

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092.9

Крюков И.А.^{1,2}, Ершов А.В.^{2,3}, Лобанов А.В.⁴, Гребенчиков О.А.²

Влияние продолжительности экспозиции ксенона на объем ишемического повреждения головного мозга в эксперименте

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,

117198, Москва, Россия, ул. Саморы Машела, д. 1;

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»,

107031, Москва, Россия, ул. Петровка, д. 25, стр. 2;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),

127994, ГСП-4, Москва, Россия, Рахмановский пер, д. 3;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

125315, Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8

Введение. Разработка новых подходов к терапии и профилактике острого ишемического повреждения центральной нервной системы остается актуальной задачей в связи с ростом частоты инсультов и черепно-мозговых травм в популяции.

Цель исследования – оценка влияния ингаляции ксенона 0,5 МАК на объем поражения и отек головного мозга при экспериментальном инсульте для изучения возможностей его применения в комплексе лечебных мероприятий.

Методика. Исследование было выполнено на 70 крысах путем моделирования фокальной ишемии-реперфузии по методу Лонга и последующей ингаляции ксенона 0,5 МАК в течение 30, 60 и 120 мин. Для оценки степени поражения головного мозга использованы магнитно-резонансная томография и метод сканирования срезов головного мозга, окрашенных 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом.

Результаты. По данным томографии экспозиция ксенона 0,5 МАК в течение 30 мин приводила к уменьшению объема очага ишемического инсульта на 17% ($p=0,07$) и уменьшению объема перифокального отека головного мозга на 15% ($p=0,065$) по сравнению с контрольной группой, экспозиция в течение 60 мин – на 27% ($p=0,03$) и 25% ($p=0,025$), в течение 120 мин – на 30,6% ($p=0,045$) и 30,6% ($p=0,045$) соответственно. Результаты, полученные при помощи окрашивания трифенилтетразолием хлоридом, подтвердили уменьшение объема ишемического инсульта под влиянием ксенона 0,5 МАК при увеличении длительности экспозиции.

Заключение. На основании выполненных исследований сделано заключение о нейропротекторном эффекте ксенона 0,5 МАК при экспозиции 60 мин, что создает предпосылки для дальнейшего его изучения в клинической практике. Увеличение времени экспозиции до 120 мин не усиливает нейропротекторные свойства ксенона.

Ключевые слова: ксенон; ишемическое повреждение; головной мозг

Для цитирования: Крюков И.А., Ершов А.В., Лобанов А.В., Гребенчиков О.А. Влияние продолжительности экспозиции ксенона на объем ишемического повреждения головного мозга в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66 (4): 73-78.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.73-78

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Гребенчиков О.А., Ершов А.В.; сбор и обработка материала – Крюков И.А.; подготовка иллюстративного материала – Гребенчиков О.А., Крюков И.А.; статистическая обработка – Крюков И.А., Лобанов А.В.; написание текста – Крюков И.А., Гребенчиков О.А.; редактирование – Крюков И.А., Лобанов А.В., Ершов А.В., Гребенчиков О.А. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Крюков Иван Александрович, e-mail: ia.kriukov@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» по теме НИР «Анестетическая нейропротекция ксеноном и севофлураном при тяжелых повреждениях головного мозга. Клинико-экспериментальное исследование» (№ 0427-2019-0035).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.05.2022

Принята к печати 27.10.2022

Опубликована 15.12.2022

Krukov I.A.^{1,2}, Ershov A.V.^{2,3}, Lobanov A.V.⁴, Grebenchikov O.A.²**The effect of xenon exposure duration on the volume of ischemic brain injury in experiment**¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Samory Mashela St. 1, Moscow, 117198, Russian Federation;²Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Petrovka St. 25, Bldg. 2, Moscow, 107031, Russian Federation;³Sechenov First Moscow State Medical University, Rakhmanovsky Pereulok 3, GSP-4, Moscow, 127994, Russian Federation;⁴Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russian Federation

The development of new approaches to treatment and prevention of acute ischemic damage to the central nervous system remains relevant due to the increasing incidence of stroke and traumatic brain injury in the population. **The aim** of this study was to evaluate the effect of the duration of xenon 0.5 MAC inhalation on the volume of lesion and cerebral edema in experimental stroke.

Methods. The study was performed on 70 rats by modeling focal ischemia-reperfusion by the Long method with subsequent inhalation of xenon 0.5 MAC for 30, 60 or 120 minutes. Magnetic resonance imaging and scanning of brain sections stained with 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) were used to assess the degree of brain damage.

Results. According to the tomography data, the 30-min exposure to xenon 0.5 MAC decreased the volume of the ischemic stroke focus by 17% ($p=0.07$) and the volume of perifocal cerebral edema ($p=0.065$) by 15% compared to the control group; a 60-min exposure induced decreases by 27% ($p=0.03$) and 25% ($p=0.025$); and a 120-min exposure induced decreases by 30.6% ($p=0.045$) and 30.6% ($p=0.045$), respectively. The results obtained with the TTS staining demonstrated a decrease in ischemic stroke produced by the xenon 0.5.MAC exposure of increased duration.

Conclusion. The study showed a neuroprotective effect of a 60-min exposure to xenon 0.5 MAC, which makes it promising for further study in clinical practice. Increasing the exposure time to 120 min does not enhance the neuroprotective effect of xenon.

Keywords: xenon; ischemic damage; brain

For citation: Krukov I.A., Ershov A.V., Lobanov A.V., Grebenchikov O.A. The effect of xenon exposure duration on the volume of ischemic brain injury in experiment. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(4): 73-78. (in Russian)
DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.73-78

Author's contribution: research concept and design – Grebenchikov O.A., Ershov A.V.; collection and processing of material – Krukov I.A.; preparation of illustrative material – Grebenchikov O.A., Krukov I.A.; statistical processing – Lobanov A.V., Krukov I.A.; text writing – Krukov I.A., Grebenchikov O.A.; editing – Krukov I.A., Lobanov A.V., Ershov A.V., Grebenchikov O.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article –all authors.

For correspondence: *Ivan A. Krukov*, anesthesiologist–resuscitator of the intensive care unit, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russian Federation, e-mail: ia.kriukov@yandex.ru

Information about the authors:Krukov I. A., <https://orcid.org/0000-0003-3121-2981>Lobanov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5159-3227>Ershov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>Grebenchikov O.A., <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

Financing. The work was carried out with the financial support of the Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation on the topic of research and development “Anesthetic neuroprotection by xenon and sevoflurane in severe brain injuries. Clinical and experimental study” (No. 0427-2019-0035).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 27.05.2022

Accepted 27.10.2022

Published 15.12.2022

Введение

Проблема инсульта имеет высокую медико-социальную значимость, что обусловлено его широким распространением во всех странах мира. В Российской Федерации заболеваемость инсультом входит в число лидеров среди всех видов сердечно-сосудистых заболеваний, а смертность занимает одно

из первых мест в зависимости от региона. К концу 1-го года после перенесенного инсульта умирает 50% заболевших, а через 7 лет – почти 80% пациентов. Прогнозируется увеличение абсолютного числа инсультов в ближайшие годы на 11% в связи со старением населения [1, 2]. Кроме инсульта ишемическое повреждение мозга характерно для черепно-мозговых травм, частота которых возрастает

с каждым годом из-за влияния техногенных факторов и затрагивает, прежде всего, лиц трудоспособного возраста [3]. Все вышеизложенное обуславливает необходимость более детальной разработки новых подходов к терапии и профилактике острого ишемического повреждения центральной нервной системы. На сегодняшний день ни один нейропротекторный препарат, испытанный в мультифокальных клинических исследованиях, не доказал свою абсолютную эффективность, в связи с чем поиск новых подходов к терапии ишемических повреждений головного мозга остается актуальной задачей медицины. Согласно большому количеству недавних исследований, выраженными нейропротекторными свойствами обладает ингаляционный анестетик ксенон [4–8]. Установлено, что ксенон обладает противовоспалительным эффектом, его воздействие на зону перифокального воспаления и ограничение избыточного воспаления в этой зоне является значимым фактором в защите мозга [9]. Дэвид Х.Н. с соавторами установили, что ксенон обладает нейропротекторным эффектом в концентрации 50 об.% за счет ингибирования активности тканевого плазминогена [10]. На наш взгляд, необходимо изучить нейропротекторный эффект субанестетической дозы ксенона (0,5 МАК) при различных экспозициях.

Цель исследования – оценка влияния ингаляции ксенона 0,5 МАК при различной длительности экспозиции на объем поражения и выраженность отека головного мозга при экспериментальном инсульте.

Методика

Эксперимент выполнен на 70 SPF крысах самцах массой 300–350 г. Проведение работ осуществлялось в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 1 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных в научных целях. Протокол исследования одобрен этической комиссией Института. Фокальную ишемию моделировали по методу Лонга с незначительными модификациями. В качестве анестезии использовали 12% раствор хлоралгидрата (300 мг/кг) внутривенно. Операционную область на поверхности шеи обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина. Проводили срединный разрез, с правой стороны общую сонную артерию пережимали сосудистой клипсой, на внутреннюю сонную артерию накладывали лигатуру из викрила, внешнюю сонную артерию перерезали сосудистыми ножницами на расстоянии 3–5 мм от бифуркации. Через отрезок внешней сонной ар-

терии на глубину внутренней сонной артерии (19–21 мм, до перекрытия средней мозговой артерии) вводили нейлоновую нить диаметром 0,25 мм, покрытую силиконом и смоченную в растворе гепарина и фиксировали к внутренней сонной артерии сосудистой клипсой. Кровоток перекрывали на 60 мин, после извлечения нити из сосуда, кровоснабжение в бассейне средней мозговой артерии восстанавливалось. Культю внешней сонной артерии коагулировали электрокаутером до полной герметичности и снимали все клипсы. Средний разрез шеи зашивали викрилом № 4 и обрабатывали 5% раствором бриллиантового зеленого. Сразу после извлечения нити животных помещали в герметичную камеру. Группе «контроль» подавалась кислородно-воздушная смесь, группе «исследования» – ксенон 0,5 МАК. Ложнооперированным животным ($n=10$) проводили те же процедуры, но без введения силиконовой нити. Объем ишемического инсульта у наркотизированных животных оценивали по стандартному протоколу через 24 ч на томографе с индукцией магнитного поля 7 Тесла и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30, Bruker) в течение 25 мин. На 7-е сут после моделирования ишемии животных декапитировали, мозг промывали физиологическим раствором, с помощью специальной формы готовили корональные срезы толщиной 2 мм, которые окрашивали 1%-м раствором 2,3,5-трифенилтетразолий хлорида (ТТС, «Sigma») на ФСБ pH 7,4 в течение 10 мин при 37 °С и фиксировали в растворе 10% формалина в 0,1 М ФСБ. Затем срезы сканировали с обеих сторон на сканере hp scanjet 4500 с. Анализ цифровых изображений проводили с помощью свободно распространяемой программы анализа медицинских изображений «ImageJ» (НИН, Бетесда, США). Неокрашенные ТТС участки принимали за некротические зоны. Площадь повреждения обводили вручную. Объем ишемического инфаркта определяли по формуле:

Инфаркта = $\sum A \cdot d$, где $\sum A$ – сумма площадей всех МР-срезов, d – ширина срезов.

Объем отека мозга определяли по формуле:

Отек мозга = $((S_{ипс} - S_{кп}) / S_{кп}) \cdot 100$, где:

$S_{ипс}$ – площадь ипсилатерального полушария;

$S_{кп}$ – площадь контралатерального полушария.

Исследование было проведено с использованием оборудования ЦКП «Прикладная Генетика» МФТИ. (Соглашение № 075-15-2021-684).

Для статистического анализа использовали программу Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Средние значения представлены как медиана (нижний квартиль; верхний квартиль). Межгрупповые различия показателей оценивали по U-критерия Уитни–Манна, статистически

значимыми считали показатели при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с расчетом коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) наибольший размер очага ишемического повреждения выявлен у животных группы контроля, в группе ложнооперированных животных признаки ишемического повреждения мозга отсутствовали. После экспозиции ксенона 0,5 МАК в течение 30 мин объём очага ишемического инсульта уменьшился на 17% ($p=0,07$), в течение 60 мин – на 27% ($p=0,03$), в течение 120 мин – на 30,6% ($p=0,045$) по сравнению с контрольными показателями. Ингаляция ксенона в течение 60 мин позволила сократить очаг ишемического повреждения на 12,3% ($p=0,23$), а в течение 120 мин – на 16,7% ($p=0,071$) по сравнению с экспозицией 30 мин (таблица). Различия в объеме ишемического повреждения при экспозиции 60 и 120 мин составили 5,1% ($p=0,65$). Установлена обратная корреляционная связь слабой степени между временем экспозиции и объемом инсульта ($R=-0,22, p=0,014$).

Объем перифокального отека по данным магнитно-резонансной томографии МРТ после экспозиции ксенона 0,5 МАК в течение 30 мин уменьшился на 15% ($p=0,065$), в течение 60 мин – на 25% ($p=0,025$), в течение 120 мин – на 24% ($p=0,03$) по сравнению с контрольными показателями. Ингаляция ксенона в течение 60 мин позволила сократить очаг ишемического повреждения на 16,1% ($p=0,08$), а в течение 120 мин – на 17,6% ($p=0,069$) по сравнению с экспозицией 30 мин. Различия в объеме перифокального отека при экспозиции 60 и 120 мин составили 1,8% ($p=0,98$). Установлена обратная корреляционная связь слабой степени между временем экспозиции ксенона 0,5 МАК и объемом перифокального отека ($R=-0,17, p=0,038$).

По данным ТТС-метода также не выявлено ишемического повреждения в группе ложнооперированных животных, а наибольший очаг отмечался в контрольной группе. Объем очага ишемического инсульта после экспозиции ксенона 0,5 МАК в течение 30 мин уменьшился на 5% ($p=0,7$), в течение 60 мин – на 20% ($p=0,04$), в течение 120 мин – на 24% ($p=0,009$). Ингаляция ксенона в течение 60 мин позволила сократить очаг ишемического поврежде-

Таблица/Table

Оценка объема ишемического инсульта и перифокального отека при экспозиции ксенона 0,5 МАК различной продолжительности (Me (LQ; HQ))

Assessment of ischemic stroke and perifocal edema volume at xenon 0,5 MAC exposure of different duration (Me (LQ; HQ))

Показатели Indicators	Группа животных Animal group					
	Время экспозиции 30 мин / Exposure time 30 min		Время экспозиции 60 мин / Exposure time 60 min		Время экспозиции 120 мин / Exposure time 120 min	
	Контроль (n=10) control	Ксенон (n=10) xenon	Контроль (n=10) control	Ксенон (n=10) xenon	Контроль (n=10) control	Ксенон (n=10) xenon
Объем очага ишемического инсульта по данным МРТ, мм ³ / The volume of the ischemic stroke focus according to MRI, mm ³ .	245,0 (186,0; 271,0)	203,0 (178,0; 245,0)	243,5 (179,0; 269,0)	178,0 (158,0; 205,0)*	241,5 (170,0; 267,0)	169,0 (151,0; 191,0)*
Объем перифокального отека по данным МРТ, мм ³ / Volume of perifocal edema by MRI, mm ³	117,0 (100,5; 128,0)	99,5 (79,0; 118,0)	111,0 (101,5; 121,0)	83,5 (71,0; 91,0)*	108,0 (99,5; 120,0)	82,0 (73,0; 92,0)*
Объем очага ишемического инсульта по данным ТТС-метода, мм ³ / The volume of the ischemic stroke focus according to the TTS method is mm ³	188,0 (165,5; 235,0)	179,0 (158,0; 240,0)	203,0 (185,5; 225,0)	162,0 (151,0; 213,0)*	207,5 (180,5; 227,0)	158,0 (141,0; 198,0)*

Примечание. Данные представлены как медиана (нижний квартиль; верхний квартиль), * – наличие статистически значимых различий по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$, критерий Манна–Уитни.

Note. The data is presented as median (lower quartile; upper quartile), * – presence of statistically significant differences compared to the control group, $p < 0.05$, Mann–Whitney test.

ния на 9,5% ($p=0,79$), а в течение 120 мин – на 11,7% ($p=0,61$) по сравнению с экспозицией 30 мин. Различия в объеме ишемического повреждения при экспозиции 60 и 120 мин составили 2,5% ($p=0,8$). Установлена обратная корреляционная связь слабой степени между временем экспозиции и объемом инсульта ($R=-0,20$, $p=0,025$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что экспозиция ксенона 0,5 МАК в течении 30 мин в группе исследования практически не влияла на уменьшение объема очага ишемического инсульта и объема перифокального отека головного мозга. Увеличение экспозиции до 60 мин способствовало статистически значимому снижению объема перифокального отека головного мозга и очага ишемического инсульта в среднем на четверть по данным двух методов исследования. Дальнейшее увеличение времени экспозиции до 120 мин не оказывало существенного влияния на объем ишемического повреждения головного мозга.

Обсуждение

Нейропротективные свойства подразумевают под собой способность предотвращать гибель нервных клеток за счет изменения в патогенетической цепи реакций, приводящих к нарушению функций и возможной смерти. Защитные свойства ксенона основываются на его способности ингибировать NMDA-рецепторы [5, 8] и tPA-индуцированный тромболизис [11], сохранять калиевые каналы [11, 12], инактивировать (фосфорилировать) фермент гликоген-синтазу киназу и увеличивать активность ферментов антиоксидантной защиты (гемоксигеназы, супероксиддисмутаза, каталазы) [13, 14], снижать экспрессию провоспалительных генов, оказывая противовоспалительный эффект [6, 9].

Отрицательное влияние ксенона на показатели интракраниальной системы не установлено, показано, что он не повышает внутричерепное давление, не изменяет объем крови и мозговой кровотока, не стимулирует эпилептогенность [4, 15]. Не выявлено токсичности и тератогенности ксенона, а также существенного влияния на сердечный и церебральный метаболизм [4, 16, 17]. Рядом исследователей показано кардиопротективное действие ксенона при миокардиальной ишемии, а также снижение ренального повреждения в модели ишемически-реперфузионного повреждения почки [18–20]. Установлено защитное действие ксенона в субанестетических дозировках при ингаляции до и после возникновения ишемии головного мозга [21–23].

Заключение

Показано, что для реализации нейропротекторных свойств ксенона в дозе 0,5 МАК при моделируемом ишемическом инсульте длительность ингаляции не должна быть менее 60 мин. Увеличение времени экспозиции до 120 мин не усиливает нейропротекторный эффект ксенона. Поиск фармакологических средств защиты мозга, которые были бы эффективны и безопасны, а также просты и удобны для использования в клинической практике – важная задача для исследователей. Однако экстраполяция результатов, полученных экспериментальным путем, в клиническую практику требует осторожности и дальнейшего углубленного изучения.

Литература

1. Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114: 63–9.
2. Пирадов М.А., Крылов В.В., Белкин А.А., Петриков С.С. *Инсульты. Интенсивная терапия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017; 288–309.
3. Мирзаева Н.С. Некоторые аспекты патогенеза черепно-мозговой травмы. *Клиническая и профилактическая медицина*. 2018; 1(4): 79–84.
4. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.П. Ксенон в анестезиологии. *Пульс*. 2000.
5. Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шпичко А.И., Евсеев А.К. и др. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020; 9(1): 85–95. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95>
6. Кузовлев А.Н., Шпичко А.И., Рыжков И.А., Гребенчиков О.А. и др. Влияние ксенона на фосфорилирование киназы гликогенсинтазы-3 β и антиоксидантные ферменты в мозге крыс. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020; 9(4): 564–72. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-572>
7. Рылова А.В., Лубнин А.Ю., Салова Е.М. Динамика ВЧД во время ксеноанестезии у нейрохирургических больных без внутричерепной гипертензии. *Анестезиол. и реаниматол.* 2010; 2: 36–9.
8. Стец В.В., Руденко М.И. Ксеноанестезия у кардиохирургических пациентов со сниженной фракцией выброса. *Материалы 3-й конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ «Ксенон и инертные газы в медицине»*. М.; 2012; 47–52.
9. Мизиков В.М., Вяткин А.А., Петросян Л.Г., Винницкий Л.И. и др. Комбинированная анестезия на основе ксенона и оценка возможности ее применения как метода нейропротективного воздействия при внутричерепных операциях. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. 2013; 1: 58–69.

References

- Klochikhina OA, Stakhovskaya LV. An analysis of epidemiological indices of stroke based on the data of a regional population register from 2009 to 2012. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114(6): 63-9. (In Russian)
- Piradov M.A., Krylov V.V., Belkin A.A., Petrikov S.S. *Strokes. Intensive care. National guidance. [Insulty. Intensivnaya terapiya. Nacionalnoe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media. 2017; 288-309. (In Russian)
- Mirzayeva N.S. Some aspects of the pathogenesis of traumatic brain injury. *Klinicheskaya i profilakticheskaya meditsina*. 2018; 1(4): 79-84. (In Russian)
- Burov N.E., Potapov V.N., Makeev G.P. *Xenon in anesthesiology [Ksenon v anesteziologii]*. Pulse. 2000. (In Russian)
- Wilhelm S., Ma D., Maze M., Franks N.P. Effects of xenon in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology*. 2002; 96(6): 1485-91. <https://doi.org/10.1097/0000542-200206000-00031>
- Homi H.M., Yokoo N., Ma D., et al. The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology*. 2003; 99(4): 876-81. <https://doi.org/10.1097/0000542-200310000-00020>
- Sheng S.P., Lei B., James M.L., Lascola C.D., Venkatraman T.N., Jung J.Y., et al. Xenon neuroprotection in experimental stroke: interactions with hypothermia and intracerebral hemorrhage. *Anesthesiology*. 2012; 117(6): 1262-75. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182746b81>
- Grebenchikov O.A., Molchanov I.V., Shpichko A.I., Yevseyev A.K., et al. Neuroprotective Properties of Xenon According to Experimental Studies. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch*. 2020; 9(1): 85-95. (In Russian). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95>
- Yang O., Huang O., Hu Z., Tang X. Potential Neuroprotective Treatment of Stroke: Targeting Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *Front Neurosci*. 2019; 13:1036. PMID: 31611768. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01036>
- David H.N., Haelewyn B., Risso J.J., Colloc'h N., et al. Xenon is an inhibitor of tissue-plasminogen activator: adverse and beneficial effects in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010; 30(4): 718-28. PMID: 20087367. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.275>
- Gruss M., Bushell T.J., Bright D.P., et al. Two-pore-domain K⁺ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Mol. Pharmacol*. 2004; 65(2): 443-52. DOI: 10.1124/mol.65.2.443
- Bantel C., Maze M., Trapp S. Neuronal preconditioning by inhalational anesthetics: evidence for the role of plasmalemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology*. 2009; 110(5): 986-95. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819dad7>
- Kuzovlev A.N., Shpichko A.I., Ryzhkov I.A., Grebenchikov O.A., et al. Effect of Xenon on the Phosphorylation of Glycogen Synthase Kinase 3 β and Antioxidant Enzymes in Rat Brain. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch*. 2020; 9(4): 564-72. (In Russian). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-572>
- Filev A.D., Silachev D.N., Ryzhkov I.A., Lapin K.N., et al. Effect of Xenon Treatment on Gene Expression in Brain Tissue after Traumatic Brain Injury in Rats. *Brain Sci*. 2021; 11(7): 889. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070889>
- Rylova A.V., Lubnin A.Yu., Salova E.M. Dynamics of intracranial pressure during xenon anesthesia in neurosurgical patients without intracranial hypertension. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2010; 2: 36-9. (In Russian)
- Wappler F., Rossaint R., Baumert J., et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2007; 106: 463-71.
- Stets V.V., Rudenko M.I. Xenon anesthesia in cardiac surgery patients with reduced ejection fraction. *Materials of the 3rd conf. anesthesiologists-resuscitators of medical institutions of the Ministry of Defense of the Russian Federation "Xenon and inert gases in medicine" [Materialy 3 konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdeniy MO RF «Ksenon i inertnye gazy v meditsine»]*. Moscow, 2012; 47-52. (In Russian)
- Ma D., Lim T., Xu J., et al. Xenon preconditioning protects against renal ischemic-reperfusion injury via hif-1 α activation. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009; 20(4): 713-20.
- Preckel B., Mullenheim J., Moloschavij A., et al. Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo. *Anesth. Analg*. 2000; 91: 1327-32.
- Weber N.C., Toma O., Wolter J.I., et al. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br. J. Pharmacol*. 2005; 144: 123-32.
- Mizikov V.M., Vyatkin A.A., Petrosyan L.G., et al. Combined anesthesia based on xenon and evaluation of its application as a method of neuroprotective effect in intracranial operations. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurn. im. akad. B.V. Petrovskogo*. 2013; 1: 58-69. (In Russian)
- Laitio T., Maze M. Xenon limits brain damage following cardiac arrest. *Shock*. 2018; 18(1s3): 192-5.
- Dingley J., Tooley J., Porter H., Thoresen M. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia. *Stroke*. 2006; 37: 501-6.

Сведения об авторах:

Крюков Иван Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России, e-mail: ia.kriukov@yandex.ru;

Ершов Антон Валерьевич, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. экспериментальных исследований ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии», проф. каф. патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Лобанов Александр Владимирович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП;

Гребенчиков Олег Александрович, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. органопротекции при критических состояниях ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии»; вед. науч. сотр. отд-ния реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.