулар осы шолуға енгізілді.

Нәтижелері мен талқылауы. Бүгінгі күнге дейін терінің жараларын емдеудің патоморфологиялық процестеріне ЭПО тиімділігін растайтын эксперименттік мәліметтердің жеткілікті мөлшері бар, бірақ тіндердің қалпына келу ЭПО қабілеттілігіне жауап беретін жалғыз механизмді немесе жасушалық функцияны анықтау мүмкін емес.

Қорытынды. Эритропоэтиннің тіндердің регенерациясын жақсарту қабілетін зерттеу бұл пациенттерде үнемі клиникалық қолдану үшін өсу гормоны туралы жаңа түсініктерге әкелуі мүмкін.

Негізгі сөздер: ЭПО, жараларды емдеу, VEGF, репителизация, тері.

SUMMARY

REGENERATIVE PROPERTIES OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOETIN IN WOUND HEALING

Mariya V DMITRIYEVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-7251-0881>,
Medet T TOLEUBAYEV^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5119-6443>,
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>,
Dulat K TUREBAYEV^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1557-3496>,
Kairat T ADAIBAYEV¹, <https://orcid.org/0000-0002-9145-1661>,
Ardak Zh OMARBKOV¹, <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>

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

Erythropoietin is the main stimulator of erythropoiesis, but erythropoietin also has non-hematopoietic effects. The recent data show the positive effects of erythropoietin on tissue regeneration.

This review highlights the pathophysiological mechanisms of erythropoietin at different stages of tissue regeneration, and possible clinical applications in wound healing.

Aim. Study of the world experience of using erythropoietin for the treatment of experimental wounds and the experience of clinical use for the treatment of patients with chronic wounds.

Material and methods. The literature was searched in the databases: Pubmed, EMBASE and Google Scholar using the keywords: "Erythropoietin", "EPO", "wounds", "wound treatment", "VEGF", "re-epithelialization", "skin". The search depth was 20 years. When compiling a search strategy, the use of the title of articles, abstracts, as well as conference materials in English, Russian, Kazakh languages was used. Experimental original articles, narrative reviews were included in this review.

Results and discussion. To date, there is a sufficient amount of experimental data confirming the effectiveness of EPO on the pathomorphological processes of skin wound healing, but it is still impossible to determine a single mechanism or cellular function that could be responsible for the ability of tissue regeneration mediated by EPO.

Conclusion. Research into the ability of erythropoietin to improve tissue regeneration may lead to new insights into this growth hormone for its regular clinical use in patients.

Key words: EPO, wound healing, VEGF, reepithelization, skin.

For reference: Dmitriyeva MV, Toleubayev MT, Kozhakhmetov SK, Igissinov NS, Turebayev DK, Adabayev KT, Omarbekov AZh. Regenerative properties of recombinant human erythropoietin in wound healing. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;9-10(219-220):52-58. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-219-220-9-10-52-58

Рекombинантный человеческий эритропоэтин (ЭПО) представляет собой гликопротеиновый гормон, который принадлежит к семейству гемопоэтических цитокинов [1-5]. Он отвечает за контроль массы красных кровяных телец, провоцируя пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников и препятствуя запрограммированной гибели (апоптозу) эритроидных клеток в костном мозге, но также изучается роль эритропоэтина в заживлении кожных ран [6, 7, 8].

ЭПО выполняет ряд функций, отличных от гемопоэтической. Рецепторы к ЭПО обнаружены не только на эритроидных элементах костного мозга, но и на клетках нервной ткани, яичников и яичек, матки, гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, эпителии легких и почечных канальцев и других клетках [9, 10, 11]. Учитывая, что рецепторы ЭПО экспрессируются на эндотелиальных клетках, макрофагах, фибробластах, тучных клетках, меланоцитах и волосяных фолликулах, было высказано предположение, что ЭПО способен ускорять процесс регенерации кожных ран за счет стимуляции ангиогенеза, образования внеклеточного матрикса и коллагена, а также ограничение медиаторов воспаления и апоптоза [12, 13, 14].

Возрастающая значимость ЭПО представлена его негемопоэтическим действием, представляющим интерес для регенеративной медицины, а именно его способностью положительно влиять на заживление ран.

Цель - изучение мирового опыта применения эритропоэтина для лечения экспериментальных ран и опыт клинического применения для лечения пациентов с хроническими ранами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был произведен поиск литературы в базах данных: Pubmed, EMBASE и Google Scholar по ключевым словам: «Эритропоэтин», «ЭПО», «раны», «лечения ран», «VEGF», «реэпителизация», «кожа». Глубина поиска составила 20 лет. При составлении стратегии поиска использовалось название статей, абстракты, а также материалы конференций на английском, русском, казахском языках. В данный обзор были включены экспериментальные оригинальные статьи, нарративные обзоры.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние эритропоэтина на патофизиологические процессы в ране

Ниже приводится обзор плейотропного спектра активности гликопротеинового гормона эритропоэтина (ЭПО) в лечении экспериментальных ран (табл. 1).

В недавнем исследовании S. Named et al., изучали способность высоких доз ЭПО влиять на заживление ожоговых ран у свиней в условиях диабета. Обнаружено, что ЭПО ускоряет заживление ожогов, активируя ангиогенез, запуская синтез коллагена и образование внеклеточного матрикса, а также стимулирует реэпителизацию кератиноцитами [15].

Важную роль в регенерации тканей играют факторы роста, например, трансформирующий фактор роста (TGF)- β - один из основных модуляторов заживления ран, способный усиливать пролиферацию фибробластов, отго-

жения внеклеточного матрикса и ангиогенез. В экспериментальном исследовании N. Siebert введение ЭПО ускорило эпителизацию ран и индуцировала экспрессию TGF- β 1 у мышей [16].

Согласно результатам другого исследования на мышцах, проведенного S. Javadmoosavi et al., отмечалось снижение воспалительного ответа в ранах мышцей, получавших ЭПО системно, по сравнению с группой с подкожным введением ЭПО и контрольной группой. Более того, в группах, получавших ЭПО, наблюдались увеличение количества фибробластов в ранах и ускорение ангиогенеза [17].

Sayan et al. представили исследование, в котором изучали влияние введения ЭПО у мышей с полнослойными ранами, чтобы проанализировать прочность раны на разрыв, и экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Результаты продемонстрировали лучшую реэпителизацию тканей, значительно увеличенную прочность на разрыв, более высокое содержание коллагена и VEGF в ранах [18].

Bader A, et al. изучали местное применение ЭПО для лечения ожогов у мышей, результаты показали статистически значимое более быстрое заживление ран и реэпителизацию, улучшение пролиферации внеклеточного матрикса и повышенный ангиогенез с высокими уровнями VEGF [19].

В одном из исследований Z. Erbayraktar изучали роль ЭПО в различных моделях заживления ран, таких как хронические ишемические раны, раны, подвергшиеся травме, и инфицированные раны. ЭПО был способен значительно уменьшить воспалительную реакцию и ускорить регенерацию кровеносных сосудов в заживающей коже [20].

Регенерация кожи регулируется вертикальной миграцией и дифференцировкой стволовых клеток, происходящих из волосяных фолликулов. Волосяные фолликулы относятся к числу клеток с самым высоким клеточным обновлением в организме человека и, таким образом, были основой следующего исследования, в котором волосяной фолликул человека впервые был рассмотрен как внепечечный источник синтеза ЭПО. Это исследование показало, что внешний корневого слой растущих волосяных фолликулов и вновь развитые кровеносные сосуды кожи были способны синтезировать ЭПО и вызывать апоптоз в волосяном фолликуле [21]. В этом контексте Paus et al. далее предположили, что кожа может играть гораздо более важную роль в синтезе ЭПО, чем предполагалось ранее. Было установлено, что кожа напрямую влияет на уровни ЭПО в плазме крови в порядке, соответствующем уровню гипоксии, в дерме. Более того, кожа, как самый большой орган человеческого тела, может компенсировать недостаточный синтез ЭПО в условиях почечной недостаточности [22].

Исследование Vuemi et al. продемонстрировало, что на регенерированной ткани ишемических ран у крыс введение ЭПО было связано с повышенной экспрессией VEGF, таким образом увеличивая плотность вновь образованных микрососудов, а также более высокую плотность коллагеновых волокон [23].

Кроме того, ЭПО был способен ускорять заживление ран у диабетических мышей, что проявлялось в увеличении силы разрыва рубца по сравнению с контролем, что коррелировало с индуцированной сверхэкспрессией VEGF [24].

увеличенной массы эритроцитов может привести к ускоренному росту клеток. Данные о применении ЭПО, которые не показали какого-либо увеличения гематокрита или гемоглобина, с улучшенной способностью к заживлению, указывают на гематопозитическую независимую защиту ткани, опосредованную данным гормоном [32, 33].

На сегодняшний день имеется достаточное количество экспериментальных данных, подтверждающих эффективность ЭПО на патоморфологические процессы заживления кожных ран, но пока невозможно определить единый механизм или клеточную функцию, которая могла бы отвечать за способность регенерации тканей опосредованной ЭПО.

Перспективы применения эритропоэтина для лечения ран

Введение ЭПО в повседневную клиническую практику примерно 25 лет назад не только произвело революцию в терапии анемии, но и стало новой областью исследований, связанных с его негематопозитическими свойствами. На сегодняшний день обширные исследования описывают взаимодействие ЭПО с различными клетками, которое не ограничивается только продукцией эритроцитов. Однако использование ЭПО в качестве негематопозитического агента в повседневной клинической работе все еще очень ограничено. Одна из причин может быть основана на том факте, что плеiotропные эффекты ЭПО открывают новые терапевтические возможности, которые еще не были клинически доказаны.

Применение ЭПО для ускорения регенерации кожи основано на следующих механизмах его влияния на всех этапах регенерации (рис. 1).

Отмечается положительное влияние на всех фазах регенерации ран. Сокращение фазы воспаления связано с усилением фагоцитоза, что уменьшает воспалительную реакцию в ранах и положительно влияет на заживление; Ускоренное формирование грануляционной ткани на этапе пролиферации в обработанных ЭПО ранах, скорее всего, является результатом трех различных эффектов: ЭПО улучшает подвижность клеток и, таким образом, увеличивает скорость миграции, особенно в кератиноцитах и

фибробластах, что приводит к более быстрому закрытию раны. В стадию пролиферации повышенный ангиогенный ответ, ускоренное формирование микрососудистой сети и улучшенное созревание связано с улучшением питания и метаболизма раны и окружающей среды. В стадии ремоделирования отмечается повышение содержания коллагеновых волокон в ране.

На сегодняшний день существует немного клинических исследований, изучавших эффективность ЭПО для лечения ран (табл. 2).

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) Chatzikyrkou C. et al. изучали регенеративные эффекты ЭПО при диабетических язвах, отмечали лучшее заживление в сравнении с контролем. Отмечается, что введение низких доз ЭПО улучшает заживление ран у пациентов с диабетом, не влияя на уровень гематокрита [34].

В РКИ K. Guenter ЭПО применяли для лечения ожогов [35]. При этой результаты (эпителизация ожоговых ран) были убедительными.

В РКИ S. Yaghobee, при пересадке лоскутов десны, после местного применения ЭПО отмечалось значительное улучшение эпителизации тканей [36].

S. Named в описании серии случаев применяли местное лечение ЭПО диабетических язв, при этом отмечали значительное улучшение заживления ран, в сравнении с контролем [37].

В серии случаев C. Ferrì для лечения кожных язв при системной склеродермии применяли ЭПО, отмечено улучшение эпителизации при внутриможном применении [38].

В другом исследовании серии случаев S. Giri лечение ЭПО проводили трем пациентам с диабетическими язвами, лечение показало улучшение регенерации тканей [39].

В исследовании серии случаев Keast D. ЭПО применяли для лечения пролежней у пациентов с анемией, в результате отмечено улучшение эпителизации тканей [40].

Понимание основных молекулярных механизмов, связанных с регенерацией тканей при применении ЭПО, будет способствовать широкому клиническому применению этого гормона для лечения ран.

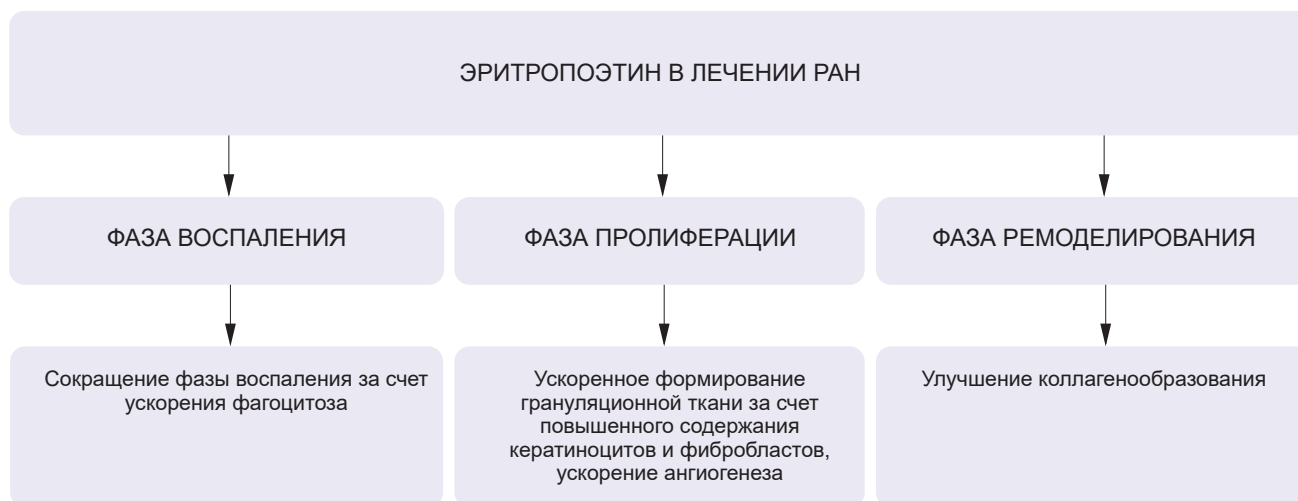


Рисунок 1 - Эффекты ЭПО при заживлении кожных ран

Таблица 2 - Исследования, изучавшие применение ЭПО для лечения хронических ран

Автор	Тип ран	Дозировка ЭПО	Способ введения	Длительность лечения	Эффективность
Chatzikyrkou C. At al. [34]	Диабетические язвы	30 МЕ/кг	подкожно	12 недель	▲
K. Guenter at al. [35]	Ожоги	150 МЕ/кг	подкожно	3 недели	=
S. Yaghobee [36]	Дефекты десны	4000 МЕ/кг	местно	1 и 3 сутки после операции	▲
S. Hamed [37]	Диабетические язвы	2000 МЕ/кг в геле	местно	12 недель	▲
C. Ferri [38]	Язвы при склеродермии	150 МЕ/кг	подкожно	8 недель	▲
S. Giri [39]	Диабетические язвы	2000 МЕ/кг в геле	местно	3 недели 25 недель 9 недель	▲
Keast D. [40]	Пролежни	75 МЕ/кг	подкожно	6 недель	▲

ВЫВОДЫ

Результаты использования гликопротеинового гормона ЭПО в контексте экспериментальных, а также некоторых клинических исследований по его воздействию на регенерацию кожи показывают, что применение ЭПО может быть многообещающей терапевтической стратегией для лечения хронических ран. ЭПО положительно влияет на всех этапах процесса заживления ран, обеспечивая тканевую и клеточную защиту, проангиогенную и противовоспалительную активность. Необходимо большее количество качественных клинических исследований, результаты которых могут привести к новым взглядам на этот гормон роста для его регулярного клинического применения у пациентов с хроническими ранами.

Прозрачность исследования

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Buemi M, Lacquaniti A, Bolignano D, Cernaro V, et al. Down with the erythropoietin. Long live the erythropoietin! *Curr Drug Targets*. 2009;10:1028–1032. DOI: 10.2174/138945009789577981
- Jelkmann W. Use of recombinant human erythropoietin as an anti-anemic and performance enhancing drug. *Curr Pharm Biotechnol*. 2000;1:11–31. DOI: 10.2174/1389201003379068
- Brines M, Cerami A. Erythropoietin-mediated tissue protection: reducing collateral damage from the primary injury response. *J Intern Med*. 2008; 264: 405–432. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.02024.x
- Krzyzanski W, Wyska E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of erythropoietin receptor in healthy volunteers. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol*. 2008; 377: 637–645. DOI: 10.1007/s00210-007-0225-z
- Fishbane S, Thomas LR, Johnson PB, John HE, et al. Cytoprotection by darbepoetin/epoetin alfa in pig tubular and mouse mesangial cells. *Kidney Int*. 2004; 65:452–458. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00400.x
- Ghezzi P, M Brines. Erythropoietin as an antiapoptotic, tissue-protective cytokine. *Cell Death Differ*. 2004; 11(1):37–44. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401450
- Haroon ZA, Amin K, Jiang X, Arcasoy MO. A novel role for

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Дмитриева Мария Викторовна - концепция и дизайн статьи, написание текста статьи.

Толеубаев Медет Толеубайулы – составление стратегии поиска литературы, поиск литературы.

Кожакметов Сакен Кайруллинович. - редактирование, одобрение окончательной версии статьи.

Игисинов Нурбек Сагинбекович - редактирование, одобрение окончательной версии статьи.

Туребаев Дулат Канатович - написание текста статьи.
Адайбаев Кайрат Толеугалиевич - технический дизайн статьи, верстка.

Омарбеков Ардак Жарылкасынович - одобрение окончательной версии статьи, технический дизайн.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response. *Am J Pathol*. 2003; 163:993–1000. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63459-1

8 Peng B, Kong G, Yang C, Ming Y. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation. *Cell Death & Disease*. 2020;11:79. DOI: 10.1038/s41419-020-2276-8

9 Suyono H, Sanjaya K, Susanti D. The Role of Antiapoptotic Erythropoietin on Ultraviolet B-Induced Photodamaged Skin Through Inhibition of Sunburn Cells. *Fol Med Indones*. 2020;56(2):2114-117. DOI: 10.20473/fmi.v56i2.21229

10 French C. Erythropoietin in Critical Illness and Trauma. *Critical Care Clinics*. 2019; DOI: 10.1016/j.ccc.2018.11.015

11 Chamorro ME, Maltaner R, Schiappacasse A, Nesse 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. *Biological Chemistry*. 2020;401(10):1167-1180. DOI: https://doi.org/10.1515/hsz-2020-0136

12 Yoon-MiLee, Choi JH, Min WK, Han JK, et al. Induction of functional erythropoietin and erythropoietin receptor gene expression by gamma-aminobutyric acid and piperine in kidney epithelial cells. *Life Sciences*. 2018;215(15):207-215. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.11.024

- 13 Kimáková P, Solár P, Solárová Z, Komel R, et al. Erythropoietin and Its Angiogenic Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(7):1519. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms180715192>
- 14 Kari A, Klemetti MM, Widness JA. Teramo Robust increases in erythropoietin production by the hypoxic fetus is a response to protect the brain and other vital organs. *Pediatric Research.* 2018;84:807–812. DOI: 10.1038/s41390-018-0054-4
- 15 Collino M, Thiemermann C, Cerami A, Brines M. Flipping the molecular switch for innate protection and repair of tissues: Long-lasting effects of a non-erythropoietic small peptide engineered from erythropoietin. *Pharmacology & Therapeutics.* 2015;151:32–40. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.02.005
- 16 Hamed S., Ullmann Y., Egozi D., Keren A., Daod E, et al. Topical Erythropoietin Treatment Accelerates the Healing of Cutaneous Burn Wounds in Diabetic Pigs Through an Aquaporin-3–Dependent Mechanism. *Diabetes.* 2017; 66(8) 2254–2265. DOI: 10.2337/db16-1205
- 17 Siebert N, Xu W, Grambow E, Zechner D, et al. Erythropoietin improves skin wound healing and activates the TGF- β signaling pathway. *Laboratory Investigation.* 2011; 91:1753–1765. DOI: 10.1038/labinvest.2011.125
- 18 Javadmoosavi SY, Parsamanesh N, Afshar A, Zardast M, et al. Comparison of the effects of systemic and subcutaneous injection of recombinant human erythropoietin on the tissue-healing process in BALB/c Mice. *J Surg Trauma.* 2020; 8(1):16–22. <http://jsurgery.bums.ac.ir/article-1-228-fa.html>
- 19 Sayan H, Ozacmak VH, Guven A, Aktas RG, et al. Erythropoietin stimulates wound healing and angiogenesis in mice. *J Invest Surg.* 2006;19:163–173. DOI: 10.1080/08941930600674694
- 20 Bader A, Ebert S, Giri S, Kremeret M, et al. Skin regeneration with conical and hair follicle structure of deep second-degree scalding injuries via combined expression of the EPO receptor and beta common receptor by local subcutaneous injection of nanosized rhEPO. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:1227–1237. DOI: 10.2147/IJN.S28186
- 21 Erbayraktar Z, Erbayraktar S, Yilmaz O, Cerami A, et al. Nonerythropoietic tissue protective compounds are highly effective facilitators of wound healing. *Mol Med.* 2009;15:235–241. DOI: 10.2119/molmed.2009.00051
- 22 Bodo E, Kromminga A, Funk W, Laugsch M, et al. Human hair follicles are an extrarenal source and a nonhematopoietic target of erythropoietin. *FASEB J.* 2007; 21:3346–3354. DOI: 10.1096/fj.07-8628com
- 23 Paus R, Bodó E, Kromminga A, Jelkmann W. Erythropoietin and the skin: A role for epidermal oxygen sensing. *Bioessays.* 2009;31:344–348. DOI: 10.1002/bies.200800192
- 24 Buemi M, Galeano M, Sturiale A, Ientile R, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and healing of ischemic skin wounds. *Shock.* 2004; 22:169–173. DOI: 10.1097/01.shk.0000133591.47776.bd
- 25 Galeano M, Altavilla D, Cucinotta D, Russo JT, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. *Diabetes.* 2004; 53:2509–2517. DOI: 10.2337/diabetes.53.9.2509
- 26 Hamed S, Ullmann Y, Egozi D, Daod E, et al. Fibronectin potentiates topical erythropoietin-induced wound repair in diabetic mice. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:1365–1375. DOI: 10.1038/jid.2011.15
- 27 Imam RA, Rizk AE. Efficacy of erythropoietin-pretreated mesenchymal stem cells in murine burn wound healing: possible in vivo transdifferentiation into keratinocytes. *Folia Morphol.* 2019;78(4):798–808. DOI: 10.5603/FM.a2019.0038
- 28 Holderfield MT, Hughes CCW. Crosstalk between vascular endothelial growth factor, notch, and transforming growth factor- β in vascular morphogenesis. *Circ Res.* 2008;102:637–652. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.167171
- 29 Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:965–976. DOI: 10.1056/NEJMoa071533
- 30 Brines M, Patel NSA, Villa J., Brines C, et al. Nonerythropoietic, tissue-protective peptides derived from the tertiary structure of erythropoietin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008;105:10925–10930. DOI: 10.1073/pnas.0805594105
- 31 Collino M, Thiemermann C, Cerami A, Brines M. Flipping the molecular switch for innate protection and repair of tissues: long-lasting effects of a non-erythropoietic small peptide engineered from erythropoietin. *Pharmacol. Ther.* 2015;151:32–40. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.02.005
- 32 Bor-Kucukatay M, Yalcin O, Meiselman HJ, Baskurt OK. Erythropoietin-induced rheological changes of rat erythrocytes. *Br J Haematol.* 2000;110:82–88. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02150.x
- 33 Kwaan YC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29: 451–458. DOI: 10.1055/s-2003-44552
- 34 Chatzikyrkou C, Bahlmann FH, Sushakova N, Scurt FG, et al. Low-dose erythropoietin promotes wound-healing of ulcers in diabetics: Evidence from a phase-II a clinical study. *Diabetes Metab.* 2016;4(6):466–470. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.05.010
- 35 Günter CI, Machens HG, Ilg FP, Hapfelmeier A, et al. “EPO in Burns” Study Group and Bader A. A Randomized Controlled Trial: Regenerative Effects, Efficacy and Safety of Erythropoietin in Burn and Scalding Injuries. *Front. Pharmacol.* 2018;9:951. DOI: 10.3389/fphar.2018.00951
- 36 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). *Siamak Braz. Oral Res.* 2018;32:e55. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0055
- 37 Hamed S, Belokopytov M, Ullmann Y, Safadi M, et al. A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of an Innovative Topical Formulation of Erythropoietin for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Advances in Wound Care.* 2019;8(10):514–521. DOI: 10.1089/wound.2018.0808.j
- 38 Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M.. Treatment of severe scleroderma skin ulcers with recombinant human erythropoietin. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2007;32:287–290. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02363.x
- 39 Günter CI, Giri S. First Results on Three Patients Treated with Topical Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) to Improve Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Transplantation & Stem Cell Biology.* 2015;2(1): 2-5. DOI: 10.13188/2374-9326.1000007
- 40 Keast D H, Fraser C. Treatment of Chronic Skin Ulcers in Individuals with Anemia of Chronic Disease Using Recombinant Human Erythropoietin (EPO): A Review of Four Cases. *Ostomy/wound management.* 2004;50(10):64–70