

УДК: 616-053.35: 577.112. 3]-085

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.22.17.004

## МОЖЕТ ЛИ БЕТА-АМИЛОИД БЫТЬ ОДНОЙ ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МИШЕНЕЙ АДДИТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИЭ У НОВОРОЖДЕННЫХ?

Маноченко Г.В., Колесников А.Н., Колесникова В.В., Маноченко А.Г.

ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

**Резюме.** Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) остается одной из самых актуальных проблем в неонатальной интенсивной терапии. На наш взгляд, бета-амилоид – одна из возможных потенциальных мишеней идентификации и терапии ГИЭ у новорожденных. Протеины бета-амилоида (A $\beta$ ) участвуют в процессах активации глутаматно-кальциевого стресса, цитотоксичной активности, активации апоптоза, проявляют свое участие в системе врожденного иммунитета, регулируют процессы нейровоспаления и нейродегенерации.

В ходе нашего исследования была продемонстрирована связь между снижением уровня бета-амилоида 1-42 и тяжестью гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных.

**Ключевые слова:** *протеин бета-амилоид, новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия*

## COULD BETA-AMYLOID BE ONE OF THE POSSIBLE POTENTIAL TARGETS OF ADDITIVE THERAPY OF HIE IN NEWBORNS?

Manochenko G.V., Kolesnikov A.N., Kolesnikova V.V., Manochenko A.G.

GOO VPO DONNMU NAMED AFTER M.GORKY

**Summary.** Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) remains one of the most pressing problems in neonatal intensive care. In our opinion, beta-amyloid is one of the possible potential targets for the identification and therapy of HIE in newborns. Beta-amyloid (A $\beta$ ) proteins are involved in the activation of glutamate-calcium stress, cytotoxic activity, activation of apoptosis, manifest their participation in the innate immune system, regulate the processes of neuroinflammation and neurodegeneration. In the course of our study, an association was demonstrated between a decrease in the level of beta-amyloid 1-42 and the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns.

**Keywords:** *beta-amyloid protein, newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy*

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) остается одной из самых актуальных проблем в неонатальной интенсивной терапии ввиду высокого риска развития тяжелых неврологических нарушений и летального исхода. По оценкам, каждый год во всем мире у 1,15 миллиона младенцев развивается гипоксически-ишемическая энцефалопатия [1].

В настоящее время единственным утвержденным методом лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии является терапевтическая гипотермия. Однако с момента открытия этого новаторского лечения был достигнут незначительный прогресс в определении аддитивных фармакологических методов лечения. Реанимация при комнатной температуре [2,3] и использование ксенонового газа наряду с гипотермией [4, 5] – единственные методы лечения, которые имели какой-либо аддитивный эффект. Вместе с тем в более поздних публикациях ставится под сомнение эффективность ксенона в качестве аддитивной терапии наряду с гипотермией.

Например, рандомизированные клинические испытания продемонстрировали, что хотя ксеноновый газ является безопасным лечением, терапевтический эффект комбинированной гипотермии и ксенонового газа в умеренных и тяжелых случаях неонатальной ГИЭ при 18-месячном наблюдении почти отсутствует или отсутствует [6, 7]. Барбитуратные противосудорожные препараты не влияют на долгосрочное неврологическое развитие при введении после неонатальной ишемии-гипоксии [8].

Недавние клинические исследования показывают, что лечение высокими дозами эритропоэтина у доношенных новорожденных снижает инвалидность [9]. Однако даже сторонники этого потенциального лечения советуют с осторожностью

интерпретировать эти ранние результаты, и терапевтический эффект отнюдь не полностью предотвращает инвалидность.

Комбинированная терапия N-ацетилцистеином, поглотителем свободных радикалов и системной гипотермией уменьшает объем инфаркта после очагового повреждения гипоксии-ишемии [10]. Другой акцептор свободных радикалов, аллопуринол, уменьшает отек мозга и невропатологические повреждения [11]. Тем не менее, эти методы лечения были опробованы только на животных, и в этой области все еще ожидается кандидатная молекула нейропротектора, которая является безопасной и эффективной для новорожденных.

Другой терапевтический подход, разрабатываемый для лечения неонатальной энцефалопатии – это лечение стволовыми клетками [12, 13]. Эти методы лечения используют доказательства того, что трансплантация стволовых клеток, полученных из костного мозга человека, в очаг поражения может способствовать пластичности мозга. Результаты этой терапии были многообещающими на животных моделях, однако методика нуждается в валидации в клинических условиях. Кроме того, применение стволовых клеток для лечения церебрального паралича у пациентов дало смешанные результаты [14, 15].

Следовательно, необходимы новые подходы для идентификации потенциальных мишеней, воздействие на которые может быть предложено в качестве методов лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных. Опираясь на наши подробные, но неполные знания по физиологии неонатальной гипоксии-ишемии, в новой потенциальной терапии необходимо учесть несколько факторов. Все потенциальные методы лечения должны быть безопасными для новорожденных и не мешать основным этапам их развития. Это ставит под

сомнение стратегии ингибирования NMDA, поскольку глутаматная система необходима для установления нормальной синаптической пластичности в развивающемся мозге [16, 17].

Лечение также должно быть специфическим, чтобы избежать крайне неблагоприятных последствий у этих уязвимых детей. Идеальное лечение должно быть направлено на молекулы, общие для путей эксцитотоксичности, окислительного стресса и воспаления, что позволило бы эффективно проводить единую терапию против нескольких медиаторов повреждения головного мозга вместо того, чтобы просто перетасовать перестановки путей в пользу другого метода гибели клеток. Бета-амилоид – одна из возможных потенциальных мишеней идентификации и терапии ГИЭ у новорожденных.

Ранее нами были приведены данные о том, что протеины бета амилоида (Аβ) участвуют в процессах активации глутаматно-кальциевого стресса, цитотоксичной активности, активации апоптоза, проявляют свое участие в системе врожденного иммунитета, регулируют процессы нейровоспаления и нейродегенерации[18]. В ходе нашего исследования была продемонстрирована связь между снижением уровня бета-амилоида 1-42 и тяжестью гипоксически-ишемической энцефалопатии[19,20,21]. Все эти факты позволяют рассматривать возможность терапии, направленной на модификацию уровня данного маркера, с целью улучшения результатов лечения ГИЭ либо в дополнении к имеющейся терапевтической гипотермии, либо как самостоятельной терапии.

Осуществить это можно, используя новейшие данные о терапии болезни Альцгеймера (БА). В настоящее время исследуются несколько новых терапевтических подходов к лечению

болезни Альцгеймера, которые направлены на снижение уровня амилоидных олигомеров. Методы, которые в настоящее время находятся в стадии разработки, включают ингибирование олигомеризации с использованием низкомолекулярных ингибиторов, нейтрализацию олигомерных видов с помощью иммунотерапии, сверхэкспрессию ферментов, разлагающих Аβ, для контроля уровней олигомера Аβ в головном мозге, каталитические антитела к Аβ для гидролиза определенных агрегатов, блокаторы Аβ для блокирования амилоидных каналов. Все эти подходы находятся на стадии доклинических исследований, и их терапевтическая эффективность остается неизвестной.

Среди всего разнообразия можно выделить несколько групп препаратов и подходов, изучаемых для терапии БА и которые, по нашему мнению, можно использовать для терапии ГИЭ у новорожденных. Эти препараты, а также возможные пути модификации ими Аβ, нами были для удобства восприятия суммированы в таблице 1.

Одна из возможных стратегий включает в себя использование низкомолекулярных ингибиторов амилоидных олигомеров для лечения ГИЭ. Описано порядка десятка возможных кандидатов для данного подхода, но на наш взгляд следует обратить внимание в первую очередь на наименее «экзотические» и используемые в медицинской практике препараты как ресвератрол, кумарин, фуросемид.

Еще одной из представляющихся стратегий является применение ингибиторов агрегации Аβ, где также можно выделить использующийся в медицинской практике гормон мелатонин.

Третья стратегия – иммунотерапевтический подход.

Таблица 1

Возможные препараты для терапии ГИЭ у новорожденных и вероятный механизм действия их на уровни бета-амилоида

| Препарат                                                                            | Возможный механизм действия                                                                | Достижимый эффект                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кумарин                                                                             | Подавляет олигомеризацию Аβ                                                                | Предотвращает снижение когнитивных функций [23]                                                                            |
| Ресвератрол                                                                         | Ремоделирует растворимые олигомеры и амилоидные фибриллы в нетоксичные виды                | Снижает когнитивные нарушения [24]                                                                                         |
| Фуросемид                                                                           | Подавляет агрегацию Аβ                                                                     | Увеличивает продолжительность жизни [25]                                                                                   |
| Гантенерумаб                                                                        | Гуманизированное моноклональное антитело к Аβ                                              | Связывается с агрегированным Аβ и уменьшает бляшки Аβ в головном мозге [26]                                                |
| Соланезумаб                                                                         | Гуманизированное моноклональное антитело к Аβ                                              | Связывается с растворимым Аβ и снижает амилоидную нагрузку через механизм периферического поглощения [27]                  |
| Кренезумаб                                                                          | Гуманизированное моноклональное антитело к Аβ                                              | Ингибирует агрегацию и способствует дезагрегации [26]                                                                      |
| IVIg -<br>Внутривенный<br>иммунный<br>глобулин                                      | Человеческое поликлональное антитело против Аβ                                             | Связывается с Аβ и снижает нейротоксичность [28]                                                                           |
| Препарат<br>человеческого<br>иммуноглобулина<br>на для<br>внутривенного<br>введения | Препарат человеческого иммуноглобулина, содержащий эндогенные поликлональные антитела к Аβ | В первую очередь связывается с растворимым Аβ и снижает амилоидную нагрузку через механизм периферического поглощения [29] |
| Гормон<br>мелатонин                                                                 | подавляет агрегацию Аβ                                                                     | Обращает отложение амилоида [30]                                                                                           |

Иммунотерапия стимулирует иммунную систему хозяина распознавать и атаковать Аβ или вырабатывает антитела, которые увеличивают клиренс олигомеров Аβ или бляшек, чтобы предотвратить отложение бляшек. Активная или пассивная иммунизация Аβ может предотвратить олигомеризацию Аβ, поэтому антитела к Аβ можно использовать для снижения уровня церебральных бляшек. Это уменьшение достигается за счет ускорения очистки микроглии и

перераспределения пептида из мозга в системный кровоток. Некоторые эпитопы Аβ открыты и доступны для захвата растворимых пептидов антителами, в то время как другие доступны для связывания антител с олигомерами. Среди представителей данной стратегии можно отметить следующие препараты – антитела против Аβ (соланезумаб, гантенерумаб, IVIg), которые могут связывать растворимый Аβ и улучшать когнитивные функции. В

настоящее время они проходят клинические испытания для лечения БА.

Соланезумаб вмещает в себя большой эпитоп Аβ, который образует обширные контакты и водородные связи с антителом, в основном через атомы Аβ в основной цепи и глубоко скрытое дипептидное ядро Phe19-Phe20 с эпитопом Аβ KLVFF286.

Человеческое моноклональное антитело против Аβ, гантенерумаб, связывает бляшки Аβ и нацелено на N-конец и центральную часть Аβ.

Внутривенный иммунный глобулин (IVIg), полученный из плазмы человека, содержит IgG, которые распознают конформационные эпитопы фибрилл и олигомеров Аβ.

Хотелось бы, отдельно остановиться на возможности применения внутривенного IgG с целью терапии ГИЭ у новорожденных. Это обусловлено тем, что уже существуют и используются различные коммерческие препараты внутривенного IgG в неонатальной практике, правда, по иным показаниям. В работе [29] показано, что встречающиеся в природе антитела, направленные против бета амилоида, в том числе и против Аβ 1-42, были обнаружены в препаратах иммуноглобулинов для внутривенного введения. Было обнаружено, что антитела против Аβ увеличиваются в сыворотке и спинномозговой жидкости после внутривенного лечения иммуноглобулином. Это исследование предоставляет доказательства того, что внутривенный иммуноглобулин или очищенные антитела к амилоиду бета могут изменять уровни Аβ и Аβ 1-42, связываясь с растворимым Аβ и уменьшая агрегацию бета-амилоида.

В нашем исследовании было показано что ГИЭ умеренной и тяжелой степени ассоциировано со снижением уровня Аβ 1-42 уже начиная с момента 6 часов от рождения и остается сниженным по сравнению со здоровыми новорожденными и группой детей с ГИЭ

легкой степени в течение всего раннего неонатального периода, что возможно объяснить повышенным связыванием и агрегацией бета-амилоида 1-42 с различными рецепторами и структурами в ЦНС[19,20,22]. Учитывая, как было нами сказано выше, что внутривенный иммуноглобулин может изменять уровни Аβ и Аβ 1-42, связываясь с растворимым Аβ и уменьшая агрегацию бета-амилоида, логически можно предложить использование препарата человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения начиная с периода первых 2-6 часов после рождения ребенка с ГИЭ II-III степени, отслеживать динамику уровня Аβ 1-42 и, при необходимости повторять его введение, пытаясь достичь нормализации динамики уровня Аβ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние бета амилоидов на процессы обучения и запоминания, апоптоза и активность транспорта кальция, данные о прямом и опосредованном влиянии бета амилоида на функцию митохондрий, указание на самоорганизацию бета амилоидов в олигомеры, которые считаются важным источником токсичности, повреждающем нейроны, указание о модулирующей роли на степень разветвленности дендритоподобных отростков и миграционную активность нейронов, а также многочисленные данные их роли в развитии нейродегенеративных процессах у взрослых, таких как болезнь Альцгеймера, позволяет предположить его роль и вклад в развитие ГИЭ и у новорожденных детей. Мы считаем изучение бета амилоидов перспективным для понимания патогенеза заболевания, разработки новых методов диагностики и лечения ГИЭ у новорожденных. Считаем возможным их использование в качестве биомаркеров для оценки степени тяжести и прогнозирования исходов при

данном состоянии у детей а также одной из потенциальных мишеней для аддитивной терапии ГИЭ.

Безусловно это требует дальнейшего изучения связи изучаемого маркера и его динамики при ГИЭ, а также возможности подобной терапии, что будет являться темой наших дальнейших исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990 [Text] / A. C. Lee, N. Kozuki, H. Blencowe // *Pediatric research*. – 2013. – Vol. 74, Suppl 1. – P. 50-72.
2. Rabi, Y. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Rabi, D. Rabi, W. Yee // *Resuscitation*. – 2017. – Vol. 72, N 3. – P. 353-363.
3. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates [Text] / M. Vento [et al.] // *Pediatrics*. – 2001. – Vol 107, N 4. – P. 642-647.
4. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia [Text] / C. Hobbs, M. Thoresen, A. Tucker [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, N 4. – P. 1307-1313.
5. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia [Text] / M. Thoresen, C. E. Hobbs, T. Wood [et al.] // *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. – 2009. – Vol. 29, N 4. – P. 707-714.
6. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial [Text] / D. Azzopardi, N. J. Robertson, A. Bainbridge [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2016. – Vol. 15, N 2. – P. 145-153.
7. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study [Text] / J. Dingley, J. Tooley, X. Liu [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133, N 5. – P. 809-818.
8. Evans, D. J. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia [Text] / D. J. Evans, M. I. Levene, M. Tsakmakis. – DOI 10.1002/14651858.CD001240.pub2 // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2007. – Issue 3, N CD001240.
9. McPherson, R. J. Erythropoietin for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy [Text] / R. J. McPherson, S. E. Juul // *Current opinion in pediatrics*. – 2010. – Vol. 22, N 2. – P. 139-145.
10. Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats [Text] / M. Jatana [et al.] // *Pediatric research*. – 2006. – Vol. 59. – P. 684-689.
11. Palmer, C. Reduction of perinatal hypoxic-ischemic brain damage with allopurinol [Text] / C. Palmer, R. C. Vannucci, J. Towfighi // *Pediatric research*. – 1990. – Vol. 27, N 4. – P. 332-336.
12. Toward cell therapy using placenta-derived cells: disease mechanisms, cell biology, preclinical studies, and regulatory aspects at the round table [Text] / O. Parolini, F. Alviano, I. Bergwerf [et al.] // *Stem cells and development*. – 2010. – Vol. 19, N 2. – P. 143-154.
13. Ruiz, C. C. U., Rosado-de-Castro, P. H., Mendez-Otero, R., Pimentel-Coelho, P. M. Mesenchymal stromal cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Neurological Regeneration* / ed. Pham, Phuc Van. – Cham : Springer, 2017. – P. 105-120.
14. Treatment of one case of cerebral palsy combined with posterior visual pathway injury using autologous bone marrow mesenchymal stem cells [Text] / M. Li, A. Yu, F. Zhang [et al.]. – DOI 10.1186/1479-5876-10-100 // *Journal of translational medicine*. – 2012. – Vol. 10:100. – P. 1-7 (pag. var.).
15. Sharma, R. Prevention of Frey syndrome with superficial temporal fascia interpositioning: a retrospective study [Text] /

- R. Sharma // International journal of oral and maxillofacial surgery. – 2014. – Vol. 43, N 3. – P. 413-417.
16. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain [Text] / C. Ikonomidou, F. Bosch, M. Miksa [et al.] // Science. – 1999. – Vol. 283. – P. 70-74.
17. Johnston, M. V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation [Text] / M. V. Johnston // Developmental disabilities research reviews. – 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 94-101.
18. КОЛЕСНИКОВ, А. Н.; МАНОЧЕНКО, Г. В.; МАНОЧЕНКО, А. Г. Бета амилоид как возможный маркер нейродегенерации гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных. Университетская клиника. - 2018.- №3(28) .- С.78-84.
19. КОЛЕСНИКОВ, А. Н.; МАНОЧЕНКО, Г. В. Бета-амилоид 1-42 как возможный маркер гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных в раннем неонатальном периоде. Университетская клиника.- 2021.- №3(40) .- С.61-66.
20. МАНОЧЕНКО, Г. В. КОЛЕСНИКОВ, А. Н.; Концентрация амилоида бета (АВ)1-42 у здоровых новорожденных и у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Материалы XXII Всероссийского научно-образовательного форума "Мать и Дитя - 2021".- 2021 г.-С. 124-125.
21. КОЛЕСНИКОВ, А. Н.; МАНОЧЕНКО, Г. В. Математическая модель раннего прогнозирования развития у новорожденных ГИЭ на основании средней концентрации бета-амилоида 1-42. Вестник неотложной и восстановительной хирургии.- 2021.- Том 6, №3.- С.75-84
22. МАНОЧЕНКО, Г. В. КОЛЕСНИКОВ, А. Н.; Концентрация амилоида бета (АВ)1-42 у здоровых новорожденных и у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Материалы XXII Всероссийского научно-образовательного форума "Мать и Дитя - 2021".- 2021 г.-С. 124-125.
23. Calpain inhibition prevents amyloid-beta-induced neurodegeneration and associated behavioral dysfunction in rats [Text] / I. Granic, C. Nyakas, P. G. M. Luiten [et al.] // Neuropharmacology. – 2010. – Vol. 59. – P. 334-342.
24. Resveratrol: a neuroprotective polyphenol in the mediterranean diet [Text] / V. Lopez-Miranda, M. L. Soto-Montenegro, G. Vera [et al.] // Revista de neurologia. – 2012. – Vol. 54. – P. 349-356.
25. Identification of antihypertensive drugs which inhibit Amyloid-beta protein oligomerization [Text] / W. Zhao, J. Wang, L. Ho [et al.] // Journal of Alzheimer's disease. – 2009. – Vol. 16, N 1. – P. 49-57.
26. Jia, Q. T. Potential therapeutic strategies for Alzheimer's disease targeting or beyond. Beta-Amyloid: insights from clinical trials [Text] / Q. T. Jia, Y. L. Deng, H. Qing. – DOI 10.1155/2014/837157 // BioMed research international. – 2014. – Vol 2014, Art 837157. – P. 1-22 (pag. var.).
27. Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease [Text] / R. B. DeMattos, K. R. Bales, D. J. Cummins [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2001. – Vol. 98, N 15. – P. 8850-8855.
28. Lannfelt, L. Amyloid-beta-directed immunotherapy for Alzheimer's disease [Text] / L. Lannfelt, N. R. Relkin, E. R. Siemers // Journal of internal medicine. – 2014. – Vol. 275. – P. 284-295.
29. Human antibodies against amyloid beta peptide: a potential treatment for Alzheimer's disease [Text] / R. Dodel, H. Hampel, C. Depboylu [et al.]. // Annals of neurology. – 2002. – Vol. 52. – P. 253-256.
30. Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin [Text] / M. Pappolla, P. Bozner, C. Sotov [et al.] // The Journal of biological chemistry. – 1998. – Vol. 273, N 13. – P. 7185-7188.

REFERENCES

1. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990 [Text] / A. C. Lee, N. Kozuki, H. Blencowe // *Pediatric research*. – 2013. – Vol. 74, Suppl 1. – P. 50-72.
2. Rabi, Y. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Rabi, D. Rabi, W. Yee // *Resuscitation*. – 2017. – Vol. 72, N 3. – P. 353-363.
3. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates [Text] / M. Vento [et al.] // *Pediatrics*. – 2001. – Vol 107, N 4. – P. 642-647.
4. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia [Text] / C. Hobbs, M. Thoresen, A. Tucker [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, N 4. – P. 1307-1313.
5. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia [Text] / C. Hobbs, M. Thoresen, A. Tucker [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, N 4. – P. 1307-1313.
6. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia [Text] / M. Thoresen, C. E. Hobbs, T. Wood [et al.] // *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. – 2009. – Vol. 29, N 4. – P. 707-714.
7. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial [Text] / D. Azzopardi, N. J. Robertson, A. Bainbridge [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2016. – Vol. 15, N 2. – P. 145-153.
8. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study [Text] / J. Dingley, J. Tooley, X. Liu [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133, N 5. – P. 809-818.
9. Evans, D. J. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia [Text] / D. J. Evans, M. I. Levene, M. Tsakmakis. – DOI 10.1002/14651858.CD001240.pub2 // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2007. – Issue 3, N CD001240.
10. McPherson, R. J. Erythropoietin for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy [Text] / R. J. McPherson, S. E. Juul // *Current opinion in pediatrics*. – 2010. – Vol. 22, N 2. – P. 139-145.
11. Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats [Text] / M. Jatana [et al.] // *Pediatric research*. – 2006. – Vol. 59. – P. 684-689.
12. Palmer, C. Reduction of perinatal hypoxic-ischemic brain damage with allopurinol [Text] / C. Palmer, R. C. Vannucci, J. Towfighi // *Pediatric research*. – 1990. – Vol. 27, N 4. – P. 332-336.
13. Toward cell therapy using placenta-derived cells: disease mechanisms, cell biology, preclinical studies, and regulatory aspects at the round table [Text] / O. Parolini, F. Alviano, I. Bergwerf [et al.] // *Stem cells and development*. – 2010. – Vol. 19, N 2. – P. 143-154.
14. Ruiz, C. C. U., Rosado-de-Castro, P. H., Mendez-Otero, R., Pimentel-Coelho, P. M. Mesenchymal stromal cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Neurological Regeneration* / ed. Pham, Phuc Van. – Cham : Springer, 2017. – P. 105-120.
15. Treatment of one case of cerebral palsy combined with posterior visual pathway injury using autologous bone marrow mesenchymal stem cells [Text] / M. Li, A. Yu, F. Zhang [et al.]. – DOI 10.1186/1479-5876-10-100 // *Journal of translational medicine*. – 2012. – Vol. 10:100. – P. 1-7 (pag. var.).
16. Sharma, R. Prevention of Frey syndrome with superficial temporal fascia interpositioning: a retrospective study [Text] / R. Sharma // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2014. – Vol. 43, N 3. – P. 413-417.
17. Blockade of NMDA receptors

and apoptotic neurodegeneration in the developing brain [Text] / C. Ikonomidou, F. Bosch, M. Miksa [et al.] // Science. – 1999. – Vol. 283. – P. 70-74.

18. Johnston, M. V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation [Text] / M. V. Johnston // Developmental disabilities research reviews. – 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 94-101.

19. KOLESNIKOV A. N., MANOCHENKO G. V., MANOCHENKO A. G. / Beta amiloid kak vozmozhnyj marker nejrodegeneracii gipoksicheski-ishemicheskoy encefalopatii u novorozhdennyh [Beta amyloid as a possible marker of neurodegeneration of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns] // University clinic. - 2018.- №3(28) .- Pp.78-84. (in Russian)

20. KOLESNIKOV A. N., MANOCHENKO G. V. / Beta-amiloid 1-42 kak vozmozhnyj marker gipoksicheski-ishemicheskoy encefalopatii u novorozhdennyh v rannem neonatal'nom periode [Beta-amyloid 1-42 as a possible marker of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns in the early neonatal period] // University clinic.- 2021.- №3(40) .- Pp.61-66. (in Russian)

21. MANOCHENKO G. V., KOLESNIKOV A. N. / Koncentraciya amiloida beta (AB)1–42 u zdorovyh novorozhdennyh i u detej s gipoksicheski-ishemicheskoy encefalopatiej [Concentration of amyloid beta (AB)1-42 in healthy newborns and in children with hypoxic-ischemic encephalopathy] // Materials of the XXII All-Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child - 2021".- 2021-pp. 124-125. (in Russian)

22. KOLESNIKOV A. N., MANOCHENKO G. V. / Matematicheskaya model' rannego prognozirovaniya razvitiya u novorozhdennyh GIE na osnovanii srednej koncentracii beta-amiloida 1-42

[Mathematical model of early prediction of the development of HIE in newborns based on the average concentration of beta-amyloid 1-42] // Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery.- 2021.- Volume 6, No. 3.- pp.75-84. (in Russian)

23. MANOCHENKO G. V., KOLESNIKOV A. N. / Koncentraciya amiloida beta (AB)1–42 u zdorovyh novorozhdennyh i u detej s gipoksicheski-ishemicheskoy encefalopatiej [Concentration of amyloid beta (AB)1-42 in healthy newborns and in children with hypoxic-ischemic encephalopathy] // Materials of the XXII All-Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child - 2021".- 2021-pp. 124-125. (in Russian)

24. Calpain inhibition prevents amyloid-beta-induced neurodegeneration and associated behavioral dysfunction in rats [Text] / I. Granic, C. Nyakas, P. G. M. Luiten [et al.] // Neuropharmacology. – 2010. – Vol. 59. – P. 334-342.

25. Resveratrol: a neuroprotective polyphenol in the mediterranean diet [Text] / V. Lopez-Miranda, M. L. Soto-Montenegro, G. Vera [et al.] // Revista de neurologia. – 2012. – Vol. 54. – P. 349-356.

26. Identification of antihypertensive drugs which inhibit Amyloid-beta protein oligomerization [Text] / W. Zhao, J. Wang, L. Ho [et al.] // Journal of Alzheimer's disease. – 2009. – Vol. 16, N 1. – P. 49-57.

27. Jia, Q. T. Potential therapeutic strategies for Alzheimer's disease targeting or beyond. Beta-Amyloid: insights from clinical trials [Text] / Q. T. Jia, Y. L. Deng, H. Qing. – DOI 10.1155/2014/837157 // BioMed research international. – 2014. – Vol 2014, Art 837157. – P. 1-22 (pag. var.).

28. Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease [Text] / R. B. DeMattos, K. R. Bales, D. J. Cummins [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2001. – Vol. 98, N 15. – P. 8850-8855.

29. Lannfelt, L. Amyloid-beta-directed immunotherapy for Alzheimer's disease [Text] / L. Lannfelt, N. R. Relkin, E. R. Siemers // Journal of internal medicine. – 2014. – Vol. 275. – P. 284-295.

30. Human antibodies against amyloid beta peptide: a potential treatment for Alzheimer's disease [Text] / R. Dodel, H. Hampel, C. Depboylu [et al.]. // Annals of neurology. – 2002. – Vol. 52. – P. 253-256.

31. Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin [Text] / M. Pappolla, P. Bozner, C. Sotov [et al.] // The Journal of biological chemistry. – 1998. – Vol. 273, N 13. – P. 7185-7188.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

##### **Маноченко Геннадий Викторович**

- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»  
- к.мед.наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии  
- заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии РДКБ г. Донецк, ДНР  
- e-mail: frak74@mail.ru

##### **Колесников Андрей Николаевич**

- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»  
- д.мед.наук, профессор  
- заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии.

##### **Колесникова Виктория Васильевна**

- Перинатальный центр г. Макеевка, ДНР  
- заведующая отделением анестезиологии и интенсивной терапии

##### **Маноченко Анастасия Геннадиевна**

- ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница г. Санкт-Петербург  
- врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиолог