

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

А. А. ЗАДВОРНОВ¹, А. В. ГОЛОМИДОВ¹, Е. В. ГРИГОРЬЕВ²

¹Детская городская клиническая больница № 5, г. Кемерово

²ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Тяжелая церебральная ишемия новорожденных остается основной причиной детской инвалидизации и смертности, основным способом снижения которых является применение нейропротекции. Широко внедряемая в настоящий момент в клиническую практику терапевтическая гипотермия обладает рядом ограничений. Это требует поиска эффективных фармакологических нейропротекторов, воздействующих на широкий спектр патогенетических механизмов нейронального повреждения. Такими перспективными нейропротекторами являются мелатонин, эритропоэтин, топирамат, каннабиноиды, барбитураты и магния сульфат. Перспективными направлениями нейропротекции у новорожденных могут быть антенатальное применение при дистрессе плода или потенцирование и/или отсрочка применения терапевтической гипотермии при их постнатальном введении. Имеющиеся на текущий момент данные клинических исследований не позволяют рекомендовать какой-либо из этих препаратов для рутинного клинического применения. Однако проводимые в настоящее время клинические исследования более высокого уровня могут позволить в перспективе выявить эффективные нейропротекторы и оптимальный режим их применения у новорожденных с тяжелой церебральной ишемией.

Ключевые слова: церебральная ишемия, новорожденные, фармакологическая нейропротекция.

DRUG NEUROPROTECTION IN FULL-TERM NEWBORNS WITH SEVERE CEREBRAL ISCHEMIA

A. A. ZADVORNOV¹, A. V. GOLOMIDOV¹, E. V. GRIGORIEV²

¹Children Municipal Clinical Hospital no. 5, Kemerovo, Russia

²Research Institute of Cardio-Vascular Diseases, Kemerovo, Russia

Severe cerebral ischemia of newborns remains to be the main cause of children disability and mortality and neuroprotection is the main way to reduce them. Therapeutic hypothermia being widely introduced into clinical practice nowadays has the number of limitations. It requires searching for effective pharmacological neuroprotection providing impact on numerous pathogenic mechanisms of neuronal damage. These promising neuroprotective agents include melatonin, erythropoietin, topiramate, cannabinoids, barbiturates and magnesium sulfate. Promising neuroprotection in newborns can include antenatal use in case of fetal distress or potentiation and/or postponed use of therapeutic hypothermia with their post-natal administration. Data currently available from clinical studies do not allow recommending any of the above drugs for routine clinical use. However in future clinical studies now in progress will allow finding the effective neuroprotection and optimal mode for its use in newborns with severe cerebral ischemia.

Key words: Cerebral ischemia, newborns, pharmacological neuroprotection.

Церебральная ишемия у новорожденных – состояние, характеризующееся повреждением головного мозга, возникшим вследствие перенесенной асфиксии. Неблагоприятные последствия данного заболевания, такие как летальный исход, церебральный паралич, задержка психического развития, а также судорожный синдром, обуславливают его высокую медико-социальную значимость. Совершенствование технологий неонатальной реанимации и интенсивной терапии привело к снижению частоты неблагоприятных последствий. Несмотря на это, тяжелая церебральная ишемия все еще вызывает высокую частоту неблагоприятных последствий, что вынуждает искать новые методики нейропротекции.

В настоящий момент единственной методикой нейропротекции с высоким уровнем доказательности является терапевтическая неонатальная гипотермия [29], условиями эффективности которой являются ее раннее начало (не позднее 6 ч жизни) и строгое соблюдение глубины гипотермии (33,0–34,0°C) в течение последующих 72 ч жизни. Ограничения и противопоказания терапевтической гипотермии вынуждают искать новые методы нейропротекции, основанные на применении фармако-

логических агентов, способных прерывать патогенетические механизмы повреждения головного мозга.

Патогенез церебральной ишемии. В патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии выделяют первичное и вторичное повреждения нервной ткани. Первичное повреждение развивается в момент воздействия гипоксии-ишемии на головной мозг и сопровождается необратимой гибелью его клеток в течение первых минут после момента этого воздействия. Вторичное (отсроченное) повреждение активизируется в фазу реоксигенации-реперфузии спустя 2–12 ч после первичного повреждения, вызывается активизацией ряда патогенетических механизмов (табл. 1), приводящих к некротическому или апоптозному виду гибели нейроцитов [70]. Вторичное повреждение вызывает зачастую выраженное прогрессирование нейрональной потери, что приводит к ухудшению неврологического прогноза. Блокируя один или несколько патогенетических механизмов нейронального повреждения, можно осуществить нейропротекцию и улучшить исход заболевания.

Гипоксия и энергодифицит. Асфиксия новорожденного приводит к развитию гипоксии со снижением церебральной оксигенации, с угнетением

Таблица 1. Потенциальные медикаментозные нейропротекторы

Table 1. Potential neuroprotective agents

Механизм	Медикаментозный нейропротектор
Гипоксия, энергодифицит	Барбитураты [63] Аллопуринол [78] Амилорид [58]
Глутаматный стресс	Соли магния [54] Ламотриджин [13] Фенитоин [9] Каннабиноиды [21] МК-801 [27] Ксенон [14] Аргон [61] Кетамин [68] NBQX [36] CNQX [37] Топирамат [42] Эритропоэтин [35] Барбитураты [11] Топирамат [44]
Кальциевый стресс	Флунаризин [7] Соли магния [40]
Цитокиновая активность и активация микроглии	Миноциклин [67] Каннабиноиды [60] Мелатонин [18] Дексаметазон [20] Соли магния [3] Эритропоэтин [75] Топирамат [71]
Свободнорадикальное повреждение	Аллопуринол [56] Индометацин [72] Фруктозо-1,6-бисфосфат [74] Соли магния [25] Барбитураты [65] 2-иминобиотин [73] Витамин Е [26] Витамин С [30] Дефероксамин [64] Эдаравон [53] N-ацетилцистеин [76] Эбселен [39] Стероиды [50] Эритропоэтин [38] Каннабиноиды [45] Мелатонин [31] Топирамат [71]
Активация апоптоза	Эритропоэтин [66] Каннабиноиды [1] Топирамат [71] Мелатонин [83] Соли лития [79]

Примечание: список химических веществ, показавших в экспериментальных работах способность ингибировать один из патогенетических механизмов нейронального повреждения. В скобках указаны ссылки на публикации.

синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и развитием первичного энергодифицита. Вторичная ишемия, развивающаяся вслед за гипоксией, усиливает кислородное голодание и энергодифицит. В условиях энергодифицита нарушается функция ряда трансмембранных транспортных белков, использующих активный транспорт, в частности K^+Na^+ АТФ-азы. Развивающаяся вслед за этим гипернатригемия приводит к набуханию и гибели нейроцитов и глиальных элементов. Нейрональная ткань пытается компенсировать энергодифицит путем 10-кратной

активации анаэробного гликолиза, но ввиду его 19-кратно меньшей энергоэффективности энергодифицит прогрессирует. Также при активации анаэробного гликолиза происходит накопление лактата с развитием тяжелого внутриклеточного ацидоза и ингибированием функций внутриклеточных белков. Данный механизм универсален для зрелого и незрелого головного мозга. Однако известно, что незрелый головной мозг, особенно в первую неделю жизни, имеет большую резистентность к гипоксии. Этому способствуют меньшая метаболическая активность незрелого мозга, его способность активнее выводить из клеток продукты анаэробного гликолиза (лактат и кетоновые тела), что снижает темп нарастания внутриклеточного ацидоза, а также способность использовать лактат и кетоновые тела в качестве энергетического субстрата при улучшении оксигенации [81].

Глутамат-кальциевый стресс. В результате гипоксического стресса происходит массивное высвобождение возбуждающих аминокислот, в частности глутамата, в результате чего его внеклеточная концентрация вырастает в сотни раз. При этом ситуация усугубляется нарушением АТФ-зависимого обратного захвата глутамата. В сером веществе источником глутамата являются нейроны, в белом – олигодендроциты и аксоны, астроциты, а также, возможно, микроглия. Внеклеточный глутамат активирует специфические рецепторы, в частности ионные каналы NMDA и AMPA. NMDA-рецептор при возбуждении функционирует как кальциевый канал, AMPA – как натриевый, но вследствие незрелости субъединицы GluR2 у новорожденных является проницаемым и для ионов кальция. Повышенную чувствительность незрелого мозга к глутамату обуславливает повышенная по сравнению со зрелым мозгом экспрессия рецепторов NMDA и AMPA [47].

Также имеются данные о повышенной экспрессии глутаматных рецепторов в коре головного мозга, гиппокампе, базальных ганглиях, таламусе, а также некоторых стволовых ядер незрелого мозга человека, что объясняет региональную чувствительность этих структур к перенесенной гипоксии-ишемии [5]. Механизм глутамин-опосредованной нейрональной гибели заключается в стойкой активизации рецепторов NMDA и AMPA с нарушением натриевого градиента и последующим лизисом (первичное повреждение), а также нарушением кальциевого градиента, накоплением внутриклеточного кальция и запуском кальциевого стресса (вторичное, отсроченное повреждение) [46].

В результате глутамат-опосредованной активизации кальциевых каналов и внутриклеточного энергодифицита происходит массивное поступление кальция в нейрональные клетки. В результате активизируется ряд кальций-зависимых ферментных систем, в результате чего происходит разрушение фосфолипидов мембран клетки, белковых структур, ДНК и РНК, а также разобщение окислительного

фосфорилирования, что вкупе приводит к гибели клетки [51].

Воспалительный стресс. В результате гипоксии-ишемии в нейрональной ткани развивается асептическое воспаление с активацией микроглии в нейрональной ткани [48] и нейтрофилов в сосудах головного мозга [57]. Несмотря на незрелость иммунной системы у новорожденных, постгипоксическая активация микроглии и нейтрофилов в незрелом мозге наблюдается уже в первые 4–8 ч после асфиксии, что аналогично зрелому мозгу. Следствием этой активации является выделение ряда нейротоксичных факторов (цитокины, NO, кислородные свободнорадикальные частицы), потенцирующих нейрональное повреждение.

Свободнорадикальное повреждение. В условиях гипоксически-опосредованного нарушения митохондриальной электрон-транспортной системы и активизации воспаления высвобождается большое количество кислородных свободнорадикальных частиц, в частности супероксид-анион. Кислородные свободнорадикальные частицы взаимодействуют с рядом молекул-мишеней (белки, мембраны, ДНК), разрушая или нарушая их функции. Важнейшими мишенями свободнорадикального повреждения являются полиненасыщенные жирные кислоты и ионы свободного железа, количество которых в незрелой нейрональной ткани выше относительно зрелой [55, 80]. В ответ на оксидативный стресс в нейрональной ткани активируется ферментная защитная система, нейтрализующая кислородные свободнорадикальные частицы: супероксид-дисмутаза, каталаза и глутатион-пероксидаза. Незрелость каталазы и глутатион-пероксидазы и снижение их активизации приводят к повышенной чувствительности незрелого мозга к перекисному окислению [8].

Также одним из важнейших источников кислородных свободных радикалов является активация ксантиноксидазы после перенесенной гипоксии-реоксигенации. В условиях нормальной оксигенации ксантиноксидаза участвует в метаболизме пуриновых оснований (гипоксантина и ксантина) с образованием мочевой кислоты, потребляя кислород и выделяя свободные электроны. В условиях гипоксии данная реакция ингибируется с накоплением значительного количества ксантина и гипоксантина в клетке. При реоксигенации такой клетки ксантиноксидаза резко активизируется с повышением потребления кислорода и лавинообразным синтезом свободнорадикальных частиц.

Еще одним источником свободных радикалов является оксид азота (NO), в норме являющийся важным сигнальным агентом и нейротрансмиттером. В условиях гипоксии-ишемии происходит увеличение экспрессии эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS) NO-синтазы. В поздний период гипоксии-ишемии-реперфузии происходит активация третьей формы (индуцируемой) NO-синтазы (iNOS). В раннюю фазу оксид азота обладает положительным эффектом, в первую очередь за счет

вазодилатации и улучшения церебральной микроциркуляции [28], а также, возможно, за счет нитролиза и ингибирования NMDA-каналов [41]. Отрицательный эффект проявляется при синтезе кислородных свободнорадикальных частиц, когда оксид азота взаимодействует с супероксид-анионом (O_2^-) с образованием пероксинитрита – токсичной реактивной азотной частицы (ONOO⁻). Пероксинитрит вызывает повреждение мембран, ингибирование цитохромоксидазы и нейрональную гибель (некроз), а также способствует активации апоптоза [10].

Активация апоптоза. Апоптоз – одна из форм программированной гибели клетки – возникает вследствие активации специфических генов и синтеза продуктов их транскрипции. Инициаторами апоптоза являются активные формы кислорода, закись азота, глутамат-кальциевый стресс. Центральную роль в механизме апоптоза играет ряд ферментов, носящих название каспазы, которые являются маркером активации апоптоза. Как и некроз, апоптоз встречается практически во всех областях ЦНС – в кортикальных нейронах и базальных ядрах, нейронах понтосубкуляриной области, премиелинизирующих олигодендроцитах, нейронах мозжечка, нейронах спинного мозга [82]. В ряде исследований выявлена предрасположенность незрелой ткани к апоптозной модели нейрональной гибели в противоположность зрелой. В незрелой нейрональной ткани нейрональная гибель протекает по комбинированному (некротическому и апоптозному) механизму, при созревании же модель нейрональной гибели смещается от апоптоза к некрозу [85].

Нейропротекция. Нейропротекторы направлены на блокирование вторичного нейронального повреждения путем блокады одного или нескольких вышеречисленных патогенетических механизмов. Сложность нейропротекции заключается в необходимости поиска нейропротектора «широкого спектра действия», блокирующего максимальное количество патогенетических механизмов, так как они протекают параллельно друг другу и блокада одного из них не приводит к блокированию всего вторичного повреждения.

Известно множество фармакологических агентов, способных блокировать различные механизмы нейронального повреждения и показавших в экспериментальных работах нейропротекторные свойства (табл. 1).

Из них перспективными для применения в неонатологии являются лишь единицы, что связано с тем, что такой нейропротектор должен обладать рядом свойств. Он должен быть безопасным для применения у новорожденных, проникать через гематоэнцефалический барьер и обладать широким спектром блокируемых механизмов вторичного нейронального повреждения. Известными сейчас нейропротекторами, обладающими такими свойствами и имеющими перспективы клинического

применения, являются мелатонин, эритропоэтин, топирамат, аллопуринол и каннабиноиды (рис. 1). Отдельно упоминания стоит эффективность таких потенциальных нейропротекторов широкого спектра, как фенobarбитал и соли магния, ввиду их широкого применения в неонатологической и акушерской практике.

Внедрение терапевтической гипотермии в практическую деятельность заставило расширить перспективу клинического применения фармакологических нейропротекторов. Наряду с исследованиями, изучающими нейропротективную эффективность собственно фармакологического агента, появляются исследования, изучающие возможность либо усиления ими действия гипотермии, либо изменения режима проведения гипотермии, в частности возможности более позднего начала [42].

Еще одним направлением может быть антенатальное введение нейропротекторов при развитии острого гипоксического дистресса плода. Антенатальное введение нейропротектора, теоретически, может позволить провести более раннюю, а следовательно, более эффективную защиту головного мозга ребенка.

Барбитураты. Барбитураты – широко используемые в неонатологии антиконвульсанты. Основным механизмом действия барбитуратов заключается в активизации A-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК_A-рецепторов), вызывающих стойкую деполяризацию и повышение порога возбудимости клеточной мембраны. Также известно, что барбитураты ингибируют глутаматные рецепторы [11], вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, снижают внутриклеточный энергодефицит в головном мозге [63], а также блокируют свободнорадикальное повреждение [65].

Ряд проведенных исследований и выполненный в 2007 г. метаанализ не выявили нейропротектив-

ной роли фенobarбитала у доношенных новорожденных, перенесших асфиксию [19], что авторы объясняют в том числе и низким методологическим качеством исследований. Однако проведенное позднее проспективное контролируемое исследование применения высокой дозы фенobarбитала (40 мг · кг⁻¹ · сут⁻¹) выявило улучшение неврологического исхода в возрасте 18 месяцев [4]. Данное противоречие требует проведения дополнительных исследований.

Ретроспективные исследования, изучавшие потенцирование фенobarбиталом неонатальной терапевтической гипотермии, усиления нейропротекции не выявили несмотря на снижение частоты судорог [49, 62], проспективных же исследований не проводили. Также не выполняли клинических исследований нейропротекторных свойств тиопентала у детей, перенесших асфиксию.

Магния сульфат. Магний является естественным антагонистом кальция, так как в ряде физиологических механизмов способен конкурировать с ним. Известно, что магний способен блокировать кальциевые каналы, активация которых вызывает высвобождение глутамата [54]. Также магний способен блокировать NMDA и прочие кальциевые каналы [40], обладает противовоспалительными свойствами [3] и ингибирует оксидативный стресс в ткани головного мозга [25].

Магния сульфат широко применяют в акушерской практике для терапии гестоза, в связи с чем интересно его нейропротекторное влияние на ЦНС плода. Имеющиеся данные системных обзоров свидетельствуют о положительной нейропротекторной роли соли магния только у недоношенных детей, но при этом граница гестационного возраста, эффективности нейропротекции неизвестна [43].

Имеющиеся метаанализы не обнаружили нейропротекторных свойств магния сульфата как при ан-

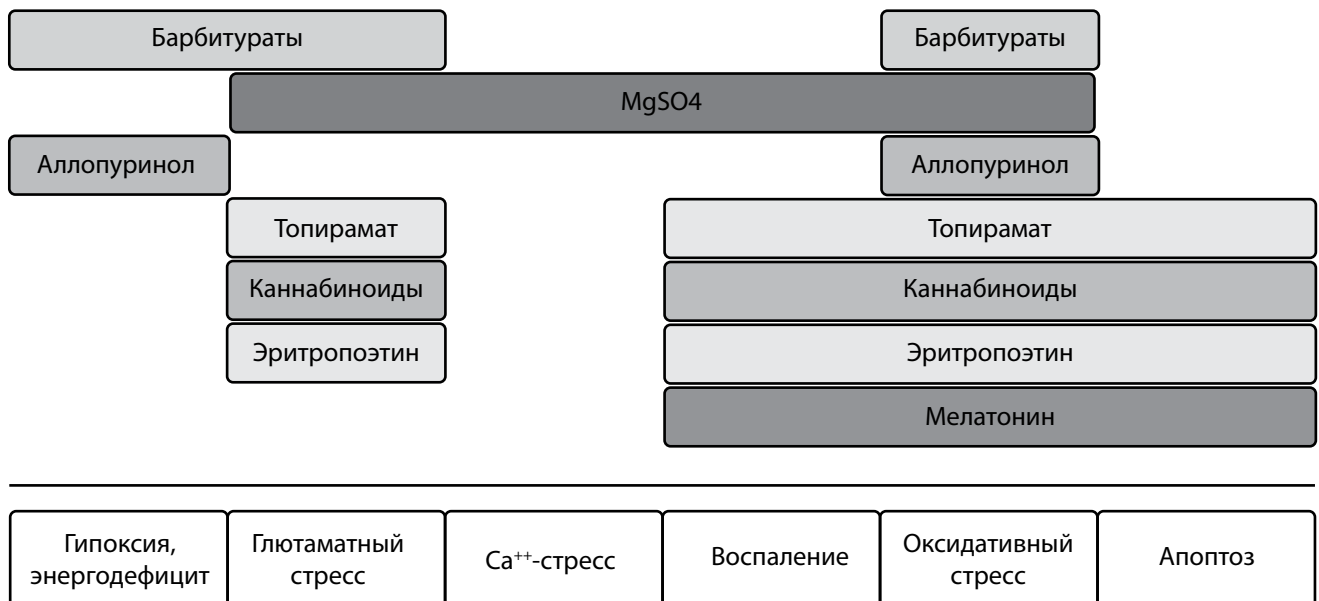


Рис. 1. Спектр действия перспективных нейропротекторов

Fig. 1. Action spectrum of promising neuroprotectors

тенатальном введении роженице при развившемся дистрессе плода (1 исследование, 135 пациентов) [52], так и постнатальном (5 исследований) введении доношенным новорожденным, перенесшим асфиксию [69], причиной чего является недостаточное количество либо низкое качество имеющихся клинических исследований. Все исследования постнатального применения магния сульфата протекали с однотипным режимом его введения – по 250 мг · кг⁻¹ · сут⁻¹ в 3 введения, что отличает его от исследований других потенциальных нейропротекторов.

Завершенных исследований потенцирования терапевтической гипотермии препаратами магния не проводили. Однако в настоящее время проводится проспективное плацебо-контролируемое исследование MagCool, включающее 300 пациентов (NCT01646619), результаты которого еще не опубликованы.

Мелатонин. Мелатонин – основной гормон шишковидного тела, регулирующий циркадный ритм человека. Действуя посредством активации специфических рецепторов MT1 и MT2, мелатонин регулирует сон и бодрствование. Препарат мелатонина применяют при нарушениях сна, в том числе и при смене часовых поясов. Также в экспериментальных работах выявлено, что мелатонин обладает антиоксидантными [31] и противовоспалительными свойствами [18], а также ингибирует апоптоз в нейрональной ткани [82], что делает его потенциальным нейропротектором широкого спектра действия. Нейропротекторное действие засвидетельствовано в экспериментальных работах, однако в настоящее время имеются очень ограниченные данные, касающиеся применения мелатонина у доношенных новорожденных. Так, имеется лишь одно клиническое исследование, включающее 45 новорожденных, выявившее, что комбинация гипотермии с мелатонином в дозе 10 мг · кг⁻¹ · сут⁻¹ курсом 5 дней повышает нейропротекторную эффективность гипотермии [2]. Исследований нейропротекторных свойств мелатонина без гипотермии у доношенных новорожденных нет. Отсутствие парентеральной формы мелатонина ограничивает его применение у новорожденных в первые часы жизни ввиду тяжести их состояния.

Эритропоэтин. Эритропоэтин – гликопротеин, гематоэпитический фактор роста, синтезируемый в печени (пренатально) и почках (постнатально) и стимулирующий эритропоэз в ответ на воздействие гипоксии. Эритропоэтин, соединяясь со специфическим рецептором (Еро-R), активирует транскрипцию, вызывая ряд физиологических эффектов. В неонатологии применяется для терапии анемии новорожденных, однако в экспериментальных работах выявлено, что эритропоэтин ингибирует высвобождение глутамата [35], обладает противовоспалительным эффектом [75], блокирует механизмы свободнорадикального повреждения [38], а также ингибирует апоптоз в нейрональной ткани [66]. Особенностью фармакокинетики эритропоэтина является плохое проникновение через неповрежденный гематоэнцефалический барьер, что ограничивает его антенатальное применение для профилактики развития энцефалопатии при дистрессе плода.

Ряд клинических исследований у новорожденных с тяжелой церебральной ишемией выявил безопасность применения эритропоэтина, а также улучшение неврологического исхода при его применении по сравнению с традиционной терапией [4, 16, 17, 59, 77, 84]. Несмотря на положительные результаты, существенным недостатком этих исследований явился различный режим введения препарата, вводимого в общей курсовой дозе от 800 до 12 500 Ед, что затрудняет понимание оптимального режима введения эритропоэтина для нейропротекции у новорожденных (табл. 2). Имеется лишь одно исследование, напрямую сравнивающее различные дозы эритропоэтина и выявившее одинаковую нейропротекторную эффективность разовой дозы 300 против 500 Ед/кг [84].

Также имеется исследование, сравнивающее его с терапевтической гипотермией [16], результаты которого свидетельствуют о более низкой нейропротекторной эффективности эритропоэтина, вводимого однократно в дозе 1500 Ед/кг. Исследований, сравнивающих эффективность эритропоэтина, вводимого в других режимах, с терапевтической гипотермией, нет.

Также имеется ряд работ, исследующих возможность усиления нейропротекторных свойств

Таблица 2. Клинические исследования эритропоэтина

Table 2. Erythropoietin clinical studies

Исследование	Режим введения	Курсовая доза
Zhu C., 2009 [84]	300 Ед/кг против 500 Ед/кг каждые 48 ч курсом 2 недели	2 100 Ед против 3 500 Ед
Elmahdy H., 2010 [17]	2 500 Ед/кг каждые 24 ч курсом 5 дней	12 500 Ед
Wang Y. J., 2011 [77]	200 Ед/кг каждые 48 ч курсом 7 дней	800 Ед
Avasiloaiei A., 2013 [4]	1 000 Ед/кг каждые 24 ч курсом 3 дня	3 000 Ед
Rogers E. E., 2014 [59]	1 000 Ед/кг каждые 24 ч 3-кратно	3 000 Ед
El Shimi M. S., 2014 [16]	1 500 Ед/кг каждые 24 ч однократно	1 500 Ед

терапевтической гипотермии с помощью эритропоэтина. Пилотное неконтролируемое исследование выявило безопасность и допустимость применения эритропоэтина при проведении терапевтической гипотермии [59]. Также в настоящее время проводятся два плацебо-контролируемых исследования потенцирования эритропоэтином терапевтической гипотермии (NCT01913340 и NCT01732146), результаты которых еще не опубликованы.

Метаанализ эффективности применения эритропоэтина с нейропротекторной целью у доношенных детей с тяжелой церебральной ишемией не проводили.

Каннабиноиды. Эндоканнабиноидная система состоит из ряда эндоканнабиноидов (N-арахидоноилэтаноламин (EAЕ), 2-арахноилглицерол (2-AG) и прочие), синтезируемых микроглией и астроцитами, и двух типов каннабиноидных рецепторов I и II типов (CBR1 и CBR2). Активация CBR1 ведет к ингибированию пресинаптического потока кальция, что приводит к ингибированию высвобождения ряда нейромедиаторов, в частности глутамата [21], а также к блокированию кальциевого стресса. Также активация CBR1 ведет к запуску ряда внутриклеточных механизмов, посредством которых происходит ингибирование синтеза NO и свободнорадикального механизма повреждения нейрональной ткани [45], а также угнетение апоптоза [1]. Активация CBR2 ведет к угнетению активации нейтрофилов и микроглии, высвобождению провоспалительных цитокинов с ингибированием асептического воспаления [60]. Все это делает каннабиноиды перспективными нейропротекторами широкого спектра действия.

Ввиду отсутствия достаточного количества доклинических работ, клинических исследований нейропротекторной эффективности у новорожденных, перенесших асфиксию, не было. Также отсутствуют данные, какой из синтетических каннабиноидов предпочтителен для применения в неонатологической практике.

Топирамат. Топирамат известен как мощный антиконвульсант, схожий структурно с ацетазоламидом, также обладающим антиконвульсантными свойствами. Топирамат блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, ограничивая деполяризацию, способствует активации ГАМК_A-рецепторов, является антагонистом AMPA и каинатных глутаматных рецепторов, блокирует кальциевые каналы L-типа, а также ингибирует карбоангидразу II и IV типов, представленных в ЦНС. Кроме антиконвульсантных свойств, известно, что топирамат обладает широким спектром нейропротекторных свойств, препарат ингибирует глутаматный стресс [44], нейрональное воспаление [71], блокирует свободнорадикальное повреждение [71], а также ингибирует апоптоз [71].

Клинических исследований, изучающих нейропротекторные свойства топирамата у новорожденных с тяжелой церебральной ишемией, нет. Однако

имеется ряд исследований, изучающих потенцирование посредством топирамата терапевтической гипотермии. Применение топирамата в условиях гипотермии является безопасным [23], но имеющиеся на текущий момент данные не позволяют утверждать факт улучшения нейропротекции добавлением топирамата [22,24]. Кроме того, в настоящее время проводится плацебо-контролируемое клиническое исследование (NCT01765218), по результатам которого можно будет судить о клинической эффективности топирамата.

Аллопуринол. В условиях реоксигенации происходит значительная активизация ксантиноксидазы с лавинообразным повышением потребления кислорода и синтезом свободнорадикальных частиц, вызывающих вторичное нейрональное повреждение. Аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы, ограничивает как потребление кислорода, предотвращая развитие вторичного энергодефицита [78], так и синтез свободнорадикальных частиц [56]. Кроме того, имеются данные, что аллопуринол является «уборщиком» свободнорадикальных частиц, а также может связывать свободное железо, что усиливает его антиоксидантное действие [32].

Ряд ранних клинических исследований и проведенный в 2008 г. метаанализ не выявили клинической эффективности нейропротекторного применения аллопуринола у новорожденных, перенесших асфиксию [12]. В то же время изучение отдаленного катамнеза (4- и 8-летнего возраста) детей показало, что постнатальное применение аллопуринола ассоциировано с улучшением неврологического исхода [34].

Основываясь на предположении, что неэффективность постнатального применения аллопуринола может быть обусловлена его слишком поздним введением [6], предпринимаются попытки оценки эффективности его антенатального применения. Проводимое мультицентровое плацебо-контролируемое исследование антенатального применения аллопуринола (NCT00189007) на текущем этапе не выявило улучшения первичных результатов, в частности снижения маркеров нейронального повреждения в пуповинной крови [33]. В то же время анализ подгрупп выявил, что у новорожденных девочек, получавших антенатально аллопуринол, уровень маркеров нейронального повреждения был ниже по сравнению с мальчиками.

Опубликованных результатов работ, изучающих потенцирование аллопуринолом терапевтической гипотермии, нет, но в настоящее время проводится такое мультицентровое плацебо-контролируемое исследование ALBINO с оценкой исхода в 2-летнем возрасте.

Заключение

Несмотря на широкое введение в клиническую практику терапевтической гипотермии, последняя имеет свои ограничения, такие как необходи-

мость раннего ее начала, невозможность применения в ряде клинических ситуаций, невозможность проведения в некоторых странах с низким уровнем развития медицины, а также сохраняющуюся долю пациентов, применение гипотермии у которых не приводит к улучшению прогноза для жизни и здоровья. В связи с этим медикаментозная нейропротекция у новорожденных с тяжелой церебральной ишемией продолжает представлять интерес для исследователей [15]. Перспективными направлениями их применения можно считать сочетание применения с терапевтической гипотермией с целью усиления нейропротекции (адьювантная терапия), раннее введение при вынужденной отсрочке начала гипотермии, а также применение в случае невозможности проведения гипотермии (рис. 2).

Ввиду все более широкого распространения терапевтической гипотермии адьювантная терапия является на текущий момент наиболее перспективным и исследуемым направлением. В настоящее время проводят плацебо-контролируемые исследования применения магния сульфата (MagCool, NCT01646619), эритропоэтина (NCT01913340 и NCT01732146), топирамата (NCT01765218) и аллопуринола (ALBINO) в сочетании с гипотермией, результаты которых позволят оценить перспективы этого направления. Вопрос перспективы применения фармакологической нейропротекции для отсрочки начала гипотермии при невозможности ее раннего использования пока еще не вышел на этап клинического применения ввиду скудных документальных данных. Так, имеется лишь одна экспериментальная работа с применением топирамата [42], подтверждающая эффективность данного подхода. Для более детального изучения этого вопроса необходимы экспериментальные данные применения прочих нейропротекторов широкого спектра дей-

ствия с разработкой режима их введения. Также неясным остается вопрос эффективности изолированного применения нейропротекторов (без гипотермии) ввиду противоречивых данных и низкого качества имеющихся исследований. Для окончательного решения этого вопроса необходимы дополнительные исследования, однако в данном случае встает сложный этический вопрос отказа исследуемой группы от проведения гипотермии с перспективой ухудшения прогноза для жизни и здоровья, что ограничит данное направление исследований.

К перспективным направлениям изучения можно отнести возможность антенатального введения нейропротекторов при развитии внутриутробного гипоксического стресса плода. В результате антенатального применения препаратов, теоретически, возможно достигнуть более раннего начала нейропротекции. Однако все еще не решен вопрос о биодоступности препарата для плода в данной ситуации, так как развитие острого гипоксического состояния нередко является следствием нарушения пупочного и плацентарного кровотоков. Следовательно, количество препарата, достигающее кровотока плода, будет непредсказуемым. В настоящее время имеются лишь результаты исследования антенатального применения магния сульфата, не выявившие его нейропротекторной роли [52]. Также проводится исследование антенатального применения аллопуринола (ALLO-trial.NCT00189007), промежуточные результаты которого выявили снижение уровня нейромаркеров в пуповинной крови только у новорожденных девочек, а окончательные результаты не опубликованы [32].

Таким образом, несмотря на перспективность имеющихся фармакологических агентов широкого спектра, на настоящее время отсутствуют данные, на основании которых их можно было бы рекомендовать для рутинного применения в клинической практике.

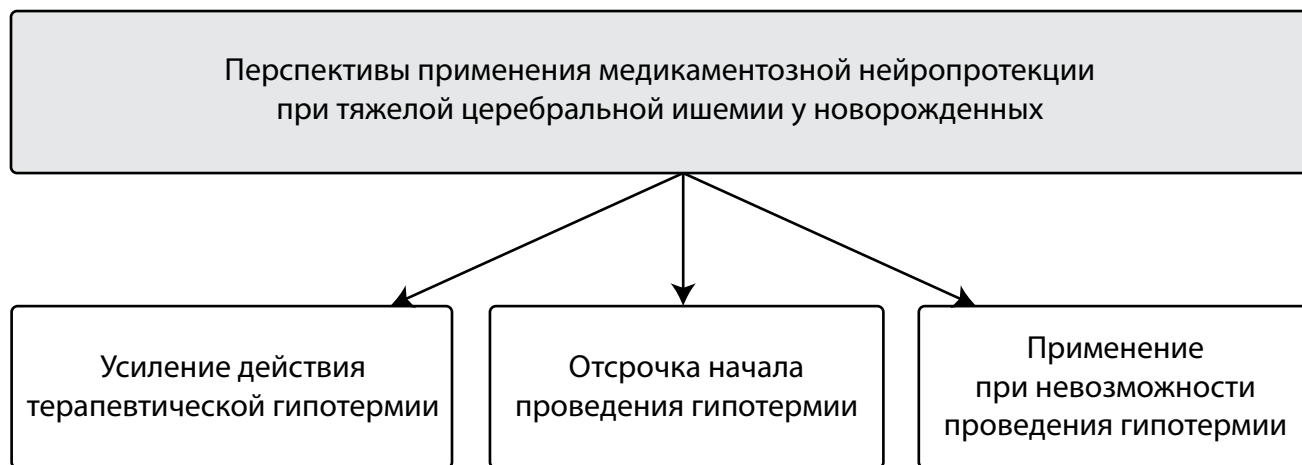


Рис. 2. Перспективные направления применения фармакологических нейропротекторов
Fig. 2. Promising fields of use for pharmacological neuroprotectors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alonso-Alconada D., Alvarez A., Alvarez F. J. et al. The cannabinoid WIN 55212-2 mitigates apoptosis and mitochondrial dysfunction after hypoxia ischemia // *Neurochem. Res.* – 2012. – Vol. 37, № 1. – P. 161–170.
2. Aly H., Elmahdy H., El-Dib M. et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study // *J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 186–191.
3. Aryana P., Rajaei S., Bagheri A. et al. Acute effect of intravenous administration of magnesium sulfate on serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients undergoing elective coronary bypass graft with cardiopulmonary bypass // *Anesth. Pain Med.* – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. e16316.
4. Avasiloaiei A., Dimitriu C., Moscalu M. et al. High-dose phenobarbital or erythropoietin for the treatment of perinatal asphyxia in term newborns // *Pediatr. Int.* – 2013. – Vol. 55, № 5. – P. 589–593.
5. Barks J. D., Silverstein F. S., Sims K. et al. Glutamate recognition sites in human fetal brain // *Neurosci. Lett.* – 1988. – Vol. 84. – P. 131–136.
6. Benders M. J., Bos A. F., Rademaker C. M. et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* – 2006. – Vol. 91, № 3. – P. F163–F165.
7. Berger R., Lehmann T., Karcher J. et al. Low dose flunarizine protects the fetal brain from ischemic injury in sheep // *Pediatr. Res.* – 1998. – Vol. 44, № 3. – P. 277–282.
8. Blomgren K., Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40, № 3. – P. 388–397.
9. Boehm F. H., Liem L. K., Stanton P. K. et al. Phenytoin protects against hypoxia-induced death of cultured hippocampal neurons // *Neurosci. Lett.* – 1994. – Vol. 175, № 1–2. – P. 171–174.
10. Calcerrada P., Peluffo G., Radi R. Nitric oxide-derived oxidants with a focus on peroxynitrite: molecular targets, cellular responses and therapeutic implications // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17, № 35. – P. 3905–3932.
11. Carino C., Fibuch E. E., Mao L. M. et al. Dynamic loss of surface-expressed AMPA receptors in mouse cortical and striatal neurons during anesthesia // *J. Neurosci. Res.* – 2012. – Vol. 90, № 1. – P. 315–323.
12. Chaudhari T., McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 2. – CD006817.
13. Crumrine R. C., Bergstrand K., Cooper A. T. et al. Lamotrigine protects hippocampal CA1 neurons from ischemic damage after cardiac arrest // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28, № 11. – P. 2230–2236.
14. Dingley J., Tooley J., Porter H. et al. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37, № 2. – P. 501–506.
15. Dixon B. J., Reis C., Ho W. M. et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 9. – P. 22368–22401.
16. El Shimi M. S., Awad H. A., Hassanein S. M. et al. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2014. – Vol. 27, № 13. – P. 1295–300.
17. Elmahdy H., El-Mashad A. R., El-Bahrawy H. et al. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125, № 5. – P. e1135–e1142.
18. Esposito E., Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system // *Curr. Neuropharmacol.* – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 228–242.
19. Evans D. J., Levene M. I., Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 3. – CD001240.
20. Felszeghy K., Banisadr G., Rostène W. et al. Dexamethasone downregulates chemokine receptor CXCR4 and exerts neuroprotection against hypoxia/ischemia-induced brain injury in neonatal rats // *Neuroimmunomodulation.* – 2004. – Vol. 11. – № 6. – P. 404–413.
21. Fernández-López D., Pazos M. R., Tolón R. M. et al. The cannabinoid agonist WIN55212 reduces brain damage in an *in vivo* model of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn rats // *Pediatr. Res.* – 2007. – Vol. 62, № 3. – P. 255–260.
22. Filippi L., Fiorini P., Daniotti M. et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI) // *BMC Pediatr.* – 2012. – Vol. 12. – P. 144.
23. Filippi L., la Marca G., Fiorini P. et al. Topiramate concentrations in neonates treated with prolonged whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy // *Epilepsia.* – 2009. – Vol. 50, № 11. – P. 2355–2361.
24. Filippi L., Poggi C., la Marca G. et al. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, № 3. – P. 361–366.
25. Garnier Y., Middelani J., Jensen A. et al. Neuroprotective effects of magnesium on metabolic disturbances in fetal hippocampal slices after oxygen-glucose deprivation: mediation by nitric oxide system // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2002. – Vol. 9, № 2. – P. 86–92.
26. Godbout J. P., Berg B. M., Kelley K. W. et al. Alpha-Tocopherol reduces lipopolysaccharide-induced peroxide radical formation and interleukin-6 secretion in primary murine microglia and in brain // *J. Neuroimmunol.* – 2004. – Vol. 149, № 1–2. – P. 101–109.
27. Hattori H., Morin A. M., Schwartz P. H. et al. Posthypoxic treatment with MK-801 reduces hypoxic-ischemic damage in the neonatal rat // *Neurology.* – 1989. – Vol. 39, № 5. – P. 713–718.
28. Irooi T., Yonetani M., Nakamura H. Effects of hypoxia and reoxygenation on nitric oxide production and cerebral blood flow in developing rat striatum // *Pediatr. Res.* – 1998. – Vol. 43, № 6. – P. 733–737.
29. Jacobs S. E., Berg M., Hunt R. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 1:CD003311
30. Jandova K., Riljak V., Maresova D. et al. Ascorbic acid and alpha-tocopherol protect age-dependently from hypoxia-induced changes of cortical excitability in developing rats // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2012. – Vol. 33, № 5. – P. 530–535.
31. Jou M. J., Peng T. I., Yu P. Z. et al. Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis // *J. Pineal. Res.* – 2007. – Vol. 43, № 4. – P. 389–403.
32. Kaandorp J. J., Benders M. J., Rademaker C. M. et al. Antenatal allopurinol for reduction of birth asphyxia induced brain damage (ALLO-Trial); a randomized double blind placebo controlled multicenter study // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2010. – Vol. 10. – P. 8.
33. Kaandorp J. J., Benders M. J., Schuit E. et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicenter randomised placebo controlled trial // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. F216–F223.
34. Kaandorp J. J., van Bel F., Veen S. et al. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-up of two randomized controlled trials // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. F162–F166.
35. Kawakami M., Sekiguchi M., Sato K. et al. Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 42. – P. 39469–39475.
36. Koh S., Tibayan F. D., Simpson J. N. et al. NBQX or topiramate treatment after perinatal hypoxia-induced seizures prevents later increases in seizure-induced neuronal injury // *Epilepsia.* – 2004. – Vol. 45, № 6. – P. 569–575.
37. Kohmura E., Yamada K., Hayakawa T. et al. Neurotoxicity caused by glutamate after subcritical hypoxia is prevented by 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX): an *in vitro* study using rat hippocampal neurons // *Neurosci. Lett.* – 1991. – Vol. 121, № 1–2. – P. 159–162.
38. Kumral A., Gonenc S., Acikgoz O. et al. Erythropoietin increases glutathione peroxidase enzyme activity and decreases lipid peroxidation levels in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats // *Biol. Neonate.* – 2005. – Vol. 87, № 1. – P. 15–18.
39. Lapchak P. A., Zivin J. A. Ebselen, a seleno-organic antioxidant, is neuroprotective after embolic strokes in rabbits: synergism with low-dose tissue plasminogen activator // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, № 8. – P. 2013–2018.
40. Lin C. Y., Tsai P. S., Hung Y. C. et al. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 104, № 1. – P. 44–51.
41. Lipton S. A., Choi Y. B., Pan Z. H. et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds // *Nature.* – 1993. – Vol. 364, № 6438. – P. 626–632.
42. Liu Y., Barks J. D., Xu G. et al. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35, № 6. – P. 1460–1465.
43. Magee L., Sawchuck D., Synnes A. et al. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 516–529.

44. Mao X. Y., Cao Y. G., Ji Z. et al. Topiramate protects against glutamate excitotoxicity via activating BDNF/TrkB-dependent ERK pathway in rodent hippocampal neurons // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 60. – P. 11–17.
45. Marsicano G., Moosmann B., Hermann H. et al. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1 // *J. Neurochem.* – 2002. – Vol. 80, № 3. – P. 448–456.
46. Matute C., Alberdi E., Domercq M. et al. Excitotoxic damage to white matter // *J. Anat.* – 2007. – Vol. 210, № 6. – P. 693–702.
47. McQuillen P. S., Ferriero D. M. Selective vulnerability in the developing central nervous system // *Pediatr. Neurol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 227–235.
48. McRae A., Gilland E., Bona E. et al. Microglia activation after neonatal hypoxic-ischemia // *Brain. Res. Dev. Brain. Res.* – 1995. – Vol. 84, № 2. – P. 245–252.
49. Meyn D. F. Jr., Ness J., Ambalavanan N. et al. Prophylactic phenobarbital and whole-body cooling for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, № 2. – P. 334–336.
50. Monyer H., Hartley D. M., Choi D. W. 21-Aminosteroids attenuate excitotoxic neuronal injury in cortical cell cultures // *Neuron.* – 1990. – Vol. 5, № 2. – P. 121–126.
51. Morley P., Hogan M. J., Hakim A. M. Calcium-mediated mechanisms of ischemic injury and protection // *Brain Pathol.* – 1994. – Vol. 4, № 1. – P. 37–47.
52. Nguyen T. M., Crowther C. A., Wilkinson D. et al. Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 2. – CD009395.
53. Noor J. I., Ikeda T., Ueda Y. et al. A free radical scavenger, edaravone, inhibits lipid peroxidation and the production of nitric oxide in hypoxic-ischemic brain damage of neonatal rats // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193, № 5. – P. 1703–1708.
54. Nowak L., Bregestovski P., Ascher P. et al. A Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones // *Nature.* – 1984. – Vol. 307, № 5950. – P. 462–465.
55. Ogihara T., Hirano K., Ogihara H. et al. Non-protein-bound transition metals and hydroxyl radical generation in cerebrospinal fluid of newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy // *Pediatr. Res.* – 2003. – Vol. 53, № 4. – P. 594–599.
56. Pacher P., Nivorozhkin A. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol // *C. Pharmacol. Rev.* – 2006. – Vol. 58, № 1. – P. 87–114.
57. Palmer C., Roberts R. L., Young P. I. Timing of neutrophil depletion influences long-term neuroprotection in neonatal rat hypoxic-ischemic brain injury // *Pediatr. Res.* – 2004. – Vol. 55, № 4. – P. 549–556.
58. Robertson N. J., Bhakoo K., Puri B. K. et al. Hypothermia and amiloride preserve energetics in a neonatal brain slice model // *Pediatr. Res.* – 2005. – Vol. 58, № 2. – P. 288–296.
59. Rogers E. E., Bonifacio S. L., Glass H. C. et al. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatr. Neurol.* – 2014. – Vol. 51, № 5. – P. 657–662.
60. Romero-Sandoval E. A., Horvath R., Landry R. P. et al. Cannabinoid receptor type 2 activation induces a microglial anti-inflammatory phenotype and reduces migration via MKP induction and ERK dephosphorylation // *Mol. Pain.* – 2009. – Vol. 5. – P. 25.
61. Ryang Y. M., Fahlenkamp A. V., Rossaint R. et al. Neuroprotective effects of argon in an *in vivo* model of transient middle cerebral artery occlusion in rats // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 6. – P. 1448–1453.
62. Sarkar S., Barks J. D., Bapuraj J. R. et al. Does phenobarbital improve the effectiveness of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? // *J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 15–20.
63. Schwer C. I., Lehane C., Guelzow T. et al. Thiopental inhibits global protein synthesis by repression of eukaryotic elongation factor 2 and protects from hypoxic neuronal cell death // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e77258.
64. Shadid M., Buonocore G., Groenendaal F. et al. Effect of deferoxamine and allopurinol on non-protein-bound iron concentrations in plasma and cortical brain tissue of newborn lambs following hypoxia-ischemia // *Neurosci Lett.* – 1998. – Vol. 248, № 1. – P. 5–8.
65. Singh D., Kumar P., Majumdar S. et al. Effect of phenobarbital on free radicals in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – a randomized controlled trial // *J. Perinat. Med.* – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 278–281.
66. Sirén A. L., Fratelli M., Brines M. et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress // *Proc. Natl. AcadSci. USA.* – 2001. – Vol. 98, № 7. – P. 4044–4049.
67. Song Y., Wei E. Q., Zhang W. P. et al. Minocycline protects PC12 cells from ischemic-like injury and inhibits 5-lipoxygenase activation // *Neuroreport.* – 2004. – Vol. 15, № 14. – P. 2181–2184.
68. Spandou E., Karkavelas G., Soubasi V. et al. Effect of ketamine on hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats // *Brain. Res.* – 1999. – Vol. 819, № 1–2. – P. 1–7.
69. Tagin M., Shah P. S., Lee K. S. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis // *J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 33, № 9. – P. 663–669.
70. Thoresen M., Penrice J., Lorek A. et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet // *Pediatr. Res.* – 1995. – Vol. 37, № 5. – P. 667–670.
71. Tian Y., Guo S. X., Li J. R. et al. Topiramate attenuates early brain injury following subarachnoid haemorrhage in rats via duplex protection against inflammation and neuronal cell death // *Brain. Res.* – 2015. – Vol. 1622. – P. 174–185.
72. Tutak E., Satar M., Zorludemir S. et al. Neuroprotective effects of indomethacin and aminoguanidine in the newborn rats with hypoxic-ischemic cerebral injury // *Neurochem. Res.* – 2005. – Vol. 30, № 8. – P. 937–942.
73. van den Tweel E. R., van Bel F., Kavelaars A. et al. Long-term neuroprotection with 2-iminobiotin, an inhibitor of neuronal and inducible nitric oxide synthase, after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 67–74.
74. Vexler Z. S., Wong A., Francisco C. et al. Fructose-1,6-bisphosphate preserves intracellular glutathione and protects cortical neurons against oxidative stress // *Brain. Res.* – 2003. – Vol. 960, № 1–2. – P. 90–98.
75. Villa P., van Beek J., Larsen A. K. et al. Reduced functional deficits, neuroinflammation, and secondary tissue damage after treatment of stroke by nonerythropoietic erythropoietin derivatives // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 552–563.
76. Wang X., Svedin P., Nie C. et al. N-acetylcysteine reduces lipopolysaccharide-sensitized hypoxic-ischemic brain injury // *Ann. Neurol.* – 2007. – Vol. 61, № 3. – P. 263–271.
77. Wang Y. J., Pan K. L., Zhao X. L. et al. Therapeutic effects of erythropoietin on hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates // *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi.* – 2011. – Vol. 13, № 11. – P. 855–858.
78. Williams G. D., Palmer C., Heitjan D. F. et al. Allopurinol preserves cerebral energy metabolism during perinatal hypoxia-ischemia: a 31P NMR study in unanesthetized immature rats // *Neurosci. Lett.* – 1992. – Vol. 144, № 1–2. – P. 103–106.
79. Xie C., Zhou K., Wang X. et al. Therapeutic benefits of delayed lithium administration in the neonatal rat after cerebral hypoxia-ischemia // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. e107192.
80. Yu T., Kui L. Q., Ming Q. Z. Effect of asphyxia on non-protein-bound iron and lipid peroxidation in newborn infants // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2003. – Vol. 45, № 1. – P. 24–27.
81. Yager J. Y., Thornhill J. A. The effect of age on susceptibility to hypoxic-ischemic brain damage // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 1997. – Vol. 21. – P. 167–174.
82. Yue X., Mehmet H., Penrice J. et al. Apoptosis and necrosis in the newborn piglet brain following transient cerebral hypoxia-ischaemia // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 1997. – Vol. 23, № 1. – P. 16–25.
83. Zhao L., An R., Yang Y. et al. Melatonin alleviates brain injury in mice subjected to cecal ligation and puncture via attenuating inflammation, apoptosis, and oxidative stress: the role of SIRT1 signaling // *J. Pineal. Res.* – 2015. – Vol. 59, № 2. – P. 230–239.
84. Zhu C., Kang W., Xu F. et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, № 2. – P. e218–e226.
85. Zhu C., Wang X., Xu F. et al. The influence of age on apoptotic and other mechanisms of cell death after cerebral hypoxia-ischemia // *Cell. Death Differ.* – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 162–176.

REFERENCES

1. Alonso-Alconada D., Alvarez A., Alvarez F.J. et al. The cannabinoid WIN 55212-2 mitigates apoptosis and mitochondrial dysfunction after hypoxia ischemia. *Neurochem. Res.*, 2012, vol. 37, no. 1, pp. 161-170.

2. Aly H., Elmahdy H., El-Dib M. et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J. Perinatol.*, 2015, vol. 35, no. 3, pp. 186-191.
3. Aryana P., Rajaei S., Bagheri A. et al. Acute effect of intravenous administration of magnesium sulfate on serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients undergoing elective coronary bypass graft with cardiopulmonary bypass. *Anesth. Pain Med.*, 2014, vol. 4, no. 3, pp. e16316.
4. Avasiloaiei A., Dimitriu C., Moscalu M. et al. High-dose phenobarbital or erythropoietin for the treatment of perinatal asphyxia in term newborns. *Pediatr. Int.*, 2013, vol. 55, no. 5, pp. 589-593.
5. Barks J.D., Silverstein E.S., Sims K. et al. Glutamate recognition sites in human fetal brain. *Neurosci. Lett.*, 1988, vol. 84, pp. 131-136.
6. Benders M.J., Bos A.F., Rademaker C.M. et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2006, vol. 91, no. 3, pp. F163-F165.
7. Berger R., Lehmann T., Karcher J. et al. Low dose flunarizine protects the fetal brain from ischemic injury in sheep. *Pediatr. Res.*, 1998, vol. 44, no. 3, pp. 277-282.
8. Blomgren K., Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic. Biol. Med.*, 2006, vol. 40, no. 3, pp. 388-397.
9. Boehm F.H., Liem L.K., Stanton P.K. et al. Phenytoin protects against hypoxia-induced death of cultured hippocampal neurons. *Neurosci. Lett.*, 1994, vol. 175, no. 1-2, pp. 171-174.
10. Calcerrada P., Peluffo G., Radi R. Nitric oxide-derived oxidants with a focus on peroxynitrite: molecular targets, cellular responses and therapeutic implications. *Curr. Pharm. Des.*, 2011, vol. 17, no. 35, pp. 3905-3932.
11. Carino C., Fibuch E.E., Mao L.M. et al. Dynamic loss of surface-expressed AMPA receptors in mouse cortical and striatal neurons during anesthesia. *J. Neurosci. Res.*, 2012, vol. 90, no. 1, pp. 315-323.
12. Chaudhari T., McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008, vol. 2, CD006817.
13. Crumrine R.C., Bergstrand K., Cooper A.T. et al. Lamotrigine protects hippocampal CA1 neurons from ischemic damage after cardiac arrest. *Stroke*, 1997, vol. 28, no. 11, pp. 2230-2236.
14. Dingley J., Tooley J., Porter H. et al. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia. *Stroke*, 2006, vol. 37, no. 2, pp. 501-506.
15. Dixon B.J., Reis C., Ho W.M. et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16, no. 9, pp. 22368-22401.
16. El Shimi M.S., Awad H.A., Hassanein S.M. et al. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 2014, vol. 27, no. 13, pp. 1295-300.
17. Elmahdy H., El-Mashad A.R., El-Bahrawy H. et al. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics*, 2010, vol. 125, no. 5, pp. e1135-e1142.
18. Esposito E., Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr. Neuropharmacol.*, 2010, vol. 8, no. 3, pp. 228-242.
19. Evans D.J., Levene M.I., Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007, vol. 3, CD001240.
20. Felszeghy K., Banisadr G., Rostène W. et al. Dexamethasone downregulates chemokine receptor CXCR4 and exerts neuroprotection against hypoxia/ischemia-induced brain injury in neonatal rats. *Neuroimmunomodulation*, 2004, vol. 11, no. 6, pp. 404-413.
21. Fernández-López D., Pazos M.R., Tolón R.M. et al. The cannabinoid agonist WIN55212 reduces brain damage in an *in vivo* model of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn rats. *Pediatr. Res.*, 2007, vol. 62, no. 3, pp. 255-260.
22. Filippi L., Fiorini P., Daniotti M. et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). *BMC Pediatr.*, 2012, vol. 12, pp. 144.
23. Filippi L., la Marca G., Fiorini P. et al. Topiramate concentrations in neonates treated with prolonged whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Epilepsia*, 2009, vol. 50, no. 11, pp. 2355-2361.
24. Filippi L., Poggi C., la Marca G. et al. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. *J. Pediatr.*, 2010, vol. 157, no. 3, pp. 361-366.
25. Garnier Y., Middelani J., Jensen A. et al. Neuroprotective effects of magnesium on metabolic disturbances in fetal hippocampal slices after oxygen-glucose deprivation: mediation by nitric oxide system. *J. Soc. Gynecol. Investig.*, 2002, vol. 9, no. 2, pp. 86-92.
26. Godbout J.P., Berg B.M., Kelley K.W. et al. Alpha-Tocopherol reduces lipopolysaccharide-induced peroxide radical formation and interleukin-6 secretion in primary murine microglia and in brain. *J. Neuroimmunol.*, 2004, vol. 149, no. 1-2, pp. 101-109.
27. Hattori H., Morin A.M., Schwartz P.H. et al. Posthypoxic treatment with MK-801 reduces hypoxic-ischemic damage in the neonatal rat. *Neurology*, 1989, vol. 39, no. 5, pp. 713-718.
28. Ioroi T., Yonetani M., Nakamura H. Effects of hypoxia and reoxygenation on nitric oxide production and cerebral blood flow in developing rat striatum. *Pediatr. Res.*, 1998, vol. 43, no. 6, pp. 733-737.
29. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, vol. 1:CD003311
30. Jandova K., Riljak V., Maresova D. et al. Ascorbic acid and alpha-tocopherol protect age-dependently from hypoxia-induced changes of cortical excitability in developing rats. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2012, vol. 33, no. 5, pp. 530-535.
31. Jou M.J., Peng T.I., Yu P.Z. et al. Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis. *J. Pineal. Res.*, 2007, vol. 43, no. 4, pp. 389-403.
32. Kaandorp J.J., Benders M.J., Rademaker C.M. et al. Antenatal allopurinol for reduction of birth asphyxia induced brain damage (ALLO-Trial): a randomized double blind placebo controlled multicenter study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2010, vol. 10, pp. 8.
33. Kaandorp J.J., Benders M.J., Schuit E. et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicenter-randomised placebo controlled trial. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2015, vol. 100, no. 3, pp. F216-F223.
34. Kaandorp J.J., van Bel F., Veen S. et al. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-up of two randomized controlled trials. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2012, vol. 97, no. 3, pp. F162-F166.
35. Kawakami M., Sekiguchi M., Sato K. et al. Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 42, pp. 39469-39475.
36. Koh S., Tibayan F.D., Simpson J.N. et al. NBQX or topiramate treatment after perinatal hypoxia-induced seizures prevents later increases in seizure-induced neuronal injury. *Epilepsia*, 2004, vol. 45, no. 6, pp. 569-575.
37. Kohmura E., Yamada K., Hayakawa T. et al. Neurotoxicity caused by glutamate after subcritical hypoxia is prevented by 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX): an *in vitro* study using rat hippocampal neurons. *Neurosci. Lett.*, 1991, vol. 121, no. 1-2, pp. 159-162.
38. Kumral A., Gonenc S., Acikgoz O. et al. Erythropoietin increases glutathione peroxidase enzyme activity and decreases lipid peroxidation levels in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Biol. Neonate.*, 2005, vol. 87, no. 1, pp. 15-18.
39. Lapchak P.A., Zivin J.A. Ebselen, a seleno-organic antioxidant, is neuroprotective after embolic strokes in rabbits: synergism with low-dose tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2003, vol. 34, no. 8, pp. 2013-2018.
40. Lin C.Y., Tsai P.S., Hung Y.C. et al. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. *Br. J. Anaesth.*, 2010, vol. 104, no. 1, pp. 44-51.
41. Lipton S.A., Choi Y.B., Pan Z.H. et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*, 1993, vol. 364, no. 6438, pp. 626-632.
42. Liu Y., Barks J.D., Xu G. et al. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke*, 2004, vol. 35, no. 6, pp. 1460-1465.
43. Magee L., Sawchuck D., Synnes A. et al. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2011, vol. 33, no. 5, pp. 516-529.
44. Mao X.Y., Cao Y.G., Ji Z. et al. Topiramate protects against glutamate excitotoxicity via activating BDNF/TrkB-dependent ERK pathway in rodent hippocampal neurons. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry*, 2015, vol. 60, pp. 11-17.
45. Marsicano G., Moosmann B., Hermann H. et al. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J. Neurochem.*, 2002, vol. 80, no. 3, pp. 448-456.

46. Matute C., Alberdi E., Domercq M. et al. Excitotoxic damage to white matter. *J. Anat.*, 2007, vol. 210, no. 6, pp. 693-702.
47. McQuillen P.S., Ferriero D.M. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr. Neurol.*, 2004, vol. 30, pp. 227-235.
48. McRae A., Gilland E., Bona E. et al. Microglia activation after neonatal hypoxic-ischemia. *Brain. Res. Dev. Brain. Res.*, 1995, vol. 84, no. 2, pp. 245-252.
49. Meyn D.F.Jr., Ness J., Ambalavanan N. et al. Prophylactic phenobarbital and whole-body cooling for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.*, 2010, vol. 157, no. 2, pp. 334-336.
50. Monyer H., Hartley D.M., Choi D.W. 21-Aminosteroids attenuate excitotoxic neuronal injury in cortical cell cultures. *Neuron.*, 1990, vol. 5, no. 2, pp. 121-126.
51. Morley P., Hogan M.J., Hakim A.M. Calcium-mediated mechanisms of ischemic injury and protection. *Brain Pathol.*, 1994, vol. 4, no. 1, pp. 37-47.
52. Nguyen T.M., Crowther C.A., Wilkinson D. et al. Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, vol. 2, CD009395.
53. Noor J.I., Ikeda T., Ueda Y. et al. A free radical scavenger, edaravone, inhibits lipid peroxidation and the production of nitric oxide in hypoxic-ischemic brain damage of neonatal rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, vol. 193, no. 5, pp. 1703-1708.
54. Nowak L., Bregestovski P., Ascher P. et al. A Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 1984, vol. 307, no. 5950, pp. 462-465.
55. Ogihara T., Hirano K., Ogihara H. et al. Non-protein-bound transition metals and hydroxyl radical generation in cerebrospinal fluid of newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr. Res.*, 2003, vol. 53, no. 4, pp. 594-599.
56. Pacher P., Nivorozhkin A. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *C. Pharmacol. Rev.*, 2006, vol. 58, no. 1, pp. 87-114.
57. Palmer C., Roberts R.L., Young P.I. Timing of neutrophil depletion influences long-term neuroprotection in neonatal rat hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Res.*, 2004, vol. 55, no. 4, pp. 549-556.
58. Robertson N.J., Bhakoo K., Puri B.K. et al. Hypothermia and amiloride preserve energetics in a neonatal brain slice model. *Pediatr. Res.*, 2005, vol. 58, no. 2, pp. 288-296.
59. Rogers E.E., Bonifacio S.L., Glass H.C. et al. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr. Neurol.*, 2014, vol. 51, no. 5, pp. 657-662.
60. Romero-Sandoval E.A., Horvath R., Landry R.P. et al. Cannabinoid receptor type 2 activation induces a microglial anti-inflammatory phenotype and reduces migration via MKP induction and ERK dephosphorylation. *Mol. Pain*, 2009, vol. 5, pp. 25.
61. Ryang Y.M., Fahlenkamp A.V., Rossaint R. et al. Neuroprotective effects of argon in an *in vivo* model of transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Crit. Care Med.*, 2011, vol. 39, no. 6, pp. 1448-1453.
62. Sarkar S., Barks J.D., Bapuraj J.R. et al. Does phenobarbital improve the effectiveness of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? *J. Perinatol.*, 2012, vol. 32, no. 1, pp. 15-20.
63. Schwer C.I., Lehane C., Guelzow T. et al. Thiopental inhibits global protein synthesis by repression of eukaryotic elongation factor 2 and protects from hypoxic neuronal cell death. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 10, pp. e77258.
64. Shadid M., Buonocore G., Groenendaal F. et al. Effect of deferoxamine and allopurinol on non-protein-bound iron concentrations in plasma and cortical brain tissue of newborn lambs following hypoxia-ischemia. *Neurosci Lett.*, 1998, vol. 248, no. 1, pp. 5-8.
65. Singh D., Kumar P., Majumdar S. et al. Effect of phenobarbital on free radicals in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – a randomized controlled trial. *J. Perinat. Med.*, 2004, vol. 32, no. 3, pp. 278-281.
66. Sirén A.L., Fratelli M., Brines M. et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, no. 7, pp. 4044-4049.
67. Song Y., Wei E.Q., Zhang W.P. et al. Minocycline protects PC12 cells from ischemic-like injury and inhibits 5-lipoxygenase activation. *Neuroreport.*, 2004, vol. 15, no. 14, pp. 2181-2184.
68. Spandou E., Karkavelas G., Soubasi V. et al. Effect of ketamine on hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *Brain. Res.*, 1999, vol. 819, no. 1-2, pp. 1-7.
69. Tagin M., Shah P.S., Lee K.S. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J. Perinatol.*, 2013, vol. 33, no. 9, pp. 663-669.
70. Thoresen M., Penrice J., Lorek A. et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr. Res.*, 1995, vol. 37, no. 5, pp. 667-670.
71. Tian Y., Guo S.X., Li J.R. et al. Topiramate attenuates early brain injury following subarachnoid haemorrhage in rats via duplex protection against inflammation and neuronal cell death. *Brain. Res.*, 2015, vol. 1622, pp. 174-185.
72. Tutak E., Satar M., Zorludemir S. et al. Neuroprotective effects of indomethacin and aminoguanidine in the newborn rats with hypoxic-ischemic cerebral injury. *Neurochem. Res.*, 2005, vol. 30, no. 8, pp. 937-942.
73. van den Tweel E.R., van Bel F., Kavelaars A. et al. Long-term neuroprotection with 2-iminobiotin, an inhibitor of neuronal and inducible nitric oxide synthase, after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2005, vol. 25, no. 1, pp. 67-74.
74. Vexler Z.S., Wong A., Francisco C. et al. Fructose-1,6-bisphosphate preserves intracellular glutathione and protects cortical neurons against oxidative stress. *Brain. Res.*, 2003, vol. 960, no. 1-2, pp. 90-98.
75. Villa P., van Beek J., Larsen A.K. et al. Reduced functional deficits, neuroinflammation, and secondary tissue damage after treatment of stroke by nonerythropoietic erythropoietin derivatives. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2007, vol. 27, no. 3, pp. 552-563.
76. Wang X., Svedin P., Nie C. et al. N-acetylcysteine reduces lipopolysaccharide-sensitized hypoxic-ischemic brain injury. *Ann. Neurol.*, 2007, vol. 61, no. 3, pp. 263-271.
77. Wang Y.J., Pan K.L., Zhao X.L. et al. Therapeutic effects of erythropoietin on hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates. *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi*, 2011, vol. 13, no. 11, pp. 855-858.
78. Williams G.D., Palmer C., Heitjan D.F. et al. Allopurinol preserves cerebral energy metabolism during perinatal hypoxia-ischemia: a 31P NMR study in unanesthetized immature rats. *Neurosci. Lett.*, 1992, vol. 144, no. 1-2, pp. 103-106.
79. Xie C., Zhou K., Wang X. et al. Therapeutic benefits of delayed lithium administration in the neonatal rat after cerebral hypoxia-ischemia. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 9, pp. e107192.
80. Yu T., Kui L.Q., Ming Q.Z. Effect of asphyxia on non-protein-bound iron and lipid peroxidation in newborn infants. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2003, vol. 45, no. 1, pp. 24-27.
81. Yager J.Y., Thornhill J.A. The effect of age on susceptibility to hypoxic-ischemic brain damage. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1997, vol. 21, pp. 167-174.
82. Yue X., Mehmet H., Penrice J. et al. Apoptosis and necrosis in the newborn piglet brain following transient cerebral hypoxia-ischaemia. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1997, vol. 23, no. 1, pp. 16-25.
83. Zhao L., An R., Yang Y. et al. Melatonin alleviates brain injury in mice subjected to cecal ligation and puncture via attenuating inflammation, apoptosis, and oxidative stress: the role of SIRT1 signaling. *J. Pineal. Res.*, 2015, vol. 59, no. 2, pp. 230-239.
84. Zhu C., Kang W., Xu F. et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 2009, vol. 124, no. 2, pp. e218-e226.
85. Zhu C., Wang X., Xu F. et al. The influence of age on apoptotic and other mechanisms of cell death after cerebral hypoxia-ischemia. *Cell. Death Differ.*, 2005, vol. 12, no. 2, pp. 162-176.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Детская городская клиническая больница № 5,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21.
Тел./факс: 8 (3842) 39–68–11; 8 (3842) 39–62–00.

Задворнов Алексей Анатольевич
врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: air.42@ya.ru

Голомидов Александр Владимирович
кандидат медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии новорожденных.
E-mail: alex_oritn@mail.ru

Пригорьев Евгений Валерьевич

ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,

доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научной и лечебной работе.

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

Тел.: 8 (3842) 64-46-24.

E-mail: grigoriev@mail.ru

Alexey A. Zadornov

Anesthesiologist and Emergency Care Physician.

E-mail: air.42@ya.ru

Alexander V. Golomidov

Candidate of Medical Sciences, Head of Newborns Intensive
Care Department.

E-mail: alex_oritn@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Children Municipal Clinical Hospital no. 5,

21, Voroshilova St., Kemerovo, 650056.

Phone/Fax: +7 (3842) 39-68-11; +7 (3842) 39-62-00.

Evgeny V. Grigoriev

Research Institute of Cardiac Vascular Diseases,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director
for Research and Treatment.

6, Sosnovy Bulv., Kemerovo, 650002

Phone: +7 (3842) 64-46-24.

E-mail: grigoriev@mail.ru