Научная статья
https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-2-250-258

BY 4.0

Эффекты ксенона в отношении маркеров нейровоспаления. Проспективное пилотное исследование

А.И. Шпичко[1, 2], Р.А. Черпаков[1, 3] ✉, А.К. Шабанов[1, 3], А.К. Евсеев[3], И.В. Горончаровская[3], О.А. Гребенчиков[1, 4]

Лаборатория органопротекции при критических состояниях
[1] ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского
Российская Федерация, 107031, Москва, ул. Петровка д. 25, стр. 2
[2] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[3] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3
[4] ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Российская Федерация, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

✉ **Контактная информация:** Черпаков Ростислав Александрович, научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР. Email: zealot333@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ведущая роль нейровоспаления как виновника длительного нарушения сознания у пациентов после травм центральной нервной системы вынуждает искать новые эффективные стратегии разрешения данного патологического процесса. Эффекты ксенона, позволяющие снизить интенсивность воспалительной реакции за счет воздействия на несколько звеньев, потенциально способны оказать благотворное влияние на данную категорию пациентов. В рамках лабораторной диагностики мы оценили влияние получасовых ежедневных ингаляций 30% воздушной смеси с 30% содержанием ксенона в течение 7 дней на уровень маркеров нейронального повреждения и регенерации нервной ткани.

ЦЕЛЬ

Изучить влияние ингаляции воздушно-ксеноновой смеси на динамику маркеров нейровоспаления и восстановления нервной ткани у пациентов после черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование влияния ингаляционной седации ксеноном на уровень сознания и спастической активности у пациентов с посткоматозными длительными нарушениями сознания. Пациенты были рандомизированы на 2 равные по числу участников группы. В группе I (сравнения, *n*=15) — помимо стандартного лечения после ЧМТ, каждому включенному в исследование пациенту были проведены 7 сеансов ингаляций воздушной смеси с содержанием кислорода не менее 30 об% в течение 30 минут. Группе II (исследования, *n*=15) — помимо стандартного лечения каждому включенному в исследование пациенту проводилась получасовая ингаляция воздушно-ксеноновой газовой смесью (с содержанием ксенона 30 об% и кислорода 30 об%) на протяжении 7 дней 1 раз в сутки. Оценка уровней интерлейкина-6, α-1 кислого гликопротеина (*AGP*), белка *S*100 *b* и нейротрофического фактора мозга производилась до начала первой процедуры и далее 1 раз в сутки на протяжении 6 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В конечную оценку вошли 12 пациентов из группы сравнения и 12 пациентов из исследовательской группы. Наибольшая разница в концентрации интерлейкина-6 между группами сравнения и ксенона отмечалась на 5-е сутки — 12,31 (10,21; 15,43) против 7,93 (3,61; 9,27) пг/мл соответственно, однако полученные данные обладали только тенденцией к статистической значимости (*p*=0,07). При оценке уровня *AGP* максимальная разница отмечалась на 4-е сутки. В группе сравнения уровень *AGP* составлял 0,81 (0,74; 0,92) пг/мл против 0,614 (0,4; 0,79) в группе ксенона. Данные также демонстрировали только тенденцию к статистической значимости (*p*=0,09). Наиболее высокий уровень нейротрофического фактора мозга в группе ксенона отмечался на 3-и сутки — 0,1271 (0,046; 0,2695) пг/мл, что было статистически значимо выше уровня в группе сравнения — 0,062 (0,036; 0,121) пг/мл (*p*=0,04). Концентрация белка *S*100 *b* на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах на превышала 0,005 пг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингаляция ксеноном по предложенной нами методике оказала благотворное влияние на процессы регенерации нервной ткани, однако в отношении нейровоспаления эффекты были не столь выраженными.

Ключевые слова: ксенон, длительное нарушение сознания, нейровоспаление, нейропротекция, реабилитация

© Шпичко А.И., Черпаков Р.А., Шабанов А.К., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Гребенчиков О.А. М., 2023

Ссылка для цитирования Шпичко А.И., Черпаков Р.А., Шабанов А.К., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Гребенчиков О.А. Эффекты ксенона в отношении маркеров нейровоспаления. Проспективное пилотное исследование. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(2):250–258. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-2-250-258

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование Исследование не имеет спонсорской поддержки

ХНС — хроническое нарушение сознания
ЧМТ — черепно-мозговая травма
AGP — α-1 кислый гликопротеин
IL-6 — интерлейкин-6

ВВЕДЕНИЕ

В структуре последствий перенесенной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) немаловажное место занимает такое осложнение, как хроническое нарушение сознания (ХНС). ХНС представляют собой состояния, развивающиеся после тяжелого повреждения головного мозга травматического и нетравматического генеза и характеризующиеся восстановлением бодрствования после комы, которое не сопровождается восстановлением сознания [1, 2]. Данные по распространенности вегетативного состояния в разных странах по результатам одних исследований составляют от 0,6 до 10%, в среднем 7% [3], по данным других источников — 2,7% [4]. Безусловно, данная проблема не столь очевидна, как высокая летальность при травмах головы [5, 6], однако является одной из ведущих причин стойкой инвалидизации и высокой стоимости лечения и реабилитации данной категории пациентов [7]. Даже при положительном ответе на терапию, применяемую в рамках существующих стандартов [8, 9], существует достаточно высокий шанс стойкой инвалидизации и, как следствие, растущих социально-экономических потерь. В своей работе А.А. Белкин и соавт. максимально подробно осветили современное состояние проблемы длительного нарушения сознания, однако если описанные в статье принципы диагностики в полной мере соответствуют современному пониманию проблемы, то в отношении лечения авторы, как и во всех ранее выполненных работах, придерживаются стратегии, направленной на реабилитацию и уход [10]. Данная тактика полностью оправдана ввиду отсутствия на сегодняшний день препарата с доказанной нейропротекторной активностью [11, 12]. Отчасти приблизиться к решению этой проблемы помогло более полное понимание процессов, лежащих в основе длительного нарушения сознания (рис. 1). Основная роль в сохраняющемся неврологическом дефиците принадлежит нейровоспалению [13, 14], развитие которого препятствует в том числе восстановлению сознания, а также способствует развитию ряда осложнений — от когнитивных нарушений до болезни Паркинсона и Альцгеймера [15]. При рассмотрении механизмов вторичных повреждений в результате ЧМТ видно, что ведущая роль отводится как эксайтотоксичности (с поражением *NMDA*-рецепторов), так и образованию активных форм кислорода, оксида азота и нарушению кальциевого обмена [16, 17].

Из известных препаратов, способных если не предотвратить, то отчасти затормозить развитие данных процессов, можно выделить ксенон [19, 20]. Представляя собой инертный газ, он интактен по отношению к системе гомеостаза организма, не подвергаясь метаболизму и выводясь из организма в неизмененном виде. Его нейропротекторные свойства были показаны как на модели остро возникших состояний (ишемический инсульт, остановка кровообращения) [21, 22], так и в случае длительно текущего воспаления [23, 24], что и послужило основанием для оценки его эффектов при длительном нарушении сознания. Учитывая сроки протекания патологических процессов, а также флюктуирующий уровень сознания, при оценке динамики состояния у данной категории пациентов важно ориентироваться не только на клинические, но и на биохимические показатели. Для оценки выраженности повреждения нервной ткани и интенсивности нейровоспаления нами были выбраны два наиболее широко применяемых маркера — интерлейкин-6 (*IL*-6) [25, 26] и α-1 кислый гликопротеин (*AGP*) [27]. IL-6, несмотря на его дихотомические эффекты в отношении нервной ткани, является достаточно широко используемым биомаркером воспаления, однако многие исследователи отмечают увеличение его уровня у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями, сопровождающимися нейровоспалением — болезнью Альцгеймера и рассеянным склерозом [28]. *AGP* как маркер интенсивности воспаления различного генеза применяется при достаточно широком спектре патологий. Его концентрация повышается в ответ на неблагоприятные воздействия и повреждения в 10–100 раз. Учитывая, что критериями исключения являлось отсутствие инфекционных воспалительных процессов, высокая концентрация *AGP* интерпретировалась как сохраняющееся нейровоспаление низкой степени интенсивности [29]. Белок *S*100 *b* при всей его информативности в фазу острого воспаления все же не обладал достаточной чувствительностью и специфичностью в рамках исследуемой патологии, однако имеющиеся данные о его высоком уровне в случае нейродегенеративных процессов стали причиной его оценки параллельно с остальными маркерами [30, 31]. Помимо оценки уровня повреждения и интенсивности протекания нейровоспалительных процессов было важно оценить и влияние ксенона на процессы нейрогенеза головного мозга, для оценки которого был выбран уровень нейротрофического фактора мозга (*brain-derived neurotrophic factor — BDNF*) [32, 33].

Цель: изучить влияние ингаляции воздушно-ксеноновой смеси на возможные пути нейровоспаления и маркер восстановления нервной ткани у пациентов после ЧМТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было приведено проспективное рандомизированное клиническое исследование влияния ингаляционной седации ксеноном на динамику биохимических

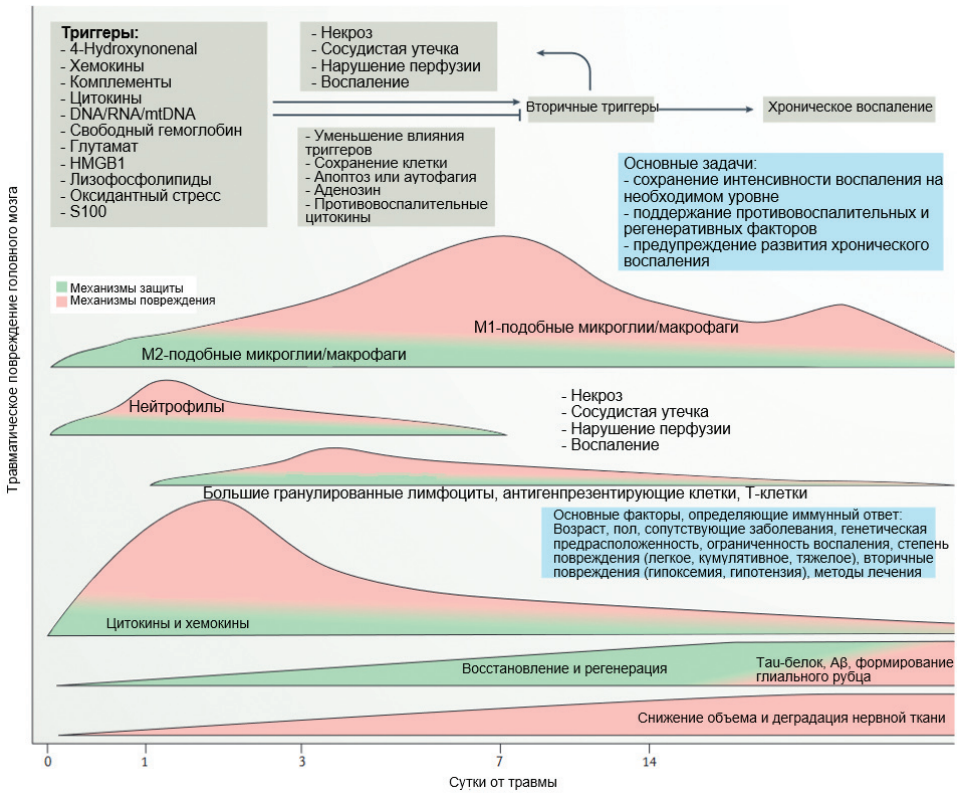

Рис. 1. Нейровоспаление после черепно-мозговой травмы. Первичное механическое повреждение центральной нервной системы может привести к разрушению клеточных мембран, нарушению целостности сосудов и повреждению гематоэнцефалического барьера, что сопровождается вторичными реакциями: ионным дисбалансом, высвобождением активных аминокислот, перегрузкой кальцием и митохондриальной дисфункцией, в результате чего происходит гибель клеток. Первичное и вторичное повреждения приводят к высвобождению связанных с повреждением молекулярных структур цитокинов, хемокинов, а также активации микроглии, астроцитов и привлечению циркулирующих иммунных клеток [18]

Fig. 1. Neuroinflammation after traumatic brain injury. Primary mechanical damage to the central nervous system can lead to the destruction of cell membranes, breaches in a blood vessels, and blood-brain barrier breakdown; which is accompanied by secondary reactions: ionic imbalance, release of active amino acids, calcium overload and mitochondrial dysfunction resulting in cell death. Primary and secondary injuries lead to the release of damage-associated molecular structures of cytokines and chemokines, as well as the activation of microglia, astrocytes, and the recruitment of circulating immune cells to the site of injury [18]

маркеров нейровоспаления и восстановления нервной ткани у пациентов с посткоматозными длительными нарушениями сознания. Исследование проводилось в рамках действующей темы государственного задания № 075-01414-20-02 «Анестетическая нейропротекция ксеноном и севофлураном при тяжелых повреждениях головного мозга. Клинико-экспериментальное исследование» и получило одобрение локального этического комитета (Протокол заседания этического комитета 4/21/2 от 29.09.21, №427/04.10.2021).

Пациенты были разделены на две равные по числу участников группы (рис. 2). В группе I (сравнения, *n*=15) пациенты получали стандартное лечение в рамках действующих протоколов оказания помощи при длительном нарушении сознания в результате перенесенной ЧМТ. Помимо стандартной терапии, пациентам группы сравнения были проведены 7 сеансов ингаляции воздушно-кислородной смеси с содержанием кислорода не менее 30 об% в течение 30 минут. В группе II (исследования, *n*=15) пациенты также получали стандартное лечение, однако помимо него проводилась ингаляция воздушно-ксеноновой смесью (содержание ксенона — 30 об%, содержание кислорода — 30 об%) в течение 30 минут на протяжении 7 дней 1 раз в сутки. Оценка уровней *IL*-6, *AGP*, белка *S*100 *b* и нейротрофического фактора мозга производилась до начала первой процедуры и далее 1 раз в сутки на протяжении 6 дней.

Набор пациентов в группы проводился согласно критериям включения и исключения.

Критерии включения:

— мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;

— пациенты с тяжелыми повреждениями головного мозга вследствие перенесенной ЧМТ;

— уровень сознания: вегетативное состояние или состояние минимального сознания;

— самостоятельное дыхание;

— информированное согласие больного или его законного представителя на участие в научном исследовании.

Критерии исключения:

— наличие показаний к экстренному хирургическому вмешательству;

— необходимость в инотропной и вазопрессорной поддержке, оцененной по шкале *VIS* более 10 баллов;

— отягощенный аллергологический анамнез;

— лекарственная непереносимость;

— наличие инфекционного процесса любой локализации;

— исследователь может принять решение о досрочном прекращении участия пациента в исследовании в любое время, если этого требует его состояние.

Для исключения предпочтения исследователей набор в группы осуществлялся методом конвертов.

После начала исследования из группы сравнения были исключены 3 пациента — в одном случае потребовалось экстренное хирургическое лечение желудочно-кишечного кровотечения, в 2 случаях — необходимость в искусственной вентиляции легких. Из группы исследования также были исключены 3 пациента: в 2 случаях потребовалась инотропная поддержка, а в одном — шунтирующая операция в связи с нарастанием внутричерепной гипертензии. Возрастной состав и пол пациентов, включенных в исследование, представлен в таблице.

Для проведения процедуры в обеих группах использовали ксеноновый терапевтический контур (КТК-01) (Акела-Н, Россия), укомплектованный газоанализатором кислорода и ксенона, а также дозатор ксенона, позволяющий контролировать как его текущий расход, так и суммарное потребление. Все пациенты, включенные в исследование, находились на самостоятельном дыхании через трахеостомическую трубку. Перед проведением процедуры выполняли санацию трахеостомической трубки пациента, а во время проведения ингаляции раздувалась манжета для дополнительной герметизации дыхательного контура и минимизации потери ксенона.

В группе I ингаляцию кислородно-воздушной смесью осуществляли по следующей методике: после подключения пациента к ксеноновому терапевтическому контуру выполняли пятиминутную денитрогенизацию путем ингаляции 100% кислорода до достижения устойчивой концентрации кислорода в контуре — 95–97 об%. После этого концентрация кислорода снижалась до 30 об%, а клапан выдоха перекрывался, тем самым делая контур полностью закрытым. В течение 30 минут пациент ингалировался кислородно-воздушной смесью с поддержанием постоянной концентрации кислорода 30 об%. Во время процедуры проводили мониторинг электрокардиографии в 3 отведениях с подсчетом частоты сердечных сокращений и артериального давления неинвазивным методом, а также плетизмографию с пульсоксиметрией. По истечении 30 минут терапевтический контур отсоединялся, и процедура завершалась.

В группе II денитрогенизацию выполняли по такой же методике, однако после нее сразу после перекрытия клапана выдоха в контур начиналась подача ксенона со скоростью 0,5–1 л/мин до достижения концентрации 30 об%. Далее указанная концентрация поддерживалась на протяжении 30 минут с мониторингом, аналогичным в группе сравнения. После окончания процедуры в контур начиналась подача кислорода со скоростью 3–5 л/мин, а клапан выдоха открывался. В течение 2–3 минут концентрация ксенона в выдыхаемой смеси доводилась до нулевой, после чего пациент отсоединялся от контура.

Уровень *IL*-6, *AGP*, *S*100 *b* и *BDNF* определятся в венозной крови, набранной из периферической вены.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программы *Statistica* 10 (*StatSoft*, *Inc.*, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями в формате *Me* (*LQ*; *UQ*). Сопоставление исследуемых групп проводили с использованием *U*-критерия Манна–Уитни и критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях $p<0,05$.

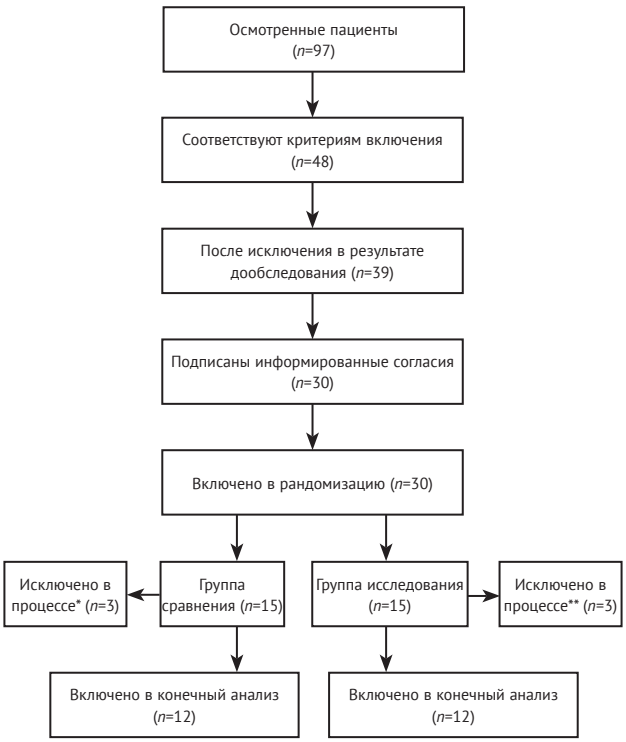

Рис. 2. Блок-схема включения и исключения из исследования.
Примечания: * — в одном случае потребовалось экстренное хирургическое лечение желудочно-кишечного кровотечения, в 2 случаях — необходимость в искусственной вентиляции легких. ** — в 2 случаях потребовалась инотропная поддержка, а в одном —шунтирующая операция в связи с нарастанием внутричерепной гипертензии
Fig. 2. Block diagram of the research's inclusion and exclusion
Notes: * — In one case, emergency surgical treatment of gastrointestinal bleeding was required, in 2 cases — the need for mechanical ventilation. ** — In 2 cases, inotropic support was required, and in one case, bypass surgery was required due to increased intracranial pressure

Таблица
Состав групп сравнения и исследования
Table
Composition of Comparison and Xenon Groups

Группа сравнения, средний возраст 31,4±11,5 года			
Возраст больных	Мужчины	Женщины	Всего
18–30 лет	3	2	5
31–40 лет	1	2	3
41–50 лет	3	1	4
Всего	7	5	12
Группа исследования, средний возраст 32,5±12,5 года			
Возраст больных	Мужчины	Женщины	Всего
18–30 лет	4	1	5
31–40 лет	3	2	5
41–50 лет	2	0	2
Всего	9	3	12

Примечание: группы были сопоставимы по среднему возрасту, коморбидному фону и методам применяемой стандартной терапии
Note: The groups were comparable in terms of mean age, comorbid background, and methods of standard therapy used

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходный уровень *IL*-6 в группе сравнения составлял 13,85 (7,88; 17,43) пг/мл, статистически значимо не отличаясь от его уровня в группе ксенона — 14,34 (6,7; 16,33) пг/мл ($p>0,05$). При оценке динамики данного маркера наибольшая разница была отмечена на 5-е

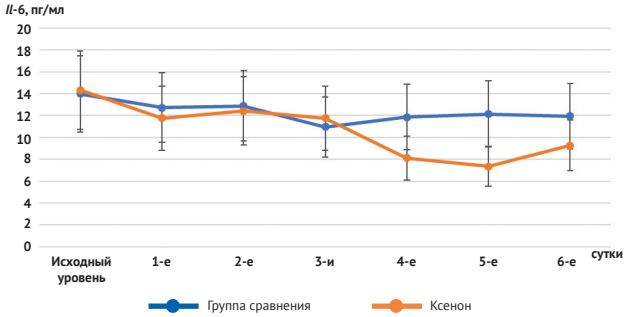

Рис. 3. Динамика уровня интерлейкина-6 (*IL*-6) в крови у пациентов с длительным нарушением сознания.
Примечание: определенная тенденция к статистически значимому снижению уровня *IL*-6 в группе с применением ксенона относительно группы сравнения отмечалась на 5-е сутки (p=0,07). Также к 5-м суткам отмечалась определенная тенденция к статистически значимому снижению уровня *IL*-6 по отношению к исходному (p=0,07)
Fig. 3. Dynamics of the IL-6 level in the blood of patients with prolonged impairment of consciousness
Note: A certain trend towards a statistically significant decrease in the IL-6 level in the Xenon Group as compared to the Comparison Group was noted on the 5th day (p=0.07). Also, by the 5th day, there was a certain trend towards a statistically significant decrease in the IL-6 level as compared to the initial one (p=0.07)

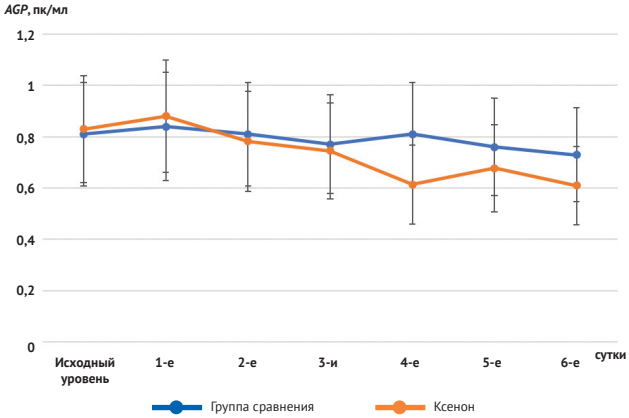

Рис. 4. Динамика уровня α-1 кислого гликопротеина (*AGP*) в крови у пациентов с длительным нарушением сознания.
Примечание: определенная тенденция к статистически значимому снижению уровня *AGP* в группе с применением ксенона относительно группы сравнения отмечалась на 4-е сутки (p=0,09). Также к 4-м суткам отмечалась определенная тенденция к статистически значимому снижению уровня AGP по отношению к исходному (p=0,09)
Fig. 4. Dynamics of the α-1 acid glycoprotein (AGP) level in the blood of patients with prolonged impairment of consciousness
Note: A certain trend towards a statistically significant decrease in the AGP level in the Xenon Group as compared to the Comparison Group was noted on the 4th day (p=0.09). Also, by the 4th day, there was a certain trend towards a statistically significant decrease in the AGP level compared to the initial one (p=0.09)

сутки — 12,13 (8,44; 16,81) пг/мл в группе сравнения против 7,93 (3,61; 9,27) пг/мл в случае применения ксенона (p=0,07) (рис. 3). Уровни в крови *AGP* до начала терапии также статистически значимо не отличались — 0,79 (0,54; 1,15) пг/мл в группе сравнения против 0,83 (0,72; 1,287) пг/мл при применении ксенона (p>0,05). Наибольшая разница отмечалась к 4-м суткам — 0,81 (0,63; 1,04) пг/мл в группе сравнения и 0,614 (0,4; 0,79) пг/мл в группе ксенона (p=0,09) (рис. 4). В отличие от показателей нейровоспаления, динамика *BDNF* была статистически значимой. Исходный уровень нейротрофического фактора в группе сравнения составлял 0,022 (0,018; 0,027) пг/мл, а в группе ксенона — 0,0215 (0,019; 0,05148) пг/мл (p>0,05). Статистически значимая разница отмечалась на 3-и сутки — 0,054 (0,021;0,093) пг/мл в группе сравнения против 0,1271 (0,046; 0,2695) пг/мл в группе ксенона (p=0,04) (рис. 5). Уровень белка *S*100 *b* в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения не превышал 0,005 пг/мл, не являясь статистически значимым и не превышая референтных значений.

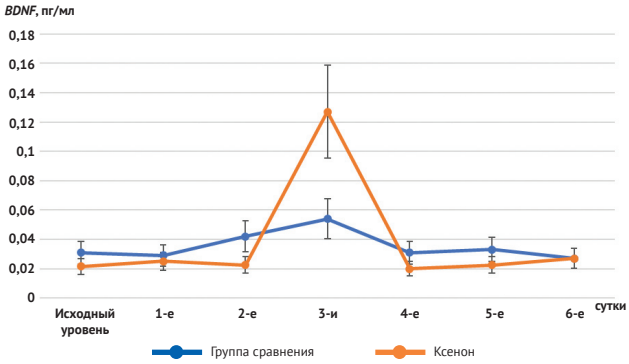

Рис. 5. Динамика уровня *BDNF* в крови у пациентов с длительным нарушением сознания.
Примечание: к 3-м суткам в группе с применением ксенона отмечался практически шестикратный рост уровня *BDNF*, что статистически значимо превышало как его исходный уровень (p=0,035), так и показатели в группе сравнения на 3-и сутки (p=0,04)
Fig. 5. Dynamics of the BDNF level in the blood of patients with prolonged impairment of consciousness
Notes: By the 3rd day in the Xenon Group, there was an almost sixfold increase in the BDNF level, which statistically significantly exceeded both its initial level (p=0.035) and the values in the Comparison Group on the 3rd day (p=0.04)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействия на ключевые факторы нейровоспаления, возможно, станут ключом к решению проблемы длительного нарушения сознания. Современная медицина решила огромное количество задач, связанных с острыми состояниями, однако при оценке состава терапии у пациентов с посттравматическими нарушениями центральной нервной системы ведущая роль до сих пор отводится реабилитации и уходу [10]. Помимо достаточно долгого реабилитационного периода с весьма непредсказуемым результатом, пациенты после перенесенной черепно-мозговой травмы зачастую приобретают стойкую инвалидизацию, что крайне неблагоприятно сказывается как в социальном, так и в экономическом отношении. Отчасти решить эту проблему способно применение ингаляционного анестетика — ксенона, так как он является инертным газом, и его применение ограничено весьма узким спектром противопоказаний, а именно: индивидуальной повышенной чувствительностью к нему, что отмечается крайне редко, и ограничениями технического характера — потребностью в высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси и использованием полуоткрытого или полузакрытого контуров без применения блоков улавливания. Интактность по отношению к системам гомеостаза организма пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, отсутствие эффектов накопления, относительная простота использования, а также быстрое начало и прекращение действия представляют дополнительную ценность

Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2023;12(2):250–258. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-2-250-258

данного препарата. В своей работе мы постарались оценить влияние ксенона на процессы нейрогенеза путем оценки динамики маркеров нейровоспаления и регенерации нервной ткани. Определенная тенденция к снижению уровней интерлейкина-6 и α-1 кислого гликопротеина в крови может говорить о том, что применяемая нами схема способна воздействовать на процессы хронического воспаления, однако методика введения ксенона (концентрация, экспозиция, частота или продолжительность) нуждается в коррекции для достижения лучшего результата. Также положительное влияние на уровень *BDNF* позволяет предположить «запуск» процессов восстановления нервной ткани, что на данном этапе может способствовать улучшению у пациентов реабилитационного потенциала и снижению выраженности неврологического дефицита в перспективе. Сохранение содержания *S*100 *b* на уровне референтных значений на всем протяжении терапии, включая его определение до начала ингаляции, ставит под сомнение значимость оценки его уровня для суждения об эффективности проводимой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Ингаляции кислородно-ксеноновой газовой смесью на протяжении 7 дней не оказали статистически значимого влияния на показатели нейровоспаления (интерлейкина-6, α-1 кислого гликопротеина), однако у данной категории пациентов отмечалась определенная тенденция к снижению уровня в крови данных показателей (p=0,07 в случае интерлейкина-6 и p=0,09 в случае α-1 кислого гликопротеина).

2. Ингаляции кислородно-ксеноновой газовой смесью на протяжении 7 дней привели к статистически значимому увеличению концентрации *BDNF* в крови по отношению к группе сравнения (p=0,04).

3. Определение динамики белка *S*100 *b* не несет прогностической значимости при описанной схеме применения ксенона у данной категории пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев Н.Н., Щёголев А.В., Белкин А.А. и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):5–16. https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1
2. Royal College of Physicians. Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: national clinical guidelines. Available at: https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/prolonged-disorders-consciousness-following-sudden-onset-brain-injury-national-clinical-guidelines [Accessed April 25, 2023].
3. Zou W, Wang X, Zhang R, Abdelrahim MEA, Zhao Z. Prevalence of persistent vegetative state compared to recovery, disability, and death in subjects with severe traumatic brain injury: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):e13835. PMID: 33187025 https://doi.org/10.1111/ijcp.13835
4. Tang Q, Lei J, Gao G, Feng J, Mao Q, Jiang J. Prevalence of persistent vegetative state in patients with severe traumatic brain injury and its trend during the past four decades: A meta-analysis. *NeuroRehabilitation*. 2017;40(1):23–31. PMID: 27814303 https://doi.org/10.3233/NRE-161387
5. Фраерман А.П., Сыркина Н.В., Железин О.В. Сочетанная черепно-мозговая травма. Сообщение 1. Особенности клинического течения острого периода. *Современные технологии в медицине*. 2010;(3):113–118.
6. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Летальность у пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой. *Нейрохирургия*. 2010;(1):31–39.
7. Giacino JT, Sherer M, Christoforou A, Maurer-Karattup P, Hammond FM, Long D, et al. Behavioral Recovery and Early Decision Making in Patients with Prolonged Disturbance in Consciousness after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2020;37(2):357–365. PMID: 31502498 https://doi.org/10.1089/neu.2019.6429
8. Seel RT, Douglas J, Dennison AC, Heaner S, Farris K, Rogers C. Specialized early treatment for persons with disorders of consciousness: Program components and outcomes. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(10):1908–1923. PMID: 23732166 https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.11.052
9. Klingshirn H, Grill E, Bender A, Strobl R, Mittrach R, Braitmayer K, et al. Quality of evidence of rehabilitation interventions in longterm car e for people with severe disorders of consciousness after brain injury: A systematic review. *J Rehabil Med*. 2015;47(7):577–585. PMID: 26122074 https://doi.org/10.2340/16501977-1983
10. Белкин А.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Зайцев О.С., Замполини М., Иванова Н.Е. и др. Продленное нарушение сознания — новое понятие в оценке нарушений сознания у пациентов ОРИТ. Междисциплинарный консенсус. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;(2):7–16. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-2-7-16
11. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021;335:113518. PMID: 33144066 https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113518
12. Острова И.В., Гребенчиков О.А., Голубева Н.В. Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс. *Общая реаниматология*. 2019;15(3):73–82. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-73-82
13. Necula D, Cho FS, He A, Paz JT. Secondary thalamic neuroinflammation after focal cortical stroke and traumatic injury mirrors corticothalamic functional connectivity. *J Comp Neurol*. 2022;530(7):998–1019. PMID: 34633669 https://doi.org/10.1002/cne.25259
14. Zheng X, Mi T, Wang R, Zhang Z, Li W, Zhao J, et al. Progranulin deficiency promotes persistent neuroinflammation and causes regional pathology in the hippocampus following traumatic brain injury. *Glia*. 2022;70(7):1317–1336. PMID: 35362178 https://doi.org/10.1002/glia.24175 Epub ahead of print
15. Brett BL, Gardner RC, Godbout J, Dams-O'Connor K, Keene CD. Traumatic Brain Injury and Risk of Neurodegenerative Disorder. *Biol Psychiatry*. 2022;91(5):498–507. PMID: 34364650 https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.025
16. Quintard H, Patet C, Suys T, Marques-Vidal P, Oddo M. Normobaric Hyperoxia is Associated with Increased Cerebral Excitotoxicity After Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2015;22(2):243–250. PMID: 25168744 https://doi.org/10.1007/s12028-014-0062-0
17. Abdul-Muneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of Oxidative Stress and Neurovascular Inflammation in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2015;51(3):966–979. PMID: 24865512 https://doi.org/10.1007/s12035-014-8752-3
18. Simon DW, McGeachy MJ., Bayır H, Clark RSB, Loane DJ, Kochanek PM. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(3):171–191. PMID: 28186177 https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.13
19. Zhang M, Cui Y, Cheng Y, Wang Q, Sun H. The neuroprotective effect and possible therapeutic application of xenon in neurological diseases. *J Neurosci Res*. 2021;99(12):3274–3283. PMID: 34716615 https://doi.org/10.1002/jnr.24958
20. Blatteau JE, David HN, Vallée N, Meckler C, Demaistre S, Lambrechts K, et al. Xenon Blocks Neuronal Injury Associated with Decompression. *Sci Rep*. 2015;5:15093. PMID: 26469983 https://doi.org/10.1038/srep15093
21. Zhao CS, Li H, Wang Z, Chen G. Potential application value of xenon in stroke treatment. *Med Gas Res*. 2018;8(3):116–120. PMID: 30319767 https://doi.org/10.4103/2045-9912.241077
22. Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шпичко А.И., Евсеев А.К., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж. 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
23. Lavaur J, Lemaire M, Pype J, Le Nogue D, Hirsch EC, Michel PP. Xenon-mediated neuroprotection in response to sustained, low-level excitotoxic stress. *Cell Death Discov*. 2016;2:16018. PMID: 27551511 https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2016.18
24. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Николаев Л.Л., Шпичко А.И., Братищев И.В., Марченко Л.Ю. и др. Влияние ксенона на провоспалительную активацию и апоптоз нейтрофилов человека в условиях ex vivo. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(3):511–520. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-511-520
25. Fernandes GL, Araujo P, Tufik S, Andersen ML. The role of IL-6 and STAT in sleep and neuroinflammation. *Clin Immunol*. 2017;180:58–59. PMID: 28396237 https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.004
26. Recasens M, Almolda B, Pérez-Clausell J, Campbell IL, González B, Castellano B. Chronic exposure to IL-6 induces a desensitized phenotype of the microglia. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):31. PMID: 33482848 https://doi.org/10.1186/s12974-020-02063-1
27. Jo M, Kim JH, Song GJ, Seo M, Hwang EM, Suk K. Astrocytic Orosomucoid-2 Modulates Microglial Activation and Neuroinflammation. *J Neurosci*. 2017;37(11):2878-2894. PMID: 28193696 https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2534-16.2017

28. Spooren A, Kolmus K, Laureys G, Clinckers R, De Keyser J, Haegeman G, et al. Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Res Rev*. 2011;67(1-2):157–183. PMID: 21238488 https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2011.01.002
29. Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1482(1–2):157–171. PMID: 11058758 https://doi.org/10.1016/s0167-4838(00)00153-9
30. Отман И.Н., Зозуля С.А., Чуканова А.С., Надарейшвили Г.Г., Симонов А.Н., Гусев Е.И. и др. Иммунологические предикторы течения острого периода инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;(8, Вып. 2):39–45. https://doi.org/10.17116/jnevro201911908239
31. Cristóvão JS, Gomes CM. S100 Proteins in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2019;13:463. PMID: 31156365 https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00463 eCollection 2019.
32. Lima Giacobbo B, Doorduin J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3295–3312. PMID: 30117106 https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6
33. Rossetti AC, Paladini MS, Trepci A, Mallien A, Riva MA, Gass P, et al. Differential Neuroinflammatory Response in Male and Female Mice: A Role for BDNF. *Front Mol Neurosci*. 2019;12:166. PMID: 31379496 https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00166

REFERENCES

1. Piradov MA, Suponeva NA, Voznyuk IA, Kondratyev AN, Shchegolev AV, Belkin AA, et al. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020;14(1):5–16. https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1
2. Royal College of Physicians. *Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: national clinical guidelines*. Available at: https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/prolonged-disorders-consciousness-following-sudden-onset-brain-injury-national-clinical-guidelines [Accessed Apr 25, 2023].
3. Zou W, Wang X, Zhang R, Abdelrahim MEA, Zhao Z. Prevalence of persistent vegetative state compared to recovery, disability, and death in subjects with severe traumatic brain injury: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):e13835. PMID: 33187025 https://doi.org/10.1111/ijcp.13835
4. Tang Q, Lei J, Gao G, Feng J, Mao Q, Jiang J. Prevalence of persistent vegetative state in patients with severe traumatic brain injury and its trend during the past four decades: A meta-analysis. *NeuroRehabilitation.* 2017;40(1):23–31. PMID: 27814303 https://doi.org/10.3233/NRE-161387
5. Fraerman AP, Syrkina NV, Zhelezin OV. Combined craniocerebral trauma. Report 1 Peculiarities of the acute period clinical flow. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2010;(3):113–118. (In Russ.)
6. Puras YuV, Talypov AE., Krylov VV. Lethality at Patients With Severe Concomitant Head Injury. *Russian Journal of Neurosurgery.* 2010;(1):31–39. (In Russ.)
7. Giacino JT, Sherer M, Christoforou A, Maurer-Karattup P, Hammond FM, Long D, et al. Behavioral Recovery and Early Decision Making in Patients with Prolonged Disturbance in Consciousness after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2020;37(2):357–365. PMID: 31502498 https://doi.org/10.1089/neu.2019.6429
8. Seel RT, Douglas J, Dennison AC, Heaner S, Farris K, Rogers C. Specialized early treatment for persons with disorders of consciousness: Program components and outcomes. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(10):1908–1923. PMID: 23732166 https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.11.052
9. Klingshirn H, Grill E, Bender A, Strobl R, Mittrach R, Braitmayer K, et al. Quality of evidence of rehabilitation interventions in longterm car e for people with severe disorders of consciousness after brain injury: A systematic review. *J Rehabil Med*. 2015;47(7):577–585. PMID: 26122074 https://doi.org/10.2340/16501977-1983
10. Belkin AA, Suponeva NA, Voznyuk IA, Zaytsev OS, Zampolini M, Ivanova NE, et al. Prolonged Disorder of Consciousness — a New Concept in the Evaluation of Chronical Disorders of Consciousness in ICU Patients. A Multi-Disciplinary Concensus. *Annals of Critical Care*. 2021;(2):7–16. (In Russ.) https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-2-7-16
11. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol.* 2021;335:113518. PMID: 33144066 https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113518
12. Ostrova IV, Grebenchikov OA, Golubeva NV. Neuroprotective Effect of Lithium Chloride in Rat Model of Cardiac Arrest. *General Reanimatology*. 2019;15(3):73–82. (In Russ.) https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-73-82
13. Necula D, Cho FS, He A, Paz JT. Secondary thalamic neuroinflammation after focal cortical stroke and traumatic injury mirrors corticothalamic functional connectivity. *J Comp Neurol*. 2022;530(7):998–1019. PMID: 34633669 https://doi.org/10.1002/cne.25259
14. Zheng X, Mi T, Wang R, Zhang Z, Li W, Zhao J, et al. Progranulin deficiency promotes persistent neuroinflammation and causes regional pathology in the hippocampus following traumatic brain injury. *Glia*. 2022;70(7):1317–1336. PMID: 35362178 https://doi.org/10.1002/glia.24175 Epub ahead of print
15. Brett BL, Gardner RC, Godbout J, Dams-O'Connor K, Keene CD. Traumatic Brain Injury and Risk of Neurodegenerative Disorder. *Biol Psychiatry.* 2022;91(5):498–507. PMID: 34364650 https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.025
16. Quintard H, Patet C, Suys T, Marques-Vidal P, Oddo M. Normobaric Hyperoxia is Associated with Increased Cerebral Excitotoxicity After Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2015;22(2):243–250. PMID: 25168744 https://doi.org/10.1007/s12028-014-0062-0
17. Abdul-Muneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of Oxidative Stress and Neurovascular Inflammation in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2015;51(3):966–979. PMID: 24865512 https://doi.org/10.1007/s12035-014-8752-3
18. Simon DW, McGeachy MJ., Bayır H, Clark RSB, Loane DJ, Kochanek PM. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(3):171–191. PMID: 28186177 https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.13
19. Zhang M, Cui Y, Cheng Y, Wang Q, Sun H. The neuroprotective effect and possible therapeutic application of xenon in neurological diseases. *J Neurosci Res*. 2021;99(12):3274–3283. PMID: 34716615 https://doi.org/10.1002/jnr.24958
20. Blatteau JE, David HN, Vallée N, Meckler C, Demaistre S, Lambrechts K, et al. Xenon Blocks Neuronal Injury Associated with Decompression. *Sci Rep*. 2015;5:15093. PMID: 26469983 https://doi.org/10.1038/srep15093
21. Zhao CS, Li H, Wang Z, Chen G. Potential application value of xenon in stroke treatment. *Med Gas Res*. 2018;8(3):116–120. PMID: 30319767 https://doi.org/10.4103/2045-9912.241077
22. Grebenchikov OA, Molchanov IV, Shpichko AI, Yevseyev AK, Shabanov AK, Khusainov SZ, et al. Neuroprotective Properties of Xenon According to Experimental Studies. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2020;9(1):85–95. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95
23. Lavaur J, Lemaire M, Pype J, Le Nogue D, Hirsch EC, Michel PP. Xenon-mediated neuroprotection in response to sustained, low-level excitotoxic stress. *Cell Death Discov*. 2016;2:16018. PMID: 27551511 https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2016.18
24. Grebenchikov OA, Shabanov AK, Nikolayev LL, Shpichko AI, Bratishchev IV, Marchenko LYu, et al. Effect of Xenon on Proinflammatory Activation and Apoptosis of Human Neutrophils Under Ex Vivo Conditions. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2021;10(3):511–520. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-511-520
25. Fernandes GL, Araujo P, Tufik S, Andersen ML. The role of IL-6 and STAT in sleep and neuroinflammation. *Clin Immunol*. 2017;180:58–59. PMID: 28396237 https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.004
26. Recasens M, Almolda B, Pérez-Clausell J, Campbell IL, González B, Castellano B. Chronic exposure to IL-6 induces a desensitized phenotype of the microglia. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):31. PMID: 33482848 https://doi.org/10.1186/s12974-020-02063-1
27. Jo M, Kim JH, Song GJ, Seo M, Hwang EM, Suk K. Astrocytic Orosomucoid-2 Modulates Microglial Activation and Neuroinflammation. *J Neurosci.* 2017;37(11):2878–2894. PMID: 28193696 https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2534-16.2017
28. Spooren A, Kolmus K, Laureys G, Clinckers R, De Keyser J, Haegeman G, et al. Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Res Rev*. 2011;67(1–2):157–183. PMID: 21238488 https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2011.01.002
29. Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1482(1–2):157–171. PMID: 11058758 https://doi.org/10.1016/s0167-4838(00)00153-9
30. Otman IN, Zozulya SA, Chukanova AS, Nadareyshvili GG, Simonov AN, Gusev EI, et al. Immunological predictors of acute post-stroke period. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(8–2):39–45. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911908239
31. Cristóvão JS, Gomes CM. S100 Proteins in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2019;13:463. PMID: 31156365 https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00463 eCollection 2019.
32. Lima Giacobbo B, Doorduin J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3295–3312. PMID: 30117106 https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6
33. Rossetti AC, Paladini MS, Trepci A, Mallien A, Riva MA, Gass P, et al. Differential Neuroinflammatory Response in Male and Female Mice: A Role for BDNF. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:166. PMID: 31379496 https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00166

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпичко Андрей Иванович	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; https://orcid.org/0000-0002-4652-3259, shpichko.a@yandex.ru; 25%: выполнение клинической части исследования
Черпаков Ростислав Александрович	научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР; младший научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-0514-2177, zealot333@mail.ru; 20%: редактирование первичного материала
Шабанов Аслан Курбанович	доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-3417-2682, aslan_s@mail.ru; 17%: редактирование текста, подготовка текста к печати
Евсеев Анатолий Константинович	доктор химических наук, ведущий научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-0832-3272, anatolevseev@gmail.com; 14%: анализ полученных данных
Горончаровская Ирина Викторовна	кандидат химических наук, старший научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0003-0113-306X, goririna22@gmail.com; 12%: анализ полученных данных
Гребенчиков Олег Александрович	доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР; ведущий научный сотрудник отделения реаниматологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; https://orcid.org/0000-0001-9045-6017, oleg.grebenchikov@yandex.ru; 12%: концепция статьи, редактирование первичного материала, окончательное утверждение текста

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Effects of Xenon on Neuroinflammatory Markers: a Prospective Pilot Study

A.I. Shpichko[1, 2], R.A. Cherpakov[1, 3] ✉, A.K. Shabanov[1, 3], A.K. Evseev[3], I.V. Goroncharovskaya[3], O.A. Grebenchikov[1, 4]

Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions
[1] Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology
25, bldg. 2, Petrovka Str., 107031, Moscow, Russian Federation
[2] Peoples' Friendship University of Russia
6, Miklukho-Maklaya Str., 117198, Moscow, Russian Federation
[3] N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., 129090, Moscow, Russian Federation
[4] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2, Shchepkina Str., 129110, Moscow, Russian Federation

✉ **Contacts:** Rostislav A. Cherpakov, Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation. Email: zealot333@mail.ru

ABSTRACT The leading role of neuroinflammation as the culprit of a long-term impairment of consciousness in patients after injuries to the central nervous system forces us to look for new effective strategies for resolving this pathological process. Xenon reducing the intensity of the inflammatory response due to the impact on several links is potentially able to have a beneficial effect on this category of patients. Using laboratory equipment, we evaluated the effect of half-hour daily inhalations of a 30% air mixture with 30% xenon for 7 days on the level of markers of neuronal damage and regeneration of nervous tissue.

AIM To study the effect of inhalation of an air-xenon mixture on the dynamics of markers of neuroinflammation and restoration of nervous tissue in patients after traumatic brain injury (TBI).

MATERIAL AND METHODS We conducted a prospective randomized clinical trial evaluating the effect of inhaled xenon for sedation on the level of consciousness and spasticity in patients with prolonged post-coma impairment of consciousness. Patients were randomized into 2 equal groups. In Group I (Comparison, n=15) in addition to the standard treatment for TBI, each patient included in the study underwent 7 sessions of inhalation of an air mixture with an oxygen content of at least 30 vol.% for 30 minutes. In Group II (Xenon, n=15) in addition to the standard treatment, each patient included in the study underwent a half-hour inhalation with an air-xenon gas mixture (with a xenon content of 30 vol.% and oxygen — 30 vol.%) for 7 days, 1 time per day. The levels of interleukin-6, α-1 acid glycoprotein (AGP), S100 b protein and brain-derived neurotrophic factor were assessed before the first treatment and then once a day for 6 days.

RESULTS The final evaluation included 12 patients from the Comparison Group and 12 patients from the Xenon Group. The greatest difference in the concentration of interleukin-6 between the Comparison and Xenon Groups was noted on the 5th day - 12.31 (10.21; 15.43) pg/ml vs. 7.93 (3.61; 9.27) pg/ml, respectively; however, the findings only tended to be statistically significant (p=0.07). When assessing the AGP level, the maximum difference was noted on the 4th day. In the Comparison Group, the AGP level was 0.81 (0.74; 0.92) pg/ml versus 0.614 (0.4; 0.79) pg/ml in the Xenon Group. And again, the data showed only a trend towards statistical significance (p=0.09). The highest level of brain-derived neurotrophic factor in the Xenon Group was observed on the 3th day — 0.1271 (0.046; 0.2695) pg/ml, which

was statistically significantly higher than the one in the Comparison Group — 0.062 (0.036; 0.121) pg/ml (p=0.04). The concentration of S100 b protein during the entire observation period in both groups did not exceed 0.005 pg/ml.

CONCLUSION Xenon inhalation according to the method proposed by the authors had a beneficial effect on the processes of neural tissue regeneration, however, with regard to neuroinflammation, its effects were not so pronounced.

Keywords: xenon, prolonged impairment of consciousness, neuroinflammation, neuroprotection, rehabilitation

For citation Shpichko AI, Cherpakov RA, Petrikov SS, Shabanov AK, Evseev AK, Goroncharovskaya IV, Grebenchikov OA. Effects of Xenon on Neuroinflammatory Markers: a Prospective Pilot Study. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(2):250–258. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-2-250-258 (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Andrey I. Shpichko	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation with the Course of Medical Rehabilitation, Peoples' Friendship University of Russia; https://orcid.org/0000-0002-4652-3259, shpichko.a@yandex.ru; 25%, completion of the clinical part of the study
Rostislav A. Cherpakov	Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; Junior Researcher, Department of General Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-0514-2177, zealot333@mail.ru; 20%, editing of original material
Aslan K. Shabanov	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3417-2682, aslan_s@mail.ru; 17%, text editing, preparing text for publication
Anatoly K. Evseev	Doctor of Chemical Sciences, Leading Researcher, Department of General Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-0832-3272, anatolevseev@gmail.com; 14%, data analysis
Irina V. Goroncharovskaya	Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, Department of General Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-0113-306X, goririna22@gmail.com; 12%, data analysis
Oleg A. Grebenchikov	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; Leading Researcher, Department of Intensive Care, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI); https://orcid.org/0000-0001-9045-6017, oleg.grebenchikov@yandex.ru; 12%, concept of the article, editing of primary material, final approval of the text

Received on 27.10.2022
Review completed on 20.03.2023
Accepted on 28.03.2023

Поступила в редакцию 27.10.2022
Рецензирование завершено 20.03.2023
Принята к печати 28.03.2023