

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616-092.9

Беда Е.Е.¹, Габитов М.В.², Гребенчиков О.А.¹

Влияние ксенона в различных концентрациях на объём поражения головного мозга и выраженность неврологических нарушений у крыс при моделировании открытой черепно-мозговой травмы

¹Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2;

²Главное производственно-коммерческое управление по обслуживанию дипломатического корпуса при Министерстве иностранных дел Российской Федерации Филиал «Мединцентр», 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 4

Введение. Черепно-мозговая травма — основной источник заболеваемости и смертности во всем мире. Ежегодно в России более 100 тыс. человек теряют работоспособность и становятся инвалидами в результате ЧМТ. **Цель работы** — оценка эффективности ксенона в концентрациях 0,25 и 0,5 МАК на объём поражения головного мозга и выраженность неврологических нарушений у крыс при моделировании открытой ЧМТ.

Методика. Эксперименты проведены на крысах-самцах Wistar, разделенных на 4 группы: 1) ложнооперированные 2) контрольная группа 3) опытная группа с ОЧМТ + ингаляция iXe70% 4) опытная группа с ОЧМТ + ингаляция iXe35%. Оценивали неврологический статус и объём поражения головного мозга.

Результаты. Объём повреждения головного мозга крыс в контрольной группе составил 58,5 мм³. Объём повреждения во 2-й и 3-й группе составил 60,5 мм³ и 36,9 мм³ соответственно. Ингаляция ксенона 70 об.% в течение 60 мин уменьшало объём поражения головного мозга на 40% ($p = 0,01$). Объём повреждения головного мозга у ложнооперированных крыс составил 21,5 мм³, что значительно меньше, чем в группе контроля ($p = 0,005$) и группе леченных животных ($p = 0,04$). Объём повреждения мозга во 2-й и 4-й группе составил 57,4 мм³ и 40,5 мм³, соответственно. Ингаляция ксенона 35 об.% в течение 60 мин на 30% уменьшало объём поражения головного мозга ($p = 0,03$). Объём повреждения головного мозга у ложнооперированных крыс составил 21,5 мм³, что значительно меньше, чем в группе контроля ($p = 0,001$) и группе леченных животных ($p = 0,02$).

Заключение. Выполненное исследование свидетельствует о высокой эффективности терапии ксеноном после открытой ЧМТ у крыс.

Ключевые слова: ксенон; нейропротекторный эффект; ЧМТ; крысы

Для цитирования: Беда Е.Е., Габитов М.В., Гребенчиков О.А. Влияние ксенона в различных концентрациях на объём поражения головного мозга и выраженность неврологических нарушений у крыс при моделировании открытой черепно-мозговой травмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(1): 26-36.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.26-36

Для корреспонденции: Габитов Михаил Валерьевич, e-mail: gabitovmv@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена по теме НИР «Молекулярные механизмы действия инертных газов при тяжелых повреждениях головного мозга и клинико-экспериментальное обоснование применения их нейроцитопротективных свойств в анестезиологии-реаниматологии» (№ FGWS – 2022-0002).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Гребенчиков О.А.; сбор и обработка материала – Беда Е.Е.; подготовка иллюстративного материала – Беда Е.Е.; написание текста – Беда Е.Е.; редактирование – Гребенчиков О.А., Габитов М.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Поступила 22.01.2024

Принята к печати 25.01.2024

Опубликована 28.03.2024

Beda E.E.¹, Gabitov M.V.², Grebenchikov O.A.¹

The effect of xenon in various concentrations on the volume of brain damage and the severity of neurological disorders in a rat model of open traumatic brain injury

¹Negovsky Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka St., Bldg. 2, Moscow, 107031, Russian Federation;

²Main Production and Commercial Directorate for Servicing the Diplomatic Corps at the Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation,
Medincenter Branch,

4 Fourth Dobryninsky Pereulok, Moscow, 119049, Russian Federation

Introduction. Traumatic brain injury (TBI) is a major source of morbidity and mortality worldwide. In Russia every year, more than 100 thousand people lose their ability to work and become disabled as a result of TBI. The aim of this study was to evaluate the effect of xenon at concentrations of 0.25 and 0.5 MAC on the volume of brain damage and the severity of neurological disorders in a rat model of open TBI.

Methods. Experiments were carried out on male Wistar rats divided into four groups: 1) sham-operated group; 2) control group; 3) experimental group of TBI+iXe70% inhalation; and 4) experimental group of TBI+iXe35% inhalation. Neurological status and volume of brain damage were assessed.

Results. The volume of brain damage in the control group was 58.5 mm³. The volume of damage in groups 2 and 3 was 60.5 mm³ and 36.9 mm³, respectively. Inhalation of xenon 70 vol.% for 60 minutes reduced the volume of brain damage by 40% ($p = 0.01$). The volume of brain damage in sham-operated rats was 21.5 mm³, which was significantly less than in the control group ($p = 0.005$) and the group of treated animals ($p = 0.04$). The volume of brain damage in groups 2 and 4 was 57.4 mm³ and 40.5 mm³, respectively. Inhalation of xenon 35 vol.% for 60 minutes reduced the volume of brain damage by 30% ($p = 0.03$). The volume of brain damage in sham-operated rats was 21.5 mm³, which is significantly less than in the control group ($p = 0.001$) and the group of treated animals ($p = 0.02$).

Conclusion. The study showed the high effectiveness of xenon therapy after open TBI in rats.

Keywords: xenon; neuroprotective effect; TBI; rats

For citation: Beda E.E., Gabitov M.V., Grebenchikov O.A. The effect of xenon in various concentrations on the volume of brain damage and the severity of neurological disorders in a rat model of open traumatic brain injury. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(1): 26-36. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.26-36

Author's contribution: The concept and design of the study – Grebenchikov O.A.; collection and processing of material – Beda E.E.; preparation of illustrative material – Beda E.E.; text writing – Beda E.E.; editing – Grebenchikov O.A., Gabitov M.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Mikhail V. Gabitov*, candidate of medical sciences, Sciences, "Medincenter" under the Ministry of Foreign Affairs of Russia, e-mail: gabitovmv@gmail.com

Information about the authors:

Beda E.E., <https://orcid.org/0009-0008-4637-7598>

Grebenchikov O.A., <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

Gabitov M.V., <https://orcid.org/0009-0005-9615-6118>

Financing. The work was carried out on the research topic "Molecular mechanisms of action of inert gases in severe brain damage and clinical and experimental substantiation of the use of their neurocytoprotective properties in anesthesiology and resuscitation" (No. FGWS - 2022-0002).

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

Received 22.01.2024

Accepted 25.01.2024

Published 28.03.2024

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — основной источник заболеваемости и смертности во всем мире. При этом главными причинами в целом являются падения и дорожно-транспортные происшествия. Последствия даже незначительной посттравматической церебральной недостаточности могут носить длительный характер и проявляться в виде когнитивных и эмоциональных симптомов,

таких как, головная боль, раздражительность, невнимательность, нарушения сна, тревога и депрессия, приводя в итоге к ухудшению качества жизни. Ежегодно в России более 100 тыс. человек теряют работоспособность и становятся инвалидами в результате ЧМТ [1].

Несомненно, что все цивилизованные страны стремятся к улучшению качества оказания медицинской

помощи и снижению летальности при ЧМТ. Тем не менее, остается существенная потребность в разработке терапевтических средств с нейропротекторными свойствами для защиты нейронов от их вторичного повреждения при патологическом каскаде апоптоза [2].

Патогенез ЧМТ характеризуется наличием первичных и вторичных факторов, приводящих к неврологическому дефициту. Первичный — напрямую связан с внешним воздействием на головной мозг (острая фаза ЧМТ). Вторичная травма наступает отсрочено и состоит из молекулярного, химического и воспалительного каскада, ответственного за дальнейшее повреждение мозга. Этот каскад включает в себя деполяризацию нейронов с высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров, таких как глутамат и аспартат, которые приводят к увеличению внутриклеточного кальция. Последний, активирует ряд механизмов, напрямую зависящих от каспаз, кальпаз и свободных радикалов, приводя к оксидантному стрессу и, самое главное, к эксайтотоксичности.

Эксайтотоксичность — это сложный процесс, вызванный активацией рецептора глутамата и приводящий к критическим нарушениям в цитозоле, митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и ядре, в конечном счёте приводя к гибели клеточной структуры. Установлено, что реализация механизмов нейропротекции может происходить за счет процесса фосфорилирования фермента гликогенсинтазы-киназы 3β (GSK- 3β), играющего ключевую роль в апоптозе. Сегодня известны несколько препаратов, позволяющие блокировать данный фермент: севофлуран, изофлуран, даларгин и седалит [3–5].

Таким образом, можно предположить, что вторичные процессы, приводящие к дегенерации нейронов, усугубляют церебральную недостаточность, но при этом открывают перспективное окно для поиска новых нейропротекторных препаратов.

Ксенон (химический символ — Xe, от лат. Xenon) — инертный газ, являющийся потенциально новым средством лечения приобретенных ЧМТ. Первым экспериментальным исследованием, в котором было показано влияние ксенона на фосфорилирование GSK- 3β в головном мозге крыс было выполнено А.Н. Кузовлевым и соавт. в 2020 г. Авторы пришли к выводу, что одним из возможных молекулярных механизмов нейропротекторного действия ксенона является фосфорилирование GSK- 3β , препятствующее открытию гигантской митохондриальной поры, торможению митохондрий-опосредованного апоптоза нейронов и увеличению антиоксидантной защиты.

Зарубежные исследования на мышах показали, что применение ксенона после ЧМТ значительно умень-

шает вторичные повреждения нейронов, улучшает краткосрочную вестибулярную функцию и предотвращает когнитивные нарушения. Долгосрочные нейропротекторные эффекты ксенона были связаны со значительным снижением нейровоспаления в нескольких областях мозга, участвующих в ассоциативной памяти. По мнению авторов, можно утверждать о нейропротекторном эффекте ксенона, который сохранялся через 20 мес. после ЧМТ [6].

По мнению R. Campos-Pires и соавт., применение ксенона у крыс после тяжелой ЧМТ снижает потерю нейронов в области сенсомоторной коры головного мозга, связанную с опорно-двигательным и сенсорным дефицитом, а также в гиппокампе и ретроспленальной коре, которые отвечают за когнитивные нарушения. При этом отмечено, что эффективность ксенона может быть повышена за счет сочетания его с легкой или умеренной гипотермией [7].

Известно, что биологические функции NMDA-рецепторов (N-метил-d-аспартат) выходят далеко за рамки молекулярных мишеней ксенона. Они играют важную роль в синаптической пластичности и функции памяти. Дисфункция NMDA-рецепторов вызывает неврологические расстройства, такие как эпилепсия, шизофрения и болезнь Паркинсона [8].

Шкала комы Глазго (The Glasgow Coma Scale) — одна из известных прогностических шкал, используемых в анестезиологии-реаниматологии. Критериями диагностики служат три теста: открывание глаз, речевые и двигательные реакции пациента. Мы считаем, что при экспериментальном поиске новых нейропротекторных препаратов необходимо помнить о безопасности пациента. Научных исследований, подразумевающих применение ксенона в субанестетических дозах, которые не угнетают сознание, но при этом сохраняют его нейропротекторные свойства не проводилось.

Цель исследования — оценка эффективности использования ксенона в концентрациях 0,25 и 0,5 МАК на объем поражения головного мозга и выраженность неврологических нарушений у крыс при моделировании открытой ЧМТ и её коррекции.

Методика

Эксперименты были проведены на крысах-самцах линии Wistar весом 250–350 г. ($n = 35$). Накануне эксперимента животные не получали корм, но имели свободный доступ к воде. Протокол исследования был утвержденным Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР № 3/23/2 от 11 октября 2023 г.

Эксперименты выполнены согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Феде-

рации», приказа Министерства здравоохранения и социального развития № 708н от 23.08.2010, а также в соответствии с Международным соглашением о гуманном обращении с животными от 24.11.1986, Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes от 22.09.2010, Европейской конвенцией ETS № 123 о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях (Страсбург) от 18.03.1986, с приложением от 15.06.2006, Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition (Руководство по уходу и использованию лабораторных животных, 2010 г.), «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения России от 01.04.2016 N199н.

Моделирование открытой черепно-мозговой травмы (ОЧМТ). Под общей анестезией хлоралгидратом 300 мг/кг было выполнено моделирование ЧМТ в соответствии с методом дозированного контузионного повреждения открытого мозга [9]. Кожу на голове крысы выщипывали в области операционного поля и обрабатывали антисептиком Хлоргексидин 0,05%. Крысу размещали в стереотаксической раме, голову фиксировали и делали разрез кожи вдоль сагиттального шва. Отверстие высверливали в теменной и лобной кости черепа с помощью фрезы диаметром 5 мм над левым полушарием в области локализации сенсомоторной коры, по стереотаксическим координатам — 2,5 мм латерально от сагиттального шва и 1,5 мм каудально относительно брегмы. Установку для нанесения травмы размещали таким образом, чтобы боёк находился над твердой мозговой оболочкой. Для нанесения травмы на боёк сбрасывали по направляющим груз массой 50 г с высоты 10 см. Кожу ушивали нитью Викрил №4, а область операции обрабатывали 5% раствором бриллиантового зеленого. До выхода животного из наркоза температуру тела поддерживали на уровне $37 \pm 0,5$ °C с помощью электрической грелки. Контроль осуществляли с помощью ректального датчика, соединенного с термореле. Ложнооперированным животным проводили только истончение теменной кости буром без формирования сквозного отверстия и нанесения удара.

Ложнооперированным животным ($n = 5$) проводили трепанацию черепа, с наложением фрезевого отверстия до твердой мозговой оболочки. Среднее время операции составляло 15–20 мин. После её завершения крысы помещались в герметичную камеру, где в контрольной группе подавалась кислородно-воздушная смесь, а в группах исследования — ксенон в концентрации 70 об.% (0,5 МАК) и 35 об.% (0,25 МАК) в течение 60 мин.

Рандомизация животных. Животные были случайным образом разделены на 4 группы в зависимости от объема проводимых вмешательств:

ложнооперированные животные, которым проводили анестезию, подготовительные мероприятия без ОЧМТ и ингаляций (группа ЛО), $n = 5$;

контрольная группа с ОЧМТ + ингаляция N₂ 70%/O₂ 30% или (группа ОЧМТ), $n = 10$;

опытная группа с ОЧМТ + ингаляция Xe 70%/O₂ 30% (группа ОЧМТ+iXe70), $n = 10$;

опытная группа с ОЧМТ + ингаляция Xe 35%/O₂ 30%, азот 35% (группа ОЧМТ+iXe35), $n = 10$.

МРТ исследование. Изучение объема поражения головного мозга было выполнено на 14-е сутки после ЧМТ при помощи МРТ-исследования животных. Работа выполнялась на томографе с индукцией магнитного поля 7 Тесла и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30, Bruker, Германия). Животных наркотизировали изофлураном (1,5–2 об.%) и помещали в устройство позиционирования с системой стереотаксиса и терморегуляции.

Использовали стандартный протокол исследования мозга крысы, который включает в себя получение T₂-взвешенных изображений. Для передачи радиочастотного (РЧ) сигнала использовали линейный трансмиттер с внутренним диаметром 72 мм, для детекции РЧ-сигнала — поверхностную приемную катушку для мозга крысы. Использовали следующие импульсные последовательности (ИП): RARE — ИП на основе спинного 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/пиксель. Общее время сканирования одного животного составляло около 25 мин. Степень повреждения головного мозга оценивали с помощью графического анализа МРТ изображений с подсчетом объема поврежденного участка головного мозга. Для этого на серии МРТ-изображений выделяли слайд с наибольшей площадью поражения головного мозга. С помощью программы ImageJ (National Institutes of Health image software, Bethesda, MD, США) рассчитывалась площадь повреждения в мм². Далее аналогичным образом рассчитывалась площадь повреждения головного мозга еще на четырех слайдах (два краниальные и два каудальные). Объем повреждения головного мозга рассчитывали по следующей формуле: $V = \sum Sn \times d$, где d — толщина одного среза (0,8 мм), $\sum Sn$ — сумма площадей повреждения на пяти слайдах (мм²) [9].

Оценка неврологического статуса. Для оценки неврологического статуса был применен тест «Постановки конечности на опору (ПКО)» выполненном на обо-

рудования ООО «НПК Открытая Наука». Использовали протокол, основанный на методике, описанной Де Риком М. [10] и модифицированный Джолккеном Дж. [11]. Крыс приучали к рукам в течение недели до тестирования. Тест состоял из семи испытаний, оценивающих сенсомоторную интеграцию передних и задних конечностей в ответ на тактильную, проприоцептивную и зрительную стимуляцию.

Каждый тест оценивался следующим образом: крыса выполняла испытание нормально – 2 балла; крыса выполняла испытание с промедлением (>2 с) и/или не полностью – 1 балл; крыса не выполнила испытание – 0 баллов. Баллы суммировались, результаты представлены в виде суммы баллов за тест.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoft. Inc., США) и GraphPad Prism. Нормальность распределения признака в выборках оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены как медиана (интерквартильный интервал). Статистические различия в данных, имеющих хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, анализировали с использованием U-теста Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони для сопоставления трех и более групп, а также критерий Краскела–Уоллиса или U-теста Манна–Уитни для анализа не более 2-х групп. Критерием статистической значимости был уров

Результаты и обсуждение

В тестовых экспериментах модель открытой черепно-мозговой травмы у крыс признана адекватной, согласно данным морфометрического анализа МР-томографических изображений в группах ложнопериорированных животных (5 крыс) и контрольной (ОЧМТ + кислородно-азотная смесь (30 об.% кислород, 70 об.% азот – 5 крыс) (рис.1). Как видно из таблицы 1, объем повреждения в контрольной группе ОЧМТ составил 58,5 [47,7; 68,8] мм³.

В группе ложнопериорированных животных (5 крыс), объем повреждения составил 21,5 [18,4–28,3] мм³ ($p = 0,0058$) в сравнении с контрольной группой.

Объем повреждения в группе ОЧМТ и ОЧМТ + iXe70% составил 60,5 [52,5; 69,3] мм³ и 36,9 [31,5; 40,3] мм³, соответственно (табл. 2, рис. 2). Ингаляция ксенона 70 об.% в течение 60 мин на 40% уменьшает объем поражения головного мозга, разница статистически значима ($p = 0,01$). Объем повреждения головного мозга у ложнопериорированных животных составил 21,5 [18,4–28,3] мм³, что значительно меньше, чем в группе контроля ($p = 0,005$) и группе леченных животных ($p = 0,04$).

Объем повреждения в группе ОЧМТ и ОЧМТ+iXe35% составил 57,4 [50,5; 63,3] мм³ и 40,5 [37,5; 44,0] мм³, соответственно (табл. 3, рис. 3). Ингаляция ксенона 35 об.% в течении 60 мин на 30% уменьшает объем поражения головного мозга, разница статистически значима ($p = 0,03$). Объем повреждения головного мозга у ложнопериорированных животных составил 21,5 [18,4–28,3] мм³, что значительно меньше, чем в группе контроля ($p = 0,001$) и группе леченных животных ($p = 0,02$) (табл. 3, рис. 3).

По результатам неврологического осмотра у всех животных, которым моделировалась ЧМТ отмечался значимый неврологический дефицит, который в среднем на 3-и сут в группах, которым моделировалась ЧМТ составил 2 [1; 5] в группе ЧМТ и 3 [1; 7] балла в группе ЧМТ+iXe70 ($p = 0,4006$) (табл. 4). В группе ЛО также отмечался небольшой неврологический дефицит в среднем 11 баллов. На 7-е сутки наблюдения в группе ЧМТ + iXe70% отмечается устойчивая положительная динамика, в то время как в группе ЧМТ неврологический дефицит не значительно улучшается, различия между группами значимы ($p = 0,045$), на 14-е же сутки в группе ЧМТ + iXe70 отмечается выраженное восстановление неврологического статуса медиана которого составила 9 [8; 10,5] в группе ЧМТ+iXe70% в сравнение с 6 [3; 7] баллами в группе ЧМТ ($p = 0,003$) и 13 [9; 14] в группе ЛО ($p = 0,0002$).

По результатам неврологического осмотра у всех животных, которым моделировалась ЧМТ отмечался значимый неврологический дефицит, который в среднем на 3-и сутки в группах, которым моделировалась ЧМТ составил 2 [1; 5] в группе ЧМТ и 2 [1; 6] балла в группе ЧМТ+iXe35 ($p = 0,6$) (табл. 5). В группе ЛО также отмечался небольшой неврологический дефицит в среднем 11 баллов. На 7-е сут наблюдения в группе ЧМТ+iXe35 отмечается устойчивая положительная динамика, в то время как в группе ЧМТ неврологический дефицит не значительно улучшается, различия между группами значимы ($p = 0,03$), на 14-е же сутки в группе ЧМТ+iXe70 отмечается выраженное восстановление неврологического статуса медиана которого составила 9 [8; 10,5] в группе ЧМТ+iXe70% в сравнение с 6 [3; 7] баллами в группе ЧМТ ($p = 0,003$) и 13 [9; 14] в группе ЛО ($p = 0,0002$).

Ксенон – благородный газ, убедительно показывающий нейропротекторные свойства при концентрациях 0,25 и 0,5 МАК на модели открытой ЧМТ крыс. Предполагается, что патофизиологические механизмы его действия основаны на нескольких ведущих факторах: фосфорилирование фермента GSK-3 β , вариантный антагонизм к NMDA-рецепторам глутамата, ак-

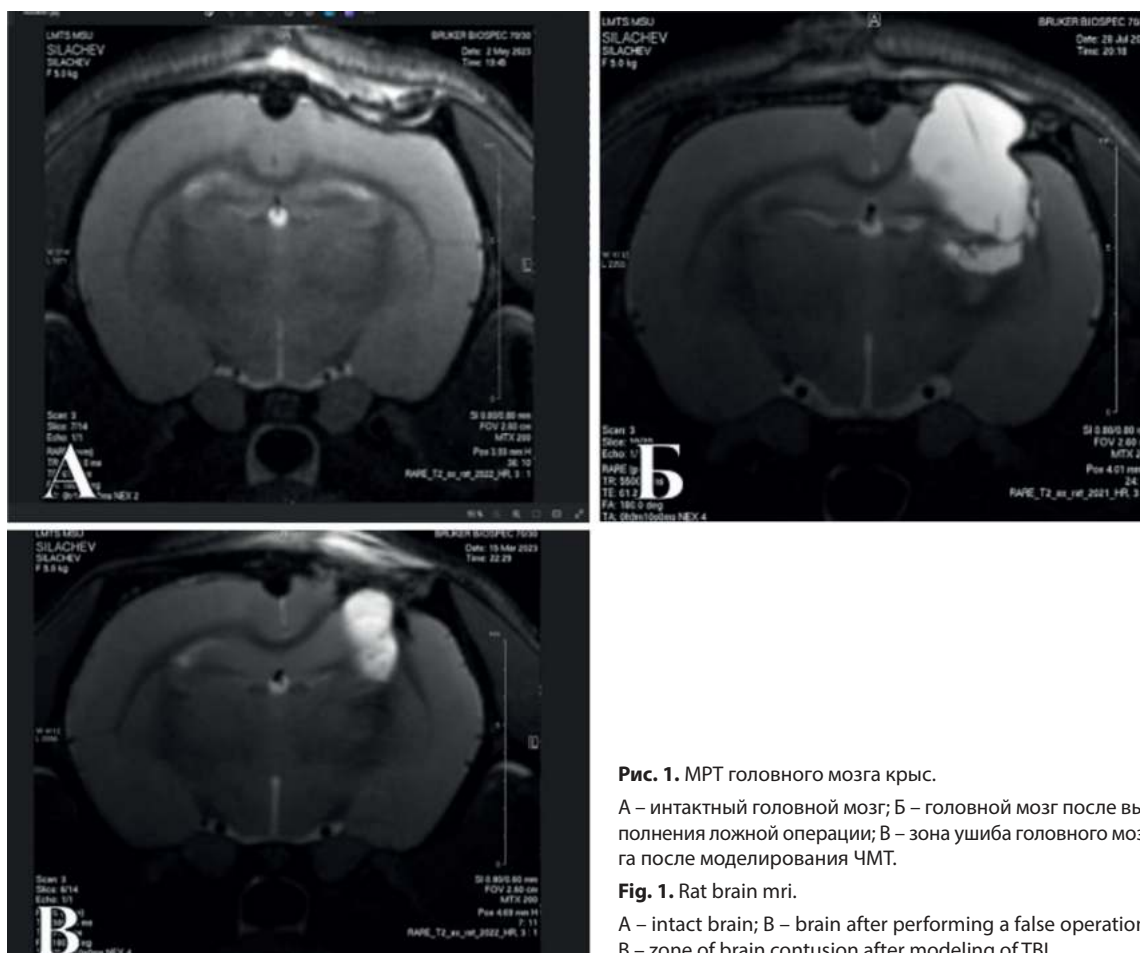


Рис. 1. МРТ головного мозга крыс.

А – интактный головной мозг; Б – головной мозг после выполнения ложной операции; В – зона ушиба головного мозга после моделирования ЧМТ.

Fig. 1. Rat brain mri.

A – intact brain; B – brain after performing a false operation; B – zone of brain contusion after modeling of TBI.

Таблица 1/ Table 1

Объем поражения головного мозга (мм³) по данным морфометрического анализа МР-томографических изображений, объем зоны повреждения на 14-е сут наблюдения

Volume of brain damage (mm³) according to morphometric analysis of MR tomographic images, volume of the damaged area on the 14th day of observation

Группа / Group	Объем повреждения головного мозга мм ³ / Volume of brain damage mm ³	<i>p</i> , значимость относительно ложнооперированных животных и ложнооперированных относительно интактных / <i>p</i> , significance relative to sham-operated animals and sham-operated versus intact animals
Интактные животные (5 крыс) / Intact animals (5 rats)	0	
Ложнооперированные животные (5 крыс) / Sham-operated animals (5 rats)	21,5 [18,4-28,3]	0,00001*
Контрольные животные (ОЧМТ + кислородно-азотная смесь (30 об.% кислород, 70 об.% азот– 5 крыс) / Control animals (open TBI + oxygen-nitrogen mixture (30 vol.% oxygen, 70 vol.% nitrogen – 5 rats)	58,5 [47,7; 68,8]	0,0058*

Примечание. Данные представлены в виде медиан [Q1; Q3], * – *p* < 0,05

Note. data are presented as medians [Q1; Q3], * – *p* < 0,05.

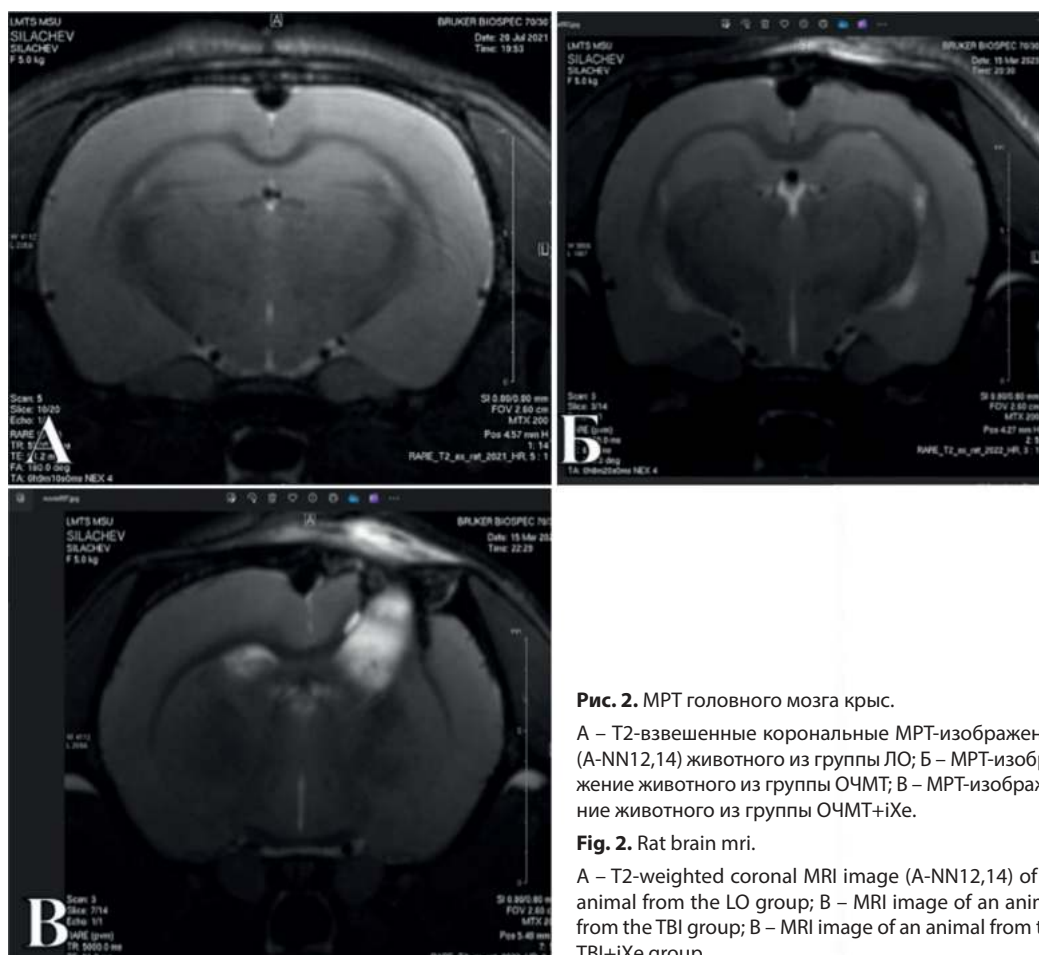


Рис. 2. МРТ головного мозга крыс.

A – T2-взвешенные корональные МРТ-изображение (A-NN12,14) животного из группы ЛО; Б – МРТ-изображение животного из группы ОЧМТ; В – МРТ-изображение животного из группы ОЧМТ+iXe.

Fig. 2. Rat brain mri.

A – T2-weighted coronal MRI image (A-NN12,14) of an animal from the LO group; B – MRI image of an animal from the TBI group; B – MRI image of an animal from the TBI+iXe group.

Таблица 2 / Table 2

Объем поражения головного мозга по данным морфометрического анализа МРТ-томографических изображений, объем зоны повреждения на 14 сут наблюдения. Тест Крускала–Уоллиса с поправкой методом Бенджамини–Кригера–Иекутелли

The volume of brain damage according to morphometric analysis of MRI tomographic images, the volume of the damage zone on the 14th day of observation. Kruskal–Wallis test with Benjamini–Krieger–Iekutelli correction

Группа / Group	Объем повреждения головного мозга мм ³ / Volume of brain damage mm ³	<i>p</i> , значимость относительно контрольной группы и контрольной относительно ложнооперированных животных / <i>p</i> , significance relative to the control group and control versus sham-operated animals
Ложнооперированные животные (5 крыс) / Sham-operated animals (5 rats)	21,5 [18,4-28,3]	0,04*
Контрольные животные (ОЧМТ + кислородно-азотная смесь (30 об.% кислород, 70 об.% азот– 8 крыс) / Control animals (TBI + oxygen-nitrogen mixture (30 vol.% oxygen, 70 vol.% nitrogen – 8 rats)	60,5 [52,5; 69,3]	0,005*
Леченные животные (ОЧМТ + кислородно-ксеноновая смесь (30 об.% кислород, 70 об.% ксенон– 10 крыс) / Treated animals (TBI + oxygen-xenon mixture (30 vol.% oxygen, 70 vol.% xenon – 10 rats)	36,9 [31,5; 40,3]	0,01

Примечание. Данные представлены в виде медиан [Q1; Q3], * – *p* < 0,05.

Note. Data are presented as medians [Q1; Q3], * – *p* < 0.05.

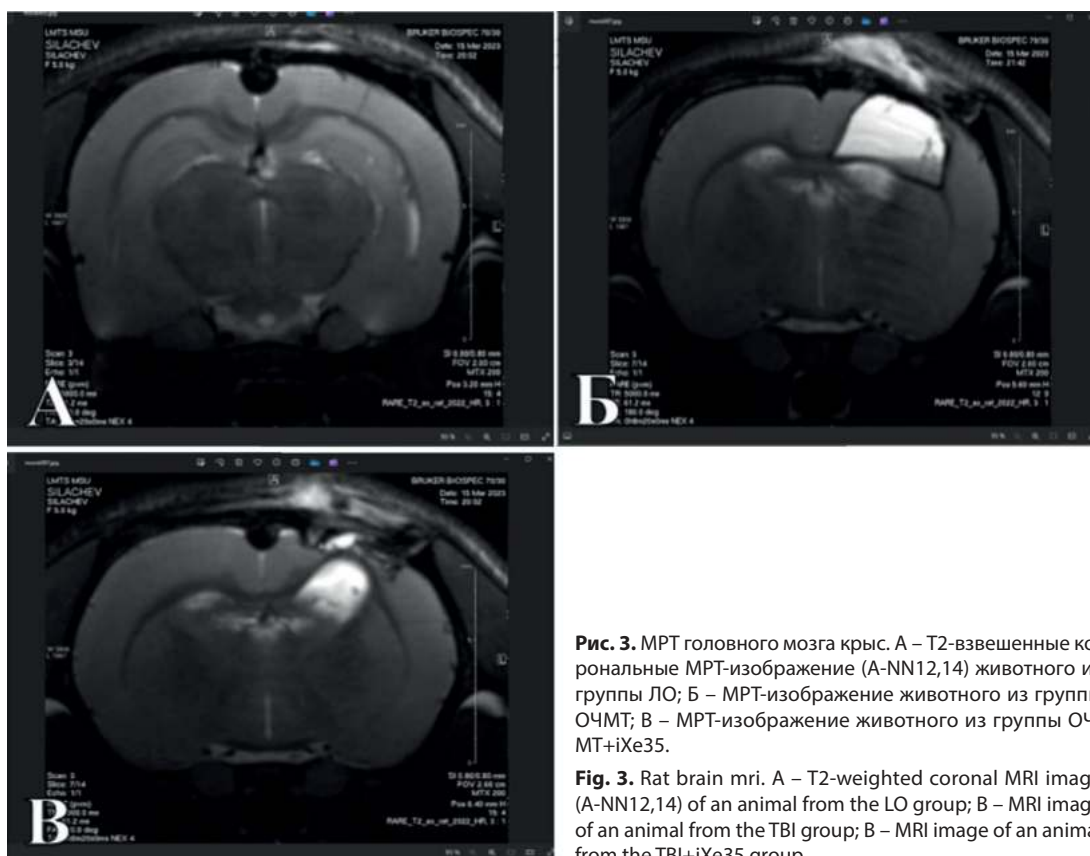


Рис. 3. МРТ головного мозга крыс. А – T2-взвешенные корональные МРТ-изображение (A-NN12,14) животного из группы ЛО; Б – МРТ-изображение животного из группы ОЧМТ; В – МРТ-изображение животного из группы ОЧМТ+iXe35.

Fig. 3. Rat brain mri. A – T2-weighted coronal MRI image (A-NN12,14) of an animal from the LO group; B – MRI image of an animal from the TBI group; В – MRI image of an animal from the TBI+iXe35 group.

Таблица 3/ Table 3

Объем поражения головного мозга по данным морфометрического анализа МРТ-томографических изображений, объем зоны повреждения на 14 сут наблюдения. Тест Крускала–Уоллиса с поправкой методом Бенджамини–Кригера–Иекутелли

Volume of brain damage according to morphometric analysis of MRI tomographic images, volume of the damage zone on the 14th day of observation. Kruskal–Wallis test with Benjamini–Krieger–Iekutelli correction

Группа / Group	Объем повреждения головного мозга мм ³ / Volume of brain damage mm ³	<i>p</i> , значимость относительно контрольной группы и контрольной относительно ложнооперированных животных / <i>p</i> , significance relative to the control group and control versus sham-operated animals
Ложнооперированные животные (5 крыс) / Sham-operated animals (5 rats)	21,5 [18,4-28,3]	0,02*
Контрольные животные (ОЧМТ + кислородно-азотная смесь (30 об.% кислород, 70 об.% азот– 8 крыс) / Control animals (TBI + oxygen-nitrogen mixture (30 vol.% oxygen, 70 vol.% nitrogen – 8 rats)	57,4 [50,5; 63,3]	0,001*
Леченые животные (ОЧМТ + кислородно-ксеноновая смесь (30 об.% кислород, 35 об.% ксенон, 35 об.% азот– 9 крыс) / Treated animals (TBI + oxygen-xenon mixture (30 vol.% oxygen, 35 vol.% xenon, 35 vol.% nitrogen – 9 rats)	40,5 [37,5; 44,0]	0,03*

Примечание. Данные представлены в виде медиан [Q1; Q3], * – *p* < 0,05.

Note. data are presented as medians [Q1; Q3], * – *p* < 0.05.

тивация калиевых каналов нейрональной мембраны и депрессия нейровоспаления [12–15].

Заключение

Ингаляция ксенона в концентрации 0,25 МАК при экспозиции 60 мин после моделирования открытой

ЧМТ у крыс значимо уменьшает объем поражения головного мозга на 14-е сут посттравматического периода. Данная концентрация уменьшает неврологический дефицит по данным теста «Постановки конечности на опору» на 7- и 14-е сут. Нами показано, что увеличение концентрации ксенона в газовой смеси до 0,5 МАК,

Таблица 4/ Table 4

Неврологический дефицит при 14-дневном наблюдении с применением теста «Постановка конечности на опору (ПКО)», тест Краске-ла-Уоллиса с поправкой методом Бенджамини-Кригера-Иекутелли

Neurological deficit at 14-day follow-up using the Limb Support Test (LST), Kruskal-Wallis test adjusted by the Benjamini-Krieger-Iekutelli method

Сутки наблюдения / 24 hours of observation	Группы / Groups	Неврологический дефицит (баллы) / Neurological deficit (scores)	p, значимость относительно контрольных животных, для контрольных относительно ложнооперированных животных / p, significance relative to control animals, for control relative to sham-operated animals
3 сутки / 3 days	Ложнооперированные животные, n = 5 / Sham-operated animals, n = 5	11 [10,5; 12]	0,013*
	Контрольные животные (ЧМТ + кислород 30%, азот 70%), n = 8	2 [1; 5]	0,0612
	Леченые животные (ЧМТ + кислородно-ксеноновая смесь (30 об.% кислород, 70 об.% ксенон), n = 10 / Control animals (TBI + oxygen 30%, nitrogen 70%), n = 8 Treated animals (TBI + oxygen-xenon mixture (30 vol.% oxygen, 70 vol.% xenon), n = 10	3 [1; 7]	0,4006
7 сутки / 7 days	Ложнооперированные животные, n = 5 / Sham-operated animals, n = 5	12 [9, 25; 13;3]	0,01*
	Контрольные животные (ЧМТ + кислород 30%, азот 70%), n = 8 / Control animals (TBI + oxygen 30%, nitrogen 70%), n = 8	4 [2; 5]	0,008*
	Леченые животные (ЧМТ + кислородно-ксеноновая смесь (30 об.% кислород, 70 об.% ксенон), n = 10 / Treated animals (TBI + oxygen-xenon mixture (30 vol.% oxygen, 70 vol.% xenon), n = 10	6 [2,5; 8,0]	0,045*
14 сутки / 14 days	Ложнооперированные животные, n = 5 / Sham-operated animals, n = 5	13 [9; 14]	0,0002*
	Контрольные животные (ЧМТ + кислород 30%, азот 70%), n = 8 / Control animals (TBI + oxygen 30%, nitrogen 70%), n = 8	6 [3; 7]	0,020*
	Леченые животные (ЧМТ + кислородно-ксеноновая смесь (30 об.% кислород, 70 об.% ксенон), n = 10 / Treated animals (TBI + oxygen-xenon mixture (30 vol.% oxygen, 70 vol.% xenon), n = 10	9 [8; 10,5]	0,003*

Примечание. Данные представлены в виде медиан [Q1; Q3], * – p < 0,05.

Note. Data are presented as medians [Q1; Q3], * – p < 0.05.

Неврологический дефицит при 14 дневном наблюдении с применением теста «Постановка конечности на опору (ПКО)», тест Краскела–Уоллиса с поправкой методом Бенджамини–Кригера–Иекутелли

Neurological deficit at 14-day follow-up using the Limb-placing test (LPT), Kruskal-Wallis test adjusted by the Benjamini-Krieger-Iekutelli method

Сутки наблюдения / 24 hours of observation	Группы / Groups	Неврологический дефицит (баллы) / Neurological deficit (scores)	<i>p</i> , значимость относительно контрольных животных, для контрольных относительно ложнооперированных животных / <i>p</i> , significance relative to control animals, for control relative to sham-operated animals
3 сутки / 3 days	Ложнооперированные животные, <i>n</i> = 5 / Sham-operated animals, <i>n</i> = 5	11 [10,5; 12]	0,01*
	Контрольные животные (ЧМТ + кислород 30%, азот 70%), <i>n</i> = 8 / Control animals (TBI + oxygen 30%, nitrogen 70%), <i>n</i> = 8	2 [1; 5]	0,0612
	Леченые животные (ЧМТ + 35% ксенон, 30% кислород, 35% азот), <i>n</i> = 9 / Treated animals (TBI + 35% xenon, 30% oxygen, 35% nitrogen), <i>n</i> = 9	2 (1; 6)	0,6
7 сутки / 7 days	Ложнооперированные животные, <i>n</i> = 5 / Sham-operated animals, <i>n</i> = 5	12 [9; 25; 13; 3]	0,0163*
	Контрольные животные (ЧМТ + кислород 30%, азот 70%), <i>n</i> = 8 / Control animals (TBI + oxygen 30%, nitrogen 70%), <i>n</i> = 8	4 [2; 5]	0,0008*
	Леченые животные (ЧМТ + 35% ксенон, 30% кислород, 35% азот), <i>n</i> = 9 / Treated animals (TBI + 35% xenon, 30% oxygen, 35% nitrogen), <i>n</i> = 9	6,5 [4,5; 8,5]	0,03*
14 сутки / 14 days	Ложнооперированные животные, <i>n</i> = 5 / Sham-operated animals, <i>n</i> = 5	13 [9; 14]	0,0002*
	Контрольные животные (ЧМТ + кислород 30%, азот 70%), <i>n</i> = 8 / Control animals (TBI + oxygen 30%, nitrogen 70%), <i>n</i> = 8	6 [3; 7]	0,2090
	Леченые животные (ЧМТ + 35% ксенон, 30% кислород, 35% азот), <i>n</i> = 9 / Treated animals (TBI + 35% xenon, 30% oxygen, 35% nitrogen), <i>n</i> = 9	10 [9; 11]	0,0025*

Примечание. Данные представлены в виде медиан [Q1; Q3], * – *p* < 0,05.

Note. Data are presented as medians [Q1; Q3], * – *p* < 0,05.

не усиливает его нейропротекторные свойства на головной мозг крыс.

Мы предполагаем, что в клинической практике нейропротективный эффект ксенона при ЧМТ может быть полезен в субанестетических концентрациях (0,25–0,5 МАК). Это позволит не только избежать критических инцидентов в отделениях реанимации, в частности угнетения сознания у пациентов с исходно тяжелой церебральной недостаточностью, но и добиться положительного эффекта при минимальных финансовых затратах, учитывая стоимость ксенона.

Таким образом, выполненное исследование свидетельствует о высокой эффективности терапии ксеноном, как при концентрации 0,25 МАК, так и при 0,5 МАК на модели открытой ЧМТ крыс и перспективности ее использования для уменьшения объема поражения головного мозга и коррекции неврологических нарушений. Мы надеемся, что дальнейшее экспериментальное изучение ксенона, как препарата, обладающего характерными нейропротекторными свойствами, позволит улучшить результаты лечения черепно-мозговой травмы в клинической практике.

Литература

(п.п. 2–12; 14 см. References)

1. Пирадов М.А., Черникова Л.А., Супонева Н.А. Пластичность мозга и современные технологии нейрореабилитации. *Вестник Российской академии наук*. 2018; 88(4): 299–312.
13. 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/10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-5>
15. Рылова А.В., Лубнин А.Ю., Салова Е.М. Динамика ВЧД во время ксенонной анестезии у нейрохирургических больных без внутричерепной гипертензии. *Анестезиол. и реаниматол.* 2010; 2: 36–9.

References

1. Piradov M.A., Chernikova L.A., Suponeva N.A. Brain plasticity and modern technologies of neurorehabilitation. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2018; 88(4): 299–312. (In Russian).
2. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and pre-clinical studies. *Exp Neurol*. 2021; 335: 113518. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113518
3. Ren M., Senatorov V.V., Chen R.W., Chuang D.M. Postsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurologic recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100(10): 6210–5. doi: 10.1073/pnas.0937423100
4. Maas A. Traumatic brain injury: Changing concepts and approaches. *Chin J Traumatol*. 2016; 19(1): 3–6. doi: 10.1016/j.cjtee.2016.01.001
5. Campos-Pires R., Armstrong S., Sebastiani A., Luh C., Gruss M., Radyushkin K., et al. Xenon improves neurologic outcome and reduces secondary injury following trauma in an in vivo model of traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2015; 43(1): 149–58. doi: 10.1097/CCM.0000000000000624
6. Campos-Pires R., Hirnet T., Valeo F., Ong B.E., Radyushkin K., Aldhoun J., et al. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival

- after traumatic brain injury in mice. *Br. J. Anaesth*. 2019; 123(1): 60–73. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.032
7. 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. doi: 10.1186/s13054-020-03373-9
8. Liu L., Xu Y., Tang P. Mechanistic insights into xenon inhibition of NMDA receptors from MD simulations. *J. Phys. Chem. B*. 2010; 114(27): 9010–6. doi: 10.1021/jp101687j
9. Feeney D.M., Boyeson M.G., Linn R.T., Murray H.M., Dail W.G. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain research*. 1981; 211(1): 67–77. doi: 10.1016/0006-8993(81)90067-6
10. De Ryck M. Photochemical stroke model: flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke*. 1989; 20(10): 1383–90. doi: 10.1161/01.str.20.10.1383. PMID: 2799870
11. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S., Härkönen A., Haapalinna A., Sivenius J. Behavioral effects of the α 2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2000; 400: 211–9.
12. 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. PMID: 14742687
13. Kuzovlev A.N., Shpichko A.I., Ryzhkov I.A., Grebenchikov O.A., et al. Effect of xenon on phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β and antioxidant enzymes in the rat brain. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. 2020; 9(4): 564–72. (In Russian). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-5>
14. 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>
15. Rylova A.V., Lubnin A.Ju., Salova E.M. Dynamics of ICP during xenon anesthesia in neurosurgical patients without intracranial hypertension. *Anesteziol. i reanimatol.* 2010; 2: 36–9. (In Russian).

Сведения об авторах:

Бедя Евгений Евгеньевич, аспирант каф. анестезиологии-реаниматологии ФНКЦ ПР, e-mail: beda.evgeniy@mail.ru;

Габитов Михаил Валерьевич, канд. мед. наук, «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД России, e-mail: gabitovmv@gmail.com;

Гребенчиков Олег Александрович, доктор мед. наук, зав. лаб. органопротекции при критических состояниях ФНКЦ ПР, e-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru