

РАННЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОН-КИСЛОРОДНОЙ СМЕСИ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

И. М. Дементьев^{1,2}, М. В. Габитов¹✉, С. С. Тимошин², А. Н. Кузовлев¹, О. А. Гребенчиков¹

¹ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия остается одной из ведущих причин неонатальной смертности и инвалидизации. Экспериментальные данные свидетельствуют о потенциальных нейропротекторных свойствах ксенона, однако механизмы и выраженность его эффекта изучены недостаточно. Целью работы было оценить нейропротекторные свойства ксенон-кислородной смеси на модели неонатальной ишемии-гипоксии у крыс с использованием МРТ и динамического анализа неврологического статуса. Экспериментальная работа выполнена на крысках линии Wistar ($n = 16$). Неонатальную ишемию-гипоксию моделировали по методу Райса–Вануччи. Через 30 мин после гипоксии животные получали ингаляцию либо азот-кислородной смеси (контроль, $n = 8$), либо ксенон-кислородной смеси 50/50 ($n = 8$) в течение 60 мин. На 7-е сутки проводили МРТ головного мозга. В группе ксенона объем повреждения головного мозга на 7-е сутки был статистически значимо ниже на 25% по сравнению с контролем ($p = 0,001$). Неврологическое развитие оценивали с третьих по 28-е сутки с использованием комплекса поведенческих тестов. Животные группы Хе демонстрировали более раннее формирование хватательных рефлексов передних и задних конечностей ($p = 0,025$ и $p = 0,005$), лучшую постановку задних конечностей и более выраженную реакцию избегания обрыва на 7-е сутки ($p = 0,045$ и $p = 0,03$), а также более сохранную слуховую стартл-реакцию на 14-е сутки ($p = 0,035$). Таким образом, раннее применение ксенон-кислородной смеси после моделирования ишемии-гипоксии оказывает выраженный нейропротекторный эффект у новорожденных крыс, что подтверждается уменьшением объема повреждения головного мозга и улучшением неврологических показателей.

Ключевые слова: ксенон, ксенон-кислородная смесь, гипоксическая ишемическая энцефалопатия, нейропротекция, модель Rice-Vannucci, крысы

Финансирование: работа выполнена по теме НИР «Цитопротекторные эффекты инертных газов для профилактики и лечения органной дисфункции при критических состояниях» (No FGWS - 2025-0015).

Вклад авторов: И. М. Дементьев — проведение модельного эксперимента, анализ и обсуждение результатов, написание рукописи; М. В. Габитов — анализ результатов, статистический анализ, написание и редактирование рукописи, подготовка в печать; С. С. Тимошин — обсуждение результатов и редактирование рукописи; А. Н. Кузовлев — планирование исследования, обсуждение результатов, редактирование рукописи; О. А. Гребенчиков — утверждение дизайна исследования, обсуждение результатов, редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (протокол № 2/25/5 от 26 марта 2025 г.). Все процедуры с участием животных выполнены в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Отчет о проведенном исследовании подготовлен в соответствии с рекомендациями ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments).

✉ **Для корреспонденции:** Михаил Валерьевич Габитов
ул. Петровка, д. 25, стр. 2, г. Москва, 107031; mgabitov@fnkcr.ru

Статья получена: 25.02.2026 **Статья принята к печати:** 10.03.2026 **Опубликована онлайн:** 17.03.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.009

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

EARLY ADMINISTRATION OF XENON-OXYGEN MIXTURE IN NEONATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Dementev IM^{1,2}, Gabitov MV¹✉, Timoshin SS², Kuzovlev AN¹, Grebenchikov OA¹

¹ Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

² Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Hypoxic-ischemic encephalopathy remains a leading cause of neonatal mortality and disability. Experimental data suggest potential neuroprotective properties of xenon; however, the mechanisms and extent of its effect are not fully understood. The study aimed to evaluate the neuroprotective properties of a xenon-oxygen mixture in a neonatal ischemia-hypoxia rat model using MRI and follow-up neurological assessment. The experiment involved Wistar rat pups ($n = 16$). Neonatal ischemia-hypoxia was induced by the Rice–Vannucci method. Thirty minutes post-hypoxia, animals received the 60-min inhalation of either nitrogen-oxygen (control, $n = 8$), or 50/50 xenon-oxygen mixture ($n = 8$). Brain MRI was performed on day 7. In the xenon group, brain lesion volume was significantly reduced by 25% compared to controls on day 7 ($p = 0.001$). Neurological development was assessed from day 3 to 28 using a combination of behavioral tests. Xenon-treated animals demonstrated earlier formation of forelimb and hindlimb grasping reflexes ($p = 0.025$ and $p = 0.005$), better hindlimb placement and cliff avoidance on day 7 ($p = 0.045$ and $p = 0.03$), and better preserved auditory startle response on day 14 ($p = 0.035$). Thus, early administration of a xenon-oxygen mixture after ischemia-hypoxia exerts pronounced neuroprotection in newborn rats, confirmed by reduced brain damage and improved neurological outcomes.

Keywords: xenon, xenon-oxygen mixture, hypoxic-ischemic encephalopathy, neuroprotection, Rice–Vannucci model, rats

Funding: the work was carried out under the research project "Cytoprotective Effects of Inert Gases for the Prevention and Treatment of Organ Dysfunction in Critical Conditions" (No. FGWS-2025-0015).

Author contribution: Dementev IM — conducting the model experiment, analysis and discussion of results, manuscript writing; Gabitov MV — analysis of results, statistical analysis, manuscript writing and editing; Timoshin SS — discussion of results and manuscript editing; Kuzovlev AN — study planning, discussion of results, manuscript editing; Grebenchikov OA — approval of the study design, discussion of results, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Protocol No. 2/25/5 dated March 26, 2025). All animal procedures were performed in accordance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986). The report of the study was prepared in accordance with the ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) guidelines.

✉ **Correspondence should be addressed:** Mikhail V. Gabitov
Petrovka 25, str. 2, Moscow, 107031, mgabitov@fnkcr.ru

Received: 25.02.2026 **Accepted:** 10.03.2026 **Published online:** 17.03.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.009

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Под термином «гипоксическая ишемическая энцефалопатия» понимают острое повреждение структур головного мозга, вызванное перенесенной асфиксией в родах. Статистика заболеваемости в мире варьирует от 1 до 3 случаев на 1000 живорождений в развитых странах, при этом в государствах с ограниченными ресурсами цифры могут быть в 10 раз выше [1, 2]. В Российской Федерации этот показатель составляет 13,3 на 1000 новорожденных детей [3].

Патогенез гипоксической ишемической энцефалопатии инициируется снижением церебральной перфузии, ведущим к гипоксии, ишемии и энергодефициту, а тяжесть неврологических исходов коррелирует с гестационным возрастом и локализацией повреждения [4]. Окислительный стресс, нейровоспаление, эксайтотоксичность, апоптоз и некроз клеток представляют собой ключевые звенья сложных патофизиологических каскадов, индуцированных в головном мозге. Тем не менее точные патофизиологические механизмы развития гипоксической ишемической энцефалопатии изучены недостаточно [5, 6].

На сегодняшний день единственным доказанным методом нейропротекции при гипоксической ишемической энцефалопатии является терапевтическая гипотермия [7–10]. Однако ее эффективность остается ограниченной, так как она лишь частично снижает риск смертности и инвалидизации [11–13]. Это стимулирует активный поиск новых терапевтических стратегий, способных потенцировать эффекты гипотермии или обладающих самостоятельным нейропротекторным действием.

Одним из перспективных направлений является использование благородных газов, которые, согласно экспериментальным данным, обладают фармакологической активностью [14–16]. Особый интерес представляет ксенон, его нейропротективные свойства продемонстрированы в различных моделях повреждения головного мозга [17]. Однако результаты клинических исследований, таких как международное исследование TOBY-Xe, не выявили значимого улучшения исходов при добавлении ксенона к гипотермии у доношенных новорожденных [18, 19]. Это не свидетельствует об отсутствии потенциала ксенона, а скорее указывает на необходимость более глубокого доклинического изучения механизмов его действия, режимов дозирования и отсроченных эффектов. В частности, требует уточнения способность ксенона влиять на функциональное созревание мозга в постгипоксическом периоде, что может быть оценено в экспериментальных моделях с помощью длительного нейроповеденческого тестирования и методов нейровизуализации.

Цель исследования — изучить нейропротекторные свойства ксенон-кислородной смеси на модели неонатальной ишемии-гипоксии у крыс с оценкой объема повреждения головного мозга и некоторых показателей неврологического статуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа выполнена на крысках линии Wistar обоих полов массой 25–30 г ($n = 16$). Распределение животных на группы осуществляли методом простой рандомизации при помощи генератора случайных чисел. Из исследования исключали животных, у которых на исходном этапе по результатам стандартного осмотра и оценки поведения выявлялись признаки заболевания, а также особи, погибшие вследствие осложнений анестезии или хирургического вмешательства. Критериями для гуманного выведения из эксперимента служили

следующие данные: инфицирование послеоперационной раны, отсутствие стартл-рефлекса, снижение массы тела более чем на 20% за сутки, проявления аутоагрессии, невозможность самостоятельного приема пищи и воды спустя 24 ч после индукции ишемии-гипоксии.

Дизайн исследования предусматривал формирование двух экспериментальных серий. Контрольная группа (группа К, $n = 8$) — через 30 мин после моделирования ишемии-гипоксии животные были подвергнуты ингаляции азот-кислородной смеси (азот 50% / кислород 50%; ИнертГазМедикал, Россия) в течение 60 мин. Экспериментальная группа (группа Хе, $n = 8$) — через 30 мин после моделирования ишемии-гипоксии животные получали ксенон-кислородную смесь («КсенОнокс 50», ксенон 50% / кислород 50%; № регистрационного удостоверения ЛП-006493, ИнертГазМедикал, Россия) в течение 60 мин. Эвтаназию лабораторных животных выполняли после завершения экспериментальной работы методом передозировки анестетика.

Неонатальную ишемию-гипоксию воспроизводили по модели Райса–Вануччи [20]. Анестезию осуществляли изофлураном (индукция 3%, поддержание 1,5–2% в 100% O_2) на термостолке (36 °С). Контроль глубины наркоза проводили по отсутствию корнеального и межпальцевого рефлексов. После микрохирургического выделения левой общей сонной артерии и ее лигирования убеждались в отсутствии дистальной пульсации, рану ушивали. Крысят помещали в термостат (36 °С, 60 мин), затем в мультигазовый инкубатор с гипоксической смесью (8% O_2 / 92% N_2) на 90 мин с мониторингом температуры и визуальным контролем.

Через 30 мин после завершения индукции гипоксии, в течение которых животные имели доступ к матери, крысят помещали в камеру на 60 мин для ингаляции контрольной или экспериментальной газовой смесью. Подачу (N_2/O_2 50/50 или «КсенОкс 50») осуществляли непрерывно со скоростью 0,5–1 л/мин. Внутри камеры поддерживали температуру 36 °С и относительную влажность 40–60%. Одновременно в камере находилось не более пяти крысят; на дно помещали слой древесного подстила для абсорбции биологических жидкостей. Контур оснащали влагопоглотителем (силикагель) и адсорбером CO_2 (натронная известь), рециркуляцию обеспечивали вентилятором. По окончании экспозиции оценивали уровень бодрствования и двигательную активность животных.

Неврологический статус

Оценку неврологического развития новорожденных крысят проводили с использованием 8 поведенческих тестов, начиная с третьего постнатального дня, следуя ранее описанным протоколам [21–23].

Хватательный рефлекс передних конечностей начинали оценивать с третьего дня жизни: тупой стержень при легком надавливании прикладывали к ладонной поверхности передней лапы, что в норме вызывало сгибание пальцев и захват. Рефлекс считали окончательно сформированным при стабильном схватывании обеими передними лапами в течение двух последовательных дней. Оценку проводили по трехбалльной шкале, где 0 баллов соответствовали отсутствию рефлекса, 1 балл — захвату одной передней конечностью (с указанием стороны), а 2 балла — захвату обеими передними конечностями. Аналогичным образом, начиная с третьего дня, оценивали хватательный рефлекс

задних конечностей, используя ту же методику и шкалу: 0 баллов — отсутствие захвата, 1 балл — захват одной задней конечностью, 2 балла — захват обеими задними конечностями.

Рефлекс переворачивания также тестировали с третьего дня: крысенка фиксировали в положении на спине с выпрямленными конечностями, после чего отпускали, фиксируя время до полного переворота. Максимально допустимое время для завершения реакции составляло 15 с. Отсутствие переворота в течение этого времени оценивали в 0 баллов, переворот на бок (с указанием стороны) или принятие неправильной позы — в 1 балл, а полный переворот с принятием физиологически правильного положения (опора на все четыре лапы) — в 2 балла.

С четвертого дня жизни начинали оценку рефлекса постановки задних конечностей: крысенка удерживали вертикально за туловище и тыльной стороной задней лапы прикасались к краю твердой поверхности. В норме животное отдергивало лапу и ставило ее на поверхность. Отсутствие реакции оценивали в 0 баллов, постановку одной конечности (с указанием стороны) — в 1 балл, а постановку обеих конечностей — в 2 балла.

Реакцию избегания края, также оцениваемую с четвертого дня, проверяли, помещая крысенка передними лапами и мордой за край горизонтальной поверхности; под краем размещали мягкую подложку для предотвращения травмы при падении. Рефлекторное избегание проявлялось в отворачивании от края. Отсутствие движений или падение оценивали в 0 баллов, попытку уйти от края со свисающими конечностями — в 1 балл, а полное отступление от края — в 2 балла.

Начиная с десятого дня, оценивали слуховую стартл-реакцию: громкий звуковой сигнал подавали непосредственно над животным. Наличие резкого движения или вздрагивания расценивали как положительную реакцию и оценивали в 1 балл, отсутствие реакции — в 0 баллов.

С двенадцатого дня жизни оценивали характер позы при движении на скользкой поверхности. Незрелую позу (волочение брюшка, перпендикулярное положение конечностей относительно тела) оценивали в 1 балл, зрелую (приподнятое брюшко, параллельное положение конечностей) — в 2 балла; отсутствие движения соответствовало 0 баллов. В этом же возрасте, с двенадцатого дня, регистрировали открытие глаз: сомкнутые веки соответствовали 0 баллов, открытие одного глаза (с указанием стороны) — 1 баллу, открытие обоих глаз — 2 баллам.

Оценку сенсомоторной функции конечностей проводили с использованием теста «Постановка конечности на опору». После трех дней адаптации к рукам животные выполняли семь проб, направленных на оценку сенсомоторной интеграции конечностей. Пробы включали поочередное смещение передних и задних лап с края стола в разных позициях (с визуальным контролем, латерально, при подталкивании туловища к краю, а также при опускании за хвост к поверхности). Выполнение каждой пробы оценивали по трехбалльной шкале: 2 балла — нормальное выполнение, 1 балл — замедленное или неполное, 0 баллов — отсутствие реакции.

Магнитно-резонансная томография

На 7-е сутки после моделирования ишемии-гипоксии выполняли МРТ-исследование животных *in vivo* на

томографе с индукцией магнитного поля 7 Тл и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30; Bruker, Германия). Анестезию осуществляли изофлураном в концентрации 1,5–2%, после чего животное помещали в систему фиксации со стереотаксическим устройством и терморегуляцией. Использовали стандартный протокол исследования головного мозга, включающий получение T2-взвешенных изображений. Для передачи радиочастотного сигнала применяли линейный трансмиттер с внутренним диаметром 72 мм, для детекции сигнала — поверхностную приемную катушку для мозга крысы. RARE — последовательность на основе спинового эха с параметрами: TR = 6000 мс, TE = 63,9 мс, толщина среза — 0,8 мм с шагом 0,8 мм, размер матрицы — 256 × 384, разрешение — 0,164 × 0,164 мм/пиксел. Общее время сканирования одного животного составляло около 30 мин.

Степень повреждения головного мозга оценивали путем планиметрического анализа МР-изображений с последующим вычислением объема поврежденной ткани. На серии МРТ-изображений с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, США) рассчитывали площадь повреждения (в мм²) для каждого среза. Для этого выделяли площади интактной ткани здорового (S₁) и поврежденного (S₂) полушарий и вычисляли площадь повреждения на срезе по формуле: $\Sigma S = S_1 - S_2$, где ΣS — площадь повреждения на одном срезе (мм²) [24]. Объем повреждения головного мозга рассчитывали по формуле: $V = \Sigma S_n \times d$, где d — толщина среза (0,8 мм), ΣS_n — сумма площадей повреждения на всех срезах (мм²).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием SPSS Statistics 28.0.1 и GraphPad Prism 10.4.2. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку показатели имели порядковую шкалу и распределение, отличное от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала — Me (Q₁; Q₃). Сравнение групп выполняли с использованием U-теста Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне $p < 0,05$. Для минимизации систематической ошибки исследователь, проводивший МРТ и оценивавший неврологический статус животных в поведенческих тестах, работал в условиях ослепления и не был осведомлен о распределении крысят по группам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным МРТ-исследования, проведенного на 7-е сутки, в группе животных, получавших ксенон-кислородную смесь, наблюдалось статистически значимое уменьшение объема повреждения головного мозга. Этот показатель был на 25% ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,001$; рисунок).

Анализ неврологического статуса позволил выявить статистически значимое ускорение формирования рефлексов у крысят группы Хе. На 3-и сутки медиана оценки хватательного рефлекса передних конечностей в данной группе была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,025$; таблица), что свидетельствует о выраженном нейропротекторном эффекте ксенон-кислородной смеси в отношении моторных функций. Аналогичная, еще более выраженная динамика наблюдалась для рефлекса задних конечностей

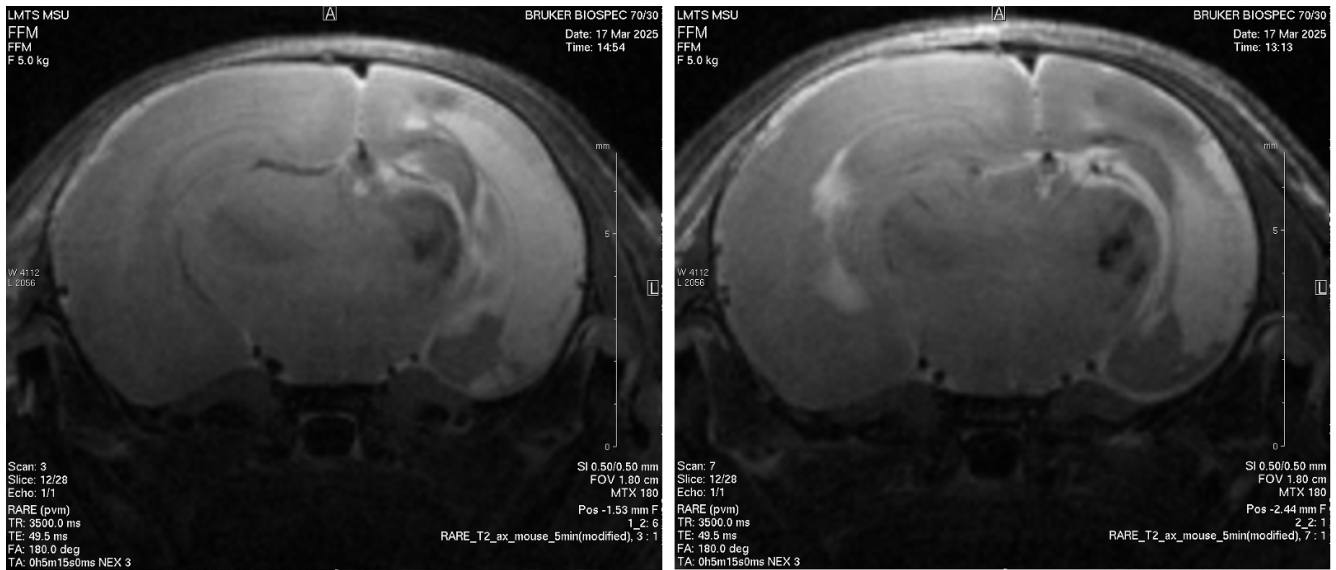


Рис. МР-изображения головного мозга животных на 7-е сутки. Группа К — слева, группа Хе — справа

($p = 0,005$). В тесте на исправляющий рефлекс статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p = 0,190$).

На 7-е сутки животные группы Хе статистически значимо лучше выполняли тест постановки задних конечностей ($p = 0,045$), а также демонстрировали более выраженную реакцию избегания обрыва по сравнению с контролем ($p = 0,030$).

К 14-м суткам у крысят, получавших ксенон-кислородную смесь, регистрировалась статистически значимо более сохранная реакция испуга на звук ($p = 0,035$). Сроки открытия глаз статистически значимо не различались между группами ($p = 0,100$).

На 28-е сутки при оценке сенсомоторной интеграции по тесту «Постановка конечности на опору» статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,080$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в ходе исследования данные демонстрируют, что ингаляция ксенон-кислородной смеси (50% Хе / 50% O_2) в раннем восстановительном периоде после ишемии-гипоксии оказывает выраженное нейропротекторное действие у крысят на модели Райса–Вануччи. Ключевым результатом работы стало статистически значимое уменьшение объема повреждения головного мозга на 25% в группе Хе по данным МРТ на 7-е сутки. Этот результат согласуется с выводами недавнего крупного систематического обзора и метаанализа, где было показано, что ксенон снижает неврологический дефицит в

среднем на 39,7% в доклинических моделях гипоксической ишемической энцефалопатии у мышей, крыс и свиней [25]. Наше исследование подтверждает, что даже однократное 60-минутное применение ксенона способно статистически значимо ограничить формирование инфаркта мозга, что визуализируется на T2-взвешенных изображениях.

Положительная динамика, зафиксированная в поведенческих тестах, подтверждает морфологические данные и имеет четкую временную логику. Улучшение хватательных рефлексов и теста постановки конечностей на 3–7 сутки указывает на то, что ксенон способствует сохранению сенсомоторных проводящих путей и корковых центров, отвечающих за эти рефлексы. Это критически важно, так как именно двигательные нарушения лежат в основе таких тяжелых исходов гипоксической ишемической энцефалопатии, как детский церебральный паралич. Сохранная реакция испуга на звук на 14-е сутки свидетельствует о лучшем функциональном состоянии слуховых анализаторов и ствола мозга, что перекликается с данными упомянутого выше обзора, где авторы отмечают способность ксенона снижать апоптоз и модулировать нейровоспаление [25]. Отсутствие статистически значимых различий в тесте «Постановка конечности на опору» на 28-е сутки, вероятно, связано с ограниченным объемом выборки и высокой вариабельностью, обусловленной компенсаторными возможностями незрелого мозга.

Полученные нами результаты хорошо вписываются в современные представления о механизмах действия ксенона. Нейропротекция ксенона опосредована не только антагонизмом к NMDA-рецепторам, но и плейотропными

Таблица. Показатели неврологического дефицита у крысят в группах К и Хе

Сутки	Тест	Группа К (n = 8)	Группа Хе (n = 8)	p-value
3	Хватательный рефлекс передних конечностей	1 [0; 1]	1,5 [1; 2]	0,025
	Хватательный рефлекс задних конечностей	1 [1; 1]	1,5 [1; 2]	0,005
	Исправляющий рефлекс	1 [0; 1]	1 [1; 2]	0,19
7	Постановка задних конечностей	0,5 [0; 1]	1,5 [1; 2]	0,045
	Реакция избегания обрыва	1 [0; 1]	1 [1; 2]	0,03
14	Реакция испуга на звук	1 [0; 1]	1 [1; 2]	0,035
	Открытие глаз	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,1
28	Постановка конечности на опору	12 [8; 13]	13 [12; 13,5]	0,08

эффектами: активацией двухпортовых калиевых каналов, модуляцией AMPA-рецепторов и, что особенно важно для неонатального мозга, антиапоптотическим действием [26]. Показано, что ксенон уменьшает гибель нейронов и подавляет хроническое нейровоспаление [27, 28]. Улучшение неврологических исходов в нашем эксперименте, вероятно, является следствием именно такого комплексного воздействия: ограничения первичного повреждения и создания более благоприятных условий для постнатального созревания мозга.

Наши доклинические данные приобретают особую значимость в свете результатов клинических исследований, таких как TOBY-Xe. В том исследовании добавление ксенона к гипотермии у новорожденных не привело к улучшению исходов, что авторы связывают в том числе с поздним началом терапии. В нашей работе ксенон вводился строго через 30 мин после гипоксии, что подчеркивает критическую важность терапевтического окна. По другим данным, максимальная эффективность ксенона также достигается при начале терапии в первые часы после инсульта [25].

Таким образом, применение ксенон-кислородной смеси после моделирования неонатальной ишемии-гипоксии обеспечило нейропротекторный эффект у новорожденных крыс, что позволяет считать цель исследования достигнутой. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Эксперименты проводили на животных в отсутствие терапевтической

гипотермии — обязательного компонента современной клинической практики. Кроме того, период наблюдения, составивший 28 суток, не эквивалентен полному жизненному циклу, что оставляет открытым вопрос о долгосрочной эффективности препарата.

ВЫВОДЫ

Применение ксенон-кислородной смеси (ксенон 50% / кислород 50%) в раннем периоде неонатальной ишемии-гипоксии обеспечивает выраженный нейропротекторный эффект у новорожденных крыс линии Wistar, что подтверждается статистически значимым уменьшением объема повреждения головного мозга на 25% по данным МРТ на 7-е сутки. Ксенон-кислородная смесь способствует ускорению постнатального функционального созревания центральной нервной системы: в группе Xe зарегистрированы более раннее формирование хватательных рефлексов, улучшение сенсомоторных реакций и сохранность слуховой стартл-реакции. Полученные данные подтверждают решающую роль раннего начала терапии в пределах терапевтического окна и обосновывают необходимость дальнейшего изучения оптимальных режимов дозирования ксенона, а также его потенциального синергизма с терапевтической гипотермией для оптимизации лечения гипоксической ишемической энцефалопатии у новорожденных.

Литература

1. Ranjan AK, Gulati A. Advances in Therapies to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12: 6653.
2. Bruschetini M, Romantsik O, Moreira A, Ley D, Thébaud B. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8 (8): CD013202.
3. Ионов О. В., Балашова Е. Н., Дегтярев Д. Н., Буров А. А., Горев В. В., Горелик К. Д. и др. Клинические рекомендации «Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах». М.: Российское общество неонатологов, АСПМ, 2025; 72 с.
4. Modisett AK, Patel RM, Jernigan SM, Figueroa J, Sewell EK, Hamrick SEG. Patterns of acute kidney and hepatic injury and association with adverse outcomes in infants undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2022; 42 (1): 1361–7.
5. Yang M, Wang K, Liu B, Shen Y, Liu G. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Pathogenesis and Promising Therapies. *Molecular Neurobiology*. 2024; (62): 2105–22.
6. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta C, Spadaro S et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*. 2020; 120: 277–88.
7. Эльдаров Ч. М., Стародубцева Н. Л., Шевцова Ю. А., Горюнов К. В., Ионов О. В., Силачев Д. Н. Оценка эффекта гипотермии после моделированной ишемической гипоксической энцефалопатии по метаболиту крови. *Вестник РГМУ*. 2024; 6: 144–51.
8. Acun C, Lavu R, Liu W, Nicoletti N, Ramsey J, Aly H. Therapeutic hypothermia in mild hypoxic ischemic encephalopathy: A clinical dilemma with uncertain long-term outcomes. *Early Hum Dev*. 2026; 212: 106427.
9. Задворнов А. А., Григорьев Е. В. Целевое управление температурой у новорожденных при проведении общей терапевтической гипотермии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (3) 55–57.
10. Бутров А. В., Торосян Б. Д., Чебоксаров Д. В., Махмутова Г. Р. Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга различного генеза. *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2019; 2: 75–81.
11. Rodríguez M, Valez V, Cimarra C, Blasina F, Radi R. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Mitochondrial Dysfunction: Facts, Unknowns, and Challenges. *Antioxidants Redox Signaling*. 2020; 33 (4): 247–62.
12. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha KA, Kassaw M, Gebremeskel T, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One*. 2021; 16 (2): e0247229.
13. Caramelo I, Coelho M, Rosado M, Cardoso CMP, Dinis A, Duarte CB, et al. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *World J Pediatr*. 2023; 19: 505–48.
14. Беда Е. Е., Габитов М. В., Редкин И. В., Крюков И. А., Гребенчиков О. А. Влияние ксенона на содержание ГСК-3β, NF-κB и Nrf2 в головном мозге крыс (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (3): 26–31.
15. Антонова В. В., Куйдин Д. В., Габитов М. В., Крюков И. А., Редкин И. В., Черпаков Р. А. и др. Влияние криптон-кислородной смеси на неврологический статус крыс после моделирования открытой ЧМТ. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69 (4): 79–88.
16. Боева Е. А., Гребенчиков О. А. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 44–59.
17. Maze M, Laitio T. Neuroprotective properties of xenon. *Mol Neurobiol*. 2020; 57: 118–24.
18. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A. et al. 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. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (2): 145–53.
19. Azzopardi D, Chew AT, Deierl A, Huertas A, Robertson NJ, Tusor

- N et al. Prospective qualification of early cerebral biomarkers in a randomised trial of treatment with xenon combined with moderate hypothermia after birth asphyxia. *EBioMedicine*. 2019; 47: 484–91.
20. Vannucci SJ, Back SA. The Vannucci Model of Hypoxic-Ischemic Injury in the Neonatal Rodent: 40 years Later. *Dev Neurosci*. 2022; 44 (4–5): 186–93.
 21. Penny TR, Oorschot DE, Reynolds ML, Waldvogel HJ, Faull RLM, Ozanne SE et al. Optimization of behavioral testing in a long-term rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Dev Neurosci*. 2021; 43 (5): 281–94.
 22. Kumar AJ, Gomez MS, Santos FP, Almeida RS, Ferreira TB, Carvalho SM et al. Sensorimotor development and neurological reflex assessment in neonatal Wistar rats subjected to anoxia. *Dev Psychobiol*. 2022; 64 (8): e22291.
 23. Schallert T, Fleming S, Leasure J, Tillerson J, Bland S. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology*. 2000; 39: 777–87.
 24. Silachev DN, Uchevatkin AA, Pirogov YA, Zorov DB, Isaev NK. Comparative Evaluation of Two Methods for Studies of Experimental Focal Ischemia: Magnetic Resonance Tomography and Triphenyltetrazoleum Detection of Brain Injuries. *Bull Exp Biol Med*. 2009; 147: 269–72.
 25. Barros M, Liang M, Iannucci N, Dickinson R. Xenon and Argon as Neuroprotective Treatments for Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury: A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2025; 141 (2): 327–42.
 26. McGuigan S, Marie DJ, O'Bryan LJ, Flores FJ, Evered L, Silbert B et al. The cellular mechanisms associated with the anesthetic and neuroprotective properties of xenon: a systematic review of the preclinical literature. *Front Neurosci*. 2023; 17: 1225191.
 27. Ma D, Hossain M, Chow A, Arshad M, Battson RM, Sanders RD et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol*. 2005; 58 (2): 182–93.
 28. Campos-Pires R, Onggradito H, Ujvari E, Karimi S, Valeo F, Aldhoun J et al. Xenon treatment after severe traumatic brain injury improves locomotor outcome, reduces acute neuronal loss and enhances early beneficial neuroinflammation: a randomized, blinded, controlled animal study. *Crit Care*. 2020; 24: 667.

References

1. Ranjan AK, Gulati A. Advances in Therapies to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12: 6653.
2. Bruschetti M, Romantsik O, Moreira A, Ley D, Thébaud B. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8 (8): CD013202.
3. Ionov OV, Balashova EN, Degtyarev DN, Burov AA, Gorev VV, Gorelik KD i dr. Klinicheskie rekomendacii «Gipoksicheskaya ishemičeskaya encefalopatiya novorozhdennogo vsledstvie perenesennoj asfiksii pri rodah». M.: Rossijskoe obshchestvo neonatologov, ASPM, 2025; 72 s. Russian.
4. Modisett AK, Patel RM, Jernigan SM, Figueroa J, Sewell EK, Hamrick SEG. Patterns of acute kidney and hepatic injury and association with adverse outcomes in infants undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2022; 42 (1): 1361–7.
5. Yang M, Wang K, Liu B, Shen Y, Liu G. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Pathogenesis and Promising Therapies. *Molecular Neurobiology*. 2024; (62): 2105–22.
6. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta C, Spadaro S et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*. 2020; 120: 277–88.
7. Eldarov ChM, Starodubceva NL, Shevcova YuA, Goryunov KV, Ionov OV, Silachev DN. Ocenka efekta gipotermii posle modelirovannoj ishemičeskoj gipoksicheskoj encefalopatii po metabolomu krovi. *Vestnik RGMU*. 2024; 6: 144–51. Russian.
8. Acun C, Lavu R, Liu W, Nicoletti N, Ramsey J, Aly H. Therapeutic hypothermia in mild hypoxic ischemic encephalopathy: A clinical dilemma with uncertain long-term outcomes. *Early Hum Dev*. 2026; 212: 106427.
9. Zadornov AA, Grigorev EV. Celevoe upravlenie temperaturōi u novorozhdennyh pri provedenii obshčeĭ terapevtičeskoĭ gipotermii. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2022; (3) 55–57. Russian.
10. Butrov AV, Torosyan BD, Cheboksarov DV, Mahmutova GR. Terapevtičeskaya gipotermiya pri porazheniyah golovnogogo mozga razlichnogo geneza. *Vestnik intensivnoj terapii imeni AI Saltanova*. 2019; 2: 75–81. Russian.
11. Rodríguez M, Valez V, Cimarra C, Blasina F, Radi R. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Mitochondrial Dysfunction: Facts, Unknowns, and Challenges. *Antioxidants Redox Signaling*. 2020; 33 (4): 247–62.
12. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha KA, Kassaw M, Gebremeskel T, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One*. 2021; 16 (2): e0247229.
13. Caramelo I, Coelho M, Rosado M, Cardoso CMP, Dinis A, Duarte CB, et al. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *World J Pediatr*. 2023; 19: 505–48.
14. Beda EE, Gabitov MV, Redkin IV, Kryukov IA, Grebenchikov OA. Vliyanie ksenona na sodержanie GSK-3 β , NF- κ B i Nrf2 v golovnom mozge krys (eksperimental'noe issledovanie). *Obshchaya reanimatologiya*. 2025; 21 (3): 26–31. Russian.
15. Antonova VV, Kujdin DV, Gabitov MV, Kryukov IA, Redkin IV, Cherpakov RA i dr. Vliyanie kripton-kislorodnoj smesi na nevrologičeskij status krys posle modelirovaniya otkrytoj CHMT. *Patologičeskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2025; 69 (4): 79–88. Russian.
16. Boeva EA, Grebenchikov OA. Organoprotektivnye svojstva argona (obzor). *Obshchaya reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 44–59. Russian.
17. Maze M, Laitio T. Neuroprotective properties of xenon. *Mol Neurobiol*. 2020; 57: 118–24.
18. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A. et al. 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. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (2): 145–53.
19. Azzopardi D, Chew AT, Deierl A, Huertas A, Robertson NJ, Tusor N et al. Prospective qualification of early cerebral biomarkers in a randomised trial of treatment with xenon combined with moderate hypothermia after birth asphyxia. *EBioMedicine*. 2019; 47: 484–91.
20. Vannucci SJ, Back SA. The Vannucci Model of Hypoxic-Ischemic Injury in the Neonatal Rodent: 40 years Later. *Dev Neurosci*. 2022; 44 (4–5): 186–93.
21. Penny TR, Oorschot DE, Reynolds ML, Waldvogel HJ, Faull RLM, Ozanne SE et al. Optimization of behavioral testing in a long-term rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Dev Neurosci*. 2021; 43 (5): 281–94.
22. Kumar AJ, Gomez MS, Santos FP, Almeida RS, Ferreira TB, Carvalho SM et al. Sensorimotor development and neurological reflex assessment in neonatal Wistar rats subjected to anoxia. *Dev Psychobiol*. 2022; 64 (8): e22291.
23. Schallert T, Fleming S, Leasure J, Tillerson J, Bland S. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology*. 2000; 39: 777–87.
24. Silachev DN, Uchevatkin AA, Pirogov YA, Zorov DB, Isaev NK. Comparative Evaluation of Two Methods for Studies of Experimental Focal Ischemia: Magnetic Resonance Tomography and Triphenyltetrazoleum Detection of Brain Injuries. *Bull Exp Biol Med*. 2009; 147: 269–72.
25. Barros M, Liang M, Iannucci N, Dickinson R. Xenon and Argon as Neuroprotective Treatments for Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain

- Injury: A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2025; 141 (2): 327–42.
26. McGuigan S, Marie DJ, O'Bryan LJ, Flores FJ, Evered L, Silbert B et al. The cellular mechanisms associated with the anesthetic and neuroprotective properties of xenon: a systematic review of the preclinical literature. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1225191.
27. Ma D, Hossain M, Chow A, Arshad M, Battson RM, Sanders RD et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol.* 2005; 58 (2): 182–93.
28. Campos-Pires R, Onggradito H, Ujvari E, Karimi S, Valeo F, Aldhoun J et al. Xenon treatment after severe traumatic brain injury improves locomotor outcome, reduces acute neuronal loss and enhances early beneficial neuroinflammation: a randomized, blinded, controlled animal study. *Crit Care.* 2020; 24: 667.