

Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований

О.А. Гребенчиков^{1*}, И.В. Молчанов¹, А.И. Шпичко¹, А.К. Евсеев², А.К. Шабанов^{1,2}, Ш.Ж. Хусаинов^{1,2}, С.С. Петриков²

Лаборатория органопротекции при критических состояниях

¹ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»

Российская Федерация, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

* Контактная информация: Гребенчиков Олег Александрович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР. E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Увеличение числа пациентов с тяжелым повреждением мозга различной этиологии определяет необходимость совершенствования технологий нейропротекции. Обзор посвящен современным взглядам на механизмы защиты головного мозга, а также основным процессам, лежащим в основе повреждения нейронов. В статье обсуждаются результаты наиболее важных экспериментальных исследований в этой области с использованием инертного газа ксенона. Авторами проведен анализ ряда работ, освещающих нейропротективные свойства ингаляционного анестетика ксенона в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Показаны основные механизмы гибели нейронов в зависимости от типа повреждения, продемонстрированы точки приложения защитного эффекта ксенона на головной мозг и перспективы дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова:

ксенон, нейропротекция, инсульт, черепно-мозговая травма, субарахноидальное кровоизлияние

Ссылка для цитирования

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>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АТФ — аденозинтрифосфат

САК — субарахноидальное кровоизлияние

ЧМТ — черепно-мозговая травма

tPA — тканевый активатор плазминогена

ВВЕДЕНИЕ

Патологии, связанные с острым нарушением кровообращения органов и последующей их дисфункцией, занимают ведущее место в структуре смертности во всем мире. На первом месте стоят заболевания, связанные с сердечно-сосудистыми нарушениями. Ишемический инсульт занимает 2-е место среди причин смертности, причем в год в Российской Федерации его переносят более 450 000 человек. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет более 25%, а в течение года умирает примерно половина заболевших, что составляет более 200 000 человек [1].

Последствиям инсульта принадлежит первое место среди причин первичной инвалидности [2, 3]. К труду или полноценному выполнению прежних домашних обязанностей возвращаются не более 15% перенесших инсульт, а остальные вследствие инвалидности нуждаются в пожизненной медико-социальной поддержке. Число инвалидов, перенесших инсульт, приближается к 1 000 000. У 25% из них наблюдается выраженная деменция. Вследствие этого резко ухудшается качество жизни не только больного, но и проживающих с ним родных и близких [4]. Важно отметить, что в последнее десятилетие отмечается рост числа инсультов более чем на 25% [5].

Одновременно происходит увеличение числа пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), смертность и инвалидизация от которой, как и при инсульте, крайне высока [6]. Ежегодно в России ЧМТ получают около 600 000 человек. Более 50 000 из них погибают, а еще порядка 240 000 становятся инвалидами [7, 8].

Однако, на сегодняшний день все имеющиеся нейропротекторные препараты, испытанные в мультифокальных клинических исследованиях, недостаточно эффективны [9, 10]. Поэтому разработка новых подходов к лечению тяжелых повреждений головного мозга различной этиологии является одной из важнейших задач медицины критических состояний. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе повреждения нейронов, позволит проводить поиск эффективных терапевтических стратегий и технологий, обеспечивающих их защиту.

Последним требованиям может отвечать ингаляционный анестетик ксенон, который, судя по большому массиву недавних экспериментальных данных, обладает выраженными нейропротекторными свойствами. Нейропротекция — это способность терапии предотвращать гибель нейрональных клеток путем подавления патогенетического каскада, который приводит к их дисфункции и возможной смерти [11].

Ксенон — инертный газ, содержание которого в атмосфере составляет всего 89 миллиардных долей. Спустя полвека после открытия ксенона сэром Уильямом Рамзи и доктором Моррисом Трэверсом в 1838 году Лоуренс доложил о его анестетических свойствах, полученных в доклинических исследованиях на мышцах [12]. Вскоре после этого Каллен и Гросс впервые использовали ксенон в качестве общего анестетика. Они сообщили об успешной анестезии у двух пациентов с использованием дыхательной смеси, содержащей 80% ксенона и 20% кислорода. Одним пациентом был 81-летний мужчина, перенесший орхидэктомия, а другой пациенткой — 38-летняя женщина, у которой была выполнена операция по перевязке маточных труб [13]. За этим последовало сообщение о применении ксенона у 5 пациентов, которым была выполнена герниопластика [14]. Важно отметить, что при обследовании 28 пациентов эта же группа авторов установила, что минимальная альвеолярная концентрация ксенона составляет 71% [15]. Более поздние оценки минимальной альвеолярной концентрации ксенона находятся в диапазоне от 63 до 68% [16, 17]. В течение следующих двух десятилетий использованию ксенона в качестве общего анестетика уделяли достаточно мало внимания.

Важно отметить, что только через 50 лет после первого клинического применения ксенона благодаря трудам отечественных исследователей под руководством профессора Н.Е. Бутова в 2000 году в России было получено разрешение на клиническое использование ксенона в качестве общего анестетика, в то время как в Западной Европе его использование было разрешено для общей анестезии у пациентов 1–2-й групп по шкале ASA только в 2005 году [18].

Разрешение на клиническое применение ксенона во многом стимулировало экспериментальные работы, которые выявили его нейропротективные свойства [19–21].

После того как было обнаружено, что ксенон является ингибитором *NMDA*-рецепторов [22], было показано, что ксенон может защитить нейрональные культуры клеток от повреждений, вызванных *NMDA*, глутаматом, или кислородно-глюкозной депривацией [19].

Повреждение головного мозга вследствие ишемического или геморрагического инсульта, остановки сердца или ЧМТ запускают ряд похожих (но не идентичных) типов патофизиологических реакций.

В основе всех подобных повреждений лежит общий механизм эксайтотоксичности, посредством которого *NMDA*-рецепторы вносят вклад в патогенез нейродегенеративных нарушений.

Механизмы, опосредующие повреждение нейронов, являются многофакторными, причем опосредованная *NMDA*-рецептором эксайтотоксичность является основным фактором.

NMDA-рецептор представляет собой тип проникаемого для катионов ионотропного рецептора, который обеспечивает быструю возбуждающую синаптическую передачу при помощи глутамата — основного возбуждающего нейромедиатора в центральной нервной системе млекопитающих [23, 24]. Физиологическая активность *NMDA*-рецептора необходима для многих важных неврологических функций, включая синаптическую пластичность, формирование памяти, контроль настроения, мотивацию вознаграждений, степень развития мозга и выживания нейронов [23, 25–27]. Однако сверхактивация *NMDA*-рецептора в патологи-

ческих условиях может привести к гибели нейронов в процессе, известном как «эксайтотоксичность» [25, 28, 29].

Эксайтотоксичность возникает, когда нейроны подвергаются воздействию высоких доз глутамата, который вызывает постоянную активацию рецепторов *N*-метил-*d*-аспартата (*NMDA*-рецепторов) и рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазолпропионовой кислоты (*AMPA*-рецепторов), что приводит к избыточному поступлению кальция через кальциевые каналы и создает условия для «смертельного» притока внеклеточного кальция [30–32].

Механизмы, посредством которых чрезмерный приток кальция приводит к апоптозу, сложны и не до конца понятны. Накапливающиеся данные свидетельствуют о нескольких внутриклеточных молекулярных и сигнальных путях, включая митохондриальную дисфункцию, продукцию активных форм кислорода, активацию катаболических ферментов, которые разлагают белки, нуклеиновые кислоты и другие клеточные компоненты. В то время, как подобные механизмы, посредством которых происходит сверхактивация *NMDA*-рецепторов, приводят к эксайтотоксичности, большое количество доказательств подразумевает, что опосредованная рецепторами *NMDA* эксайтотоксичность является общим механизмом, опосредующим патогенез многих нейродегенеративных расстройств, от острых явлений, таких как инсульт и травма головного мозга, до хронических нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона [33].

Необходимо отметить, что на сегодняшний день открыта роль в реализации молекулярных механизмов нейропротекции ксеноном двупоровых калиевых каналов (*TREK-1*), которые обеспечивают базовый ионный ток, ослабляющий нейрональную возбудимость, в свою очередь тем самым обеспечивая защиту нейронов от повреждения (похожий механизм описан для реализации феномена прекодиционирования, вызванного севофлураном) [34]. В научной литературе обсуждается и роль аденозинтрифосфат (АТФ)-чувствительных калиевых каналов плазмалеммы в реализации защитных свойств ксенона. Было показано, что в условиях *in vitro* в культуре нейронов ксенон защищал их от повреждения, вызванного депривацией глюкозы и кислорода, путем активации АТФ-чувствительных калиевых каналов в плазмалемме [35].

В нашем обзоре мы предлагаем рассмотреть точки приложения для реализации нейропротективных свойств ксенона при разных механизмах повреждения нейронов.

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

Макроскопически можно отметить несколько типов поражения головного мозга. К ним относятся диффузное аксональное повреждение, ушиб мозга, внутримозговая гематома и отек мозга. Через несколько часов или дней развивается вторая волна повреждений, которая характеризуется эксайтотоксичностью, образованием свободных радикалов, митохондриальной дисфункцией, масс-эффектом, ишемией и воспалительной реакцией. Таким образом, можно считать, что ЧМТ — это прогрессирующее заболевание, при котором внутренние патофизиологические и системные вторичные процессы (например, гипоксия и гипотония) усугубляют первичное повреждение [36]. Кроме того, продемонстрировано, что повреждение аксонов может быть вторичным по отношению к метаболичес-

ким изменениям [37]. Этот вывод чрезвычайно важен, поскольку он открывает окно для потенциальных терапевтических вмешательств.

Исследования на животных, проведенные *in vivo*, показывают, что использование ксенона непосредственно или даже через 1–3 часа после травмы уменьшает объем повреждения и улучшает неврологические показатели у мышей [38]. Увеличение длительности ингаляции до 3 часов кроме уменьшения зоны вторичных повреждений улучшает вестибуломоторную функцию и предотвращает развитие дефицита памяти в позднем периоде ЧМТ. Кроме того, отмечено уменьшение потери белого вещества в контралатеральном мозолистом теле и гибели нейронов в контралатеральном гиппокампе CA1 и зубчатой извилине через 20 месяцев. Показано, что долгосрочные нейропротекторные эффекты ксенона были связаны со значительным снижением нейровоспаления во множественных областях мозга, вовлеченных в ассоциативную память, включая уменьшение реактивного астроглиоза и пролиферации клеток микроглии [39]. Таким образом, можно говорить о стойкой нейропротекции, эффекты которой сохранялись даже спустя 20 месяцев после ЧМТ.

Моделирование ЧМТ в условиях *in vitro* с использованием повреждения органотипических культур срезов гиппокампа мышей взрывным воздействием воздуха показало, что обработка препаратов 50% ксеноном через 1 час после травмы показывает снижение степени выраженности повреждения до 31–47%, а максимально выраженные нейропротекторные эффекты проявляются до 72 часов после нанесения травмы. Кроме того, была установлена каспаз-зависимая гибель клеток в модели взрывной травмы [40].

В модели механического повреждения *in vitro* мы видим, что в обработанных 50% ксеноном препаратах органотипических культур срезов гиппокампа мышей наблюдается значительно более выраженное выживание клеток, отмечается и уменьшение развития вторичного повреждения. Кроме того, показано, что глицин ослабляет действие ксенона на NMDA-рецептор, что говорит о том, что нейропротекторный эффект ксенона опосредован ингибированием в глициновом сайте NMDA-рецептора [41].

В табл. 1 приведены экспериментальные работы, доказывающие нейропротекторные свойства ксенона в моделях *in vitro* и *in vivo* при ЧМТ.

ИНСУЛЬТ

Существуют 2 основных типа инсульта — ишемический и геморрагический. Ишемические инсульты составляют около 87% всех инсультов [42].

Ишемический инсульт возникает в результате тромботической или эмболической блокады мозговых артерий, что приводит к ограничению кровотока в пораженной мозговой ткани с последующим истощением энергии. Это вызывает ряд сложных патофизиологических событий, включая нарушение ионного гомеостаза, накопление синаптического и экстраинаптического глутамата, нарушение функции ионных каналов, повреждение мембран и ДНК, воспаление и так далее, в конечном итоге приводящих к ишемическому повреждению головного мозга и гибели нейронов [28, 43–45].

Внутричерепное кровоизлияние — это любое кровотечение в пределах черепа, включая паренхиму головного мозга и окружающие менингеальные пространства. Во время внутричерепного кровоизлияния

происходит накопление крови в паренхиме головного мозга, что приводит к повреждению анатомических структур и повышению местного давления. Первичное повреждение мозговой ткани происходит в течение нескольких минут или часов и является главным образом результатом механического воздействия на ткани, связанного с масс-эффектом [46]. Вторичное повреждение может быть реализовано через множество патологических механизмов. К ним относятся цитотоксичность крови [47, 48], гиперметаболизм [49], экайотоксичность [50], окислительный стресс и воспаление [48, 51–57]. В месте кровоизлияния вырабатываются медиаторы воспаления, вызывающие вторичное повреждение, вовлекая в процесс клетки микроглии и макрофаги, необходимые для удаления клеточного детрита из области гематомы, а также источника продолжающегося воспаления [58].

Ксеноновая нейропротекция при этих состояниях может иметь хорошие перспективы, поскольку согласно современным представлениям, при всех видах ишемического или геморрагического инсульта либо субарахноидального кровоизлияния (САК) в конечном итоге наблюдаются общие патогенетические механизмы гибели нейронов.

В модели ишемического инсульта *in vivo* путем введения аутологичного сгустка крови внутрипросветным методом с последующей ингаляцией ксенона во время ишемии и в постишемическом периоде показаны отчетливые нейропротективные свойства ксенона.

Кроме того, *in vitro* выявлено, что ксенон может изменять каталитическую эффективность тканевого активатора плазминогена (*tPA*). В этом исследовании установлено, что ксенон является ингибитором *tPA*; ксенон, который был использован во время ишемии, дозозависимо ингибирует *tPA*-индуцированный тромболитический и последующее уменьшение ишемического повреждения головного мозга; ингаляция ксенона после ишемии фактически подавляет ишемическое повреждение головного мозга и *tPA*-индуцированное кровоизлияние в мозг, а также разрушение гематоэнцефалического барьера. Взятые вместе, эти данные показывают, что ксенон не следует вводить до или в процессе терапии *tPA*; ксенон, возможно, может быть использован для лечения острого ишемического инсульта, если он применяется после *tPA*-индуцированной реперфузии [59].

Воздействие ксеноном после транзиторной ишемии у крыс приводит к уменьшению объема инфаркта в зависимости от концентрации, времени экспозиции и улучшению неврологической функции через 7 суток после ишемического события. Хотя ксенон не улучшал неврологическую оценку через 28 суток после ишемии, однако его сочетание с легкой гипотермией улучшает неврологический исход, а сочетание его ингаляции с гипотермией улучшает исход при внутримозговом кровоизлиянии [60].

Субарахноидальное кровоизлияние после разрыва аневризмы составляет около 5% от всех инсультов, затрагивает относительно молодой возраст и имеет плохой прогноз [63].

Хотя окклюзия аневризмы с помощью эндоваскулярной хирургии эффективно предотвращает повторное кровотечение, но церебральный вазоспазм и возникающая впоследствии ишемия головного мозга являются причиной высокой летальности при этой патологии. Было проведено значительное количество экспериментальных и клинических исследований, чтобы найти способы предотвращения этих осложне-

Таблица 1

Экспериментальные работы, доказывающие нейропротекторные свойства ксенона в моделях *in vitro* и *in vivo* при черепно-мозговой травме

Table 1

Experimental works demonstrating neuroprotective properties of xenon in models with TBI *in vitro* and *in vivo*

Исследование	Модель	Вмешательство	Результаты
<i>In vitro</i>			
Campos-Pires R., Koziakova M., Yonis A., et al. (2018) [40]	Органотипические культуры срезов гиппокампа 5–7-суточных мышей подвергли взрывному воздействию воздуха из трубки (имитация взрывной травмы)-ударная волна 55 кПа (длительность 0,4 мсек; импульс 10,3 кПа-мсек)	Через 1 час культуры срезов были помещены в камеру с 50% ксенона и 50% воздуха	Снижение степени повреждения на 31–47% Ксенон предотвращает взрывное повреждение, развивающееся на 72 часов после травмы. Воздействие взрыва инициирует каспаз-зависимую гибель клеток
J. Lavaur, D. Le Nogue, M. Lemaire, et al. (2017) [61]	Культура клеток среднего мозга, содержащая дофаминовые нейроны и астроглиальные клетки 15,5-суточных эмбрионов мышей, обрабатывалась синтетическим аналогом глутамата - <i>L</i> -транс-пирролидин-2,4-дикарбоновой кислотой (<i>L-trans-pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid (PDC)</i>) и с 12-х по 16-е сутки культивировалась в питательной среде для создания медленного и устойчивого процесса эксайтотоксичности	Планшеты обработаны газовым составом, содержащим 75% ксенона, 20% кислорода и 5% углекислого газа	Ксенон защищает дофаминовые рецепторы от дегенерации через антагонизм рецепторам NMDA, предотвращая оксидантный стресс. Нейропротекция дофаминовых нейронов ксеноном является результатом репрессии глиально-зависимого механизма. Ксенон уменьшает повреждение дофаминовых нейронов, вызванные оксидантным стрессом, вследствие избытка глутамата
K. Harris, S.P. Armstrong, R. Campos-Pires, et al. (2013) [41]	Органотипические культуры срезов гиппокампа 6-суточных мышей подвергли механическому повреждению посредством падения стилуса, энергия удара 3,5 мкДж, удар вызвал очаговую травму диаметром 340±12 мкм, повреждение количественно определялось флуоресценцией йодида пропидия	Планшеты обработаны газовым составом, содержащим 75% ксенона, 20% кислорода и 5% углекислого газа	Ксенон обеспечивает протекцию спонтанной гибели дофаминовых нейронов
M. Coburn, M. Maze, N.P. Franks (2008) [62]	Органотипические культуры срезов гиппокампа 7-суточных мышей <i>C57/BL6</i> подвергли механическому повреждению посредством падения стилуса, энергия удара 3,5 мкДж, удар вызвал очаговую травму диаметром 750±17 мкм, повреждение нейронов определяли количественно с использованием йодида пропидия	Через 1 час культуры срезов были помещены в камеру с 50% ксенона и 50% воздуха	Повреждение в срезах, обработанных ксеноном, меньше чем в необработанных: через 24 часа – на 57±3% ($p<0,001$), через 48 часов – на 56±3%; ($p<0,001$), через 72 часа – 43±3% ($p<0,001$). Ксенон уменьшает развитие вторичного повреждения нейронов. Глицин ослабляет действие ксенона на NMDA-рецептор. Нейропротекторный эффект ксенона опосредован ингибированием в глициновом сайте NMDA-рецептора
R. Campos-Piries, T. Himet, F. Valeo, et al. (2019) [39]	Органотипические культуры срезов гиппокампа 7-суточных мышей <i>C57/BL6</i> подвергли механическому повреждению посредством падения стилуса, энергия удара 3,5 мкДж, удар вызвал очаговую травму диаметром 750±17 мкм, повреждение нейронов определяли количественно с использованием йодида пропидия	Культуры срезов обработаны газовым составом, содержащим 75% ксенона, 20% кислорода и 5% углекислого газа	Обработка 75% ксеноном сразу после травмы: первичное повреждение в 2 раза меньше, вторичное повреждение более чем в 4 раза меньше в сравнении с контрольной группой. Ксенон показывает нейропротективные свойства при обработке срезов через 2 и 3 часа после травмы в отношении первичного и вторичного повреждения, но с меньшей эффективностью
<i>In vivo</i>			
R. Campos-Piries, T. Himet, F. Valeo, et al. (2019) [39]	Самцы мышей, контролируемое кортикальное воздействие	Ингаляция 75% ксенона, 25% кислорода в течение 3 часов	Значительно уменьшены вторичные повреждения ($p<0,05$, статистически значимо). Улучшение кратковременной вестибуломоторной функции ($p<0,01$, статистически значимо). Предотвращение развития дефицита памяти в позднем периоде черепно-мозговой травмы. Уменьшение потери белого вещества в контралатеральном мозолистом теле и потери нейронов в контралатеральном гиппокампе CA1 и зубчатой извилины через 20 месяцев. Снижение нейровоспаления в областях мозга, вовлеченных в ассоциативную память. Уменьшение реактивного астроглиоза и пролиферации клеток микроглии. Значительное улучшение выживаемости ($p<0,05$, статистически значимо) через 12 месяцев после травмы
R. Campos-Pires, S.P. Armstrong, A. Sebastiani, et al. (2015) [38]	Самцы мышей, контролируемое кортикальное воздействие	75%, 50% или 30% ксенона	Использование ксенона после черепно-мозговой травмы улучшает неврологический исход и уменьшает объем повреждения у мышей

ний, но пока существенных результатов достигнуто не было [64].

Поэтому решение проблемы нейропротекции при этой патологии также не вызывает сомнений.

В последнее время появились интересные экспериментальные работы по изучению защитных свойств ксенона при субарахноидальном кровоизлиянии.

Особый интерес вызывают данные в исследовании M. Veldeman et al. (2017), полученные на моделях суба-

рахноидального кровоизлияния у крыс. У животных, получавших 50 об.% ксенона в течение 1 часа после САК, отмечалось менее выраженное повреждение нейронов ипсилатеральных областей гиппокампа (область CA3) и зубчатой извилины по сравнению с контрольной группой. У животных, получавших ксенон, наблюдалось меньшее количество клеток микроглии, что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте, создаваемом ксеноном [65].

В работе *Y.F. Miao et al.* (2018) на модели САК у грызунов проведено интересное исследование по доставке ксенона в очаг повреждения ксенон-содержащими экзогенными липосомами (*Xe-ELIP*) посредством контролируемого ультразвуком высвобождения. Препарат вводили внутривенно в сочетании с ультразвуковым воздействием на общую сонную артерию, чтобы вызвать высвобождение ксенона из циркулирующих *Xe-ELIP*. В исследовании показано уменьшение апоптотической гибели нейронов и объема кровотечения. Авторы отмечают улучшение неврологической оценки, уменьшение выраженности моторной дисфункции и снижение летальности в группе, получавшей лечение *Xe-ELIP* в сравнении с контрольной [66].

В табл. 2 приведены экспериментальные работы, доказывающие нейропротекторные свойства ксенона в моделях *in vitro* и *in vivo* при инсульте и САК.

ОСТАНОВКА СЕРДЦА

Выраженный когнитивный дефицит остается важной и далекой от решения проблемой у пациентов, перенесших остановку сердца. Вследствии этого разработка стратегий, направленных на уменьшение неврологического функционального дефицита, является важнейшей задачей.

Остановка сердца и последующая легочно-сердечная реанимация представляют собой классический пример ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга с последующим развитием каскада реакций эксайтотоксичности, апоптоза и нейровоспаления.

Ранее проведенное исследование показало, что рецепторы *N*-метил-*D*-аспартата экспрессируются в миелине олигодендроцитов белого вещества и активируются во время ишемии [67], а ксенон является антагонистом *N*-метил-*D*-аспартатного рецептора и конкурентным ингибитором на сайте коактивации глицина этого рецептора [21, 22]. Объем белого вещества составляет 50% от общего объема мозга у людей и очень уязвим даже для кратковременной ишемии [68].

Использование ксенона в сочетании с гипотермией показало свою эффективность в модели остановки сердца на свиньях. В исследовании после 10-минутной остановки сердца и 6 минут сердечно-легочной реанимации животным выполняли гипотермию до 33°C и ингаляцию 70% ксенона в течение одного часа. Животные основной и контрольной групп показали значительно меньшее количество некротических поражений в коре головного мозга, хвостатого ядра, путамена и секторах гиппокампа *CA1* и *CA3/4*. Однако только сочетание легкой терапевтической гипотермии и ингаляции ксенона привело к уменьшению астроглиоза в секторе *CA1*, микроглиоза и периваскулярного воспаления в путамене. Кроме того, только животные с легкой терапевтической гипотермией, получавшие ксенон, с течением времени демонстрировали значительно улучшенные показатели неврологического дефицита [69].

В исследовании, проведенном *R. Laitio et al.* (2016), впервые было изучено использование ксенона в сочетании с гипотермией в клинических условиях.

У пациентов, перенесших остановку сердца вне больницы, ингаляция ксенона в концентрации 40 об.% в течение 24 часов, которая сочеталась с гипотермией по сравнению с группой, у которой была использована только гипотермия, приводила к меньшему повреждению белого вещества, что измерялось фракционной

анизотропией диффузно взвешенной магнитно-резонансной томографии [70].

Это исследование не было достаточно мощным (110 пациентов), чтобы обнаружить разницу в функциональных конечных точках; 6-месячная летальность составила 27% в группе ксенона и гипотермии и 35% в группе гипотермии (aHR, 0,49 [95% ДИ, 0,23-1,01]) — но эта разница в летальности не достигла статистической значимости ($p=0,053$). Авторы отмечают, что степень повреждения белого вещества головного мозга была самым сильным предиктором 6-месячной летальности. Полученные результаты позволили инициировать большое многоцентровое международное исследование, которое включит 1436 пациентов после внегоспитальной кардиальной остановки сердца (*XePOHCAS* — *NCT03176186* — *clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03176186*) для оценки эффективности и безопасности 24-часовой ингаляции ксенона в целях снижения летальности и улучшения функционального исхода у пациентов после успешных реанимационных мероприятий, но находящихся в коматозном состоянии [71].

ДРУГИЕ СИТУАЦИИ ДЛЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Кроме ситуаций острого повреждения нейронов, *in vitro* показано протекторное действие ксенона в условиях эксайтотоксического стресса низкого уровня.

В работе *J. Lavour et al.* (2017), в условиях *in vitro*, имитирующих эксайтотоксический стресс низкого уровня, показано значение нейропротекторных свойств для защиты дофаминовых рецепторов. Культура клеток среднего мозга, содержащая дофаминовые нейроны и астроглиальные клетки 15,5-суточных эмбрионов мышей, обрабатывалась синтетическим аналогом глутамата — *L*-транс-пирролидин-2,4-дикарбоновой кислотой (*L-trans-pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid (PDC)*). Было установлено, что ксенон защищает дофаминовые рецепторы от дегенерации через антагонизм рецепторам *NMDA*, предотвращая оксидантный стресс, а нейропротекция дофаминовых нейронов ксеноном является результатом репрессии глиально-зависимого механизма, а также обеспечивает протекцию спонтанной гибели дофаминовых нейронов [61].

Хочется отметить, что нейропротекторная способность ксенона показана и при повреждении спинного мозга в работе *Y.W. Yang et al.* (2018) на модели ишемически-реперфузионного повреждения спинного мозга у кроликов. Установлено, что ксеноновое посткондиционирование с задержкой улучшает неврологическую функцию и ослабляет опосредованную микроглией воспалительную реакцию, а немедленное ксеноновое посткондиционирование усиливает опосредованный микроглией воспалительный ответ [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как мы видим, интерес к свойствам ксенона как нейропротектора остается в центре внимания исследователей. Поиск новых механизмов действия может значительно расширить спектр клинического применения ксенона как эффективного средства защиты мозга — как в ситуации острого повреждения, так и в отдаленном периоде. Представляется важным отметить, что накопленные на сегодняшний день убедительные данные, полученные в экспериментальных исследованиях, которые выявили нейропротективные свойства ксенона, позволяют инициировать его клинические испытания при тяжелой черепно-мозговой травме, ишемическом инсульте и субарахноидальном кровоизлиянии.

Таблица 2

Экспериментальные работы, доказывающие нейропротекторные свойства ксенона в моделях *in vitro* и *in vivo* при инсульте и субарахноидальном кровоизлиянии

Table 2

Experimental works demonstrating neuroprotective properties of xenon in models with stroke and SAH *in vitro* and *in vivo*

Исследование	Модель	Вмешательство	Результаты
<i>In vitro</i>			
Y. Shu, S.M. Patel, C. Pac-Soo, et al. (2010) [72]	Препараты коры и гиппокампа мозга 7-суточных крыс после обработки анестетиками <i>in vivo</i> (апоптоз нейронов, индуцируемый анестетиками <i>in vivo</i>)	Прекодиционирование 70% ксеноном или 70% закисью азота или 8% кислородом в течение 2 часов, через 24 часа – ингаляция 70% закиси азота и 0,75% изофлурана в течение 6 часов	Ксенон – значительное снижение количества клеток каспазы-3 N ₂ O – значительного эффекта не отмечено Гипоксическое прекодиционирование – значительное увеличение числа каспаза-3 позитивных клеток
	Органотипические культуры срезов гиппокампа (апоптоз нейронов, индуцируемый анестетиками <i>in vitro</i>) окрашивали расщепленной каспазой-3	Прекодиционирование 70% ксенона или 70% закисью азота или 8% кислородом в течение 2 часов, через 24 часа обработка 70% закиси азота и 0,75% изофлурана в течение 6 часов	Ксенон – значительно снижает количество клеток каспазы-3 Закись азота – значительного эффекта не отмечено Гипоксическое прекодиционирование – значительное увеличение числа каспаза-3 позитивных клеток Ксенон эффективен для подавления индуцированного апоптоза
P. Banks, N.P. Franks, R. Dickinson (2010) [21]	Органотипические культуры срезов гиппокампа подвергли кислородно-глюкозной депривации	50% ксенон сразу после повреждения 50% ксенон через 3 часа после повреждения 50% ксенон через 6 часов после повреждения	Уменьшение повреждения нейронов на 70% Уменьшение повреждения нейронов на 40% Отсутствие нейропротекции
H.N. David, B. Haelewyn, J.J. Rissa, et al. (2010) [59]	Рекомбинантная форма тканевого активатора пламиногена (tPA) человека и мыши <i>in vitro</i>	Субстрат разбавляли в дистиллированной воде и насыщали ксеноном от 25 до 75 об.%	Ксенон является ингибитором тканевого активатора пламиногена
C. Bantel, M. Maze, S. Trapp (2009) [35]	Культуры тканей нейроклонально-глиальных клеточных культур 1–2-суточных мышей подвергли кислородно-глюкозной депривации в течение 75 минут	Прекодиционирование газовым составом в течение 2 часов: ксенон 75%/кислород 20%/углекислый газ 5% Или Севофлуран 3,3%/азот 71,7%/кислород 20%/углекислый газ 5%	Прекодиционирование ксеноном или севофлураном, открывающих калиевые каналы, за 24 часа до кислородно-глюкозной депривации эффективно предотвращает гибель нейронов (выживаемость: 80–100%) Добавление ингибитора КАТФ-канала толбутамида к группе ксенона во время прекодиционирования полностью устранило защитный эффект ксенона Для прекодиционирования нейронов ксеноном важно открытие K _{ATP} -каналов плазмалеммы, а не митохондриальных K _{ATP} -каналов Рекомбинантные K _{ATP} -каналы активируются ксеноном, но ингибируются галогенированными летучими анестетиками Ксенон может очень близко имитировать внутренний механизм ишемического прекодиционирования
S. Wilhelm, D. Ma, M. Maze, N.P. Franks (2002) [19]	Культура нейронов и глиальных клеток коры новорожденных мышей была подвергнута действию NMDA, глутамата или кислородной депривации	Культура помещена в газовую камеру с ксеноном (ксенон 75%/кислород 20%/углекислый газ 5%) на 24 часа	Ксенон не обладает нейротоксичностью Ксенон оказывает зависимое концентрационно нейропротекторное действие <i>in vitro</i> Протективный эффект: 100% в группе кислородной депривации 80% в группе NMDA 80% в группе глутамата
<i>In vivo</i>			
Y.F. Miao, T. Peng, M.R. Moody, et al. (2018) [66]	Крысы, модель субарахноидального кровоизлияния вызвана эндоваскулярной перфорацией средней мозговой артерии	Ксенон-содержащие экзогенные липосомы (Xe-ELIP), внутривенное введение в сочетании с ультразвуковым воздействием на общую сонную артерию, чтобы вызвать высвобождение Xe из циркулирующих Xe-ELIP	Уменьшение объема кровотока Улучшение общей неврологической оценки Уменьшение повреждения моторной функции Уменьшение апоптотической гибели нейронов Снижение смертности
Y.W. Yang, Y.L. Wang, J.K. Lu, et al. (2018) [73]	Кролики, ишемическое / реперфузионное повреждение спинного мозга (баллонная окклюзия инфраренальной аорты) в течение 22 минут	Сразу после реперфузии – ингаляция: ксенон 50%/кислород 50% 1 час, затем азот 50%/кислород 50% 2 часа Отсроченная ингаляция после реперфузии: азот 50%/кислород 50% 2 часа, затем ксенон 50%/кислород 50% 1 час	Ксенон повышает уровни IL-6 и IL-10 при немедленном посткондиционировании и снижает при отсроченном Ксеноновое посткондиционирование с задержкой улучшает неврологическую функцию и ослабляет опосредованную микроглией воспалительную реакцию Немедленное ксеноновое посткондиционирование усиливает опосредованный микроглией воспалительный ответ
M. Veldeman, M. Coburn, R. Rossaint, et al. Xenon Reduces Neuronal M. Veldeman, M. Coburn, R. Rossaint, et al. (2017) [65]	Крысы, субарахноидальное кровоизлияние	Ингаляция Xe 50%/O ₂ 50% после субарахноидального кровоизлияния в течение 1 часа с оценкой гистологического повреждения через 24 часа	Отмечено менее выраженное повреждение нейронов в областях гиппокампа CA3 и зубчатой извилины по сравнению с контрольной группой Наблюдалось меньшее количество клеток микроглии, что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте, создаваемом ксеноном.
S.P. Sheng, B. Lei, M.L. James, et al. (2012) [60]	Крысы, длительность очаговой ишемии 70 минут	Через 90 минут крысам вводили 0, 15, 30 или 45% ксенон в течение 20 часов или 0 или 30% ксенон в течение 8, 20 или 44 часов	Размер инфаркта уменьшался в зависимости от продолжительности лечения, неврологические функции улучшились при более длительных отрезках воздействия ксенона (8, 20 и 44 часов)
	Временная очаговая ишемия и субтерапевтическая гипотермия (36°C)	20 ч ингаляции 30% ксенон и/или субтерапевтическая гипотермия (36°C)	Постишемическое лечение с использованием 30% ксенона или субтерапевтической гипотермии (36°C) не оказало влияния на 28-суточный исход, сочетание этих методов улучшает исход
	Внутричерепное кровоизлияние и субтерапевтическая гипотермия (36°C)	20 ч ингаляции 30% ксенон	Сочетание ингаляции 30% ксенона и субтерапевтической гипотермии (36°C) улучшили показатели исхода внутричерепного кровоизлияния

окончание таблицы 2
end of table table 2

Исследование	Модель	Вмешательство	Результаты
H.N. David, B. Haelewyn, J.J. Rizzo, et al. (2010) [59]	Самцы крыс, окклюзия средней мозговой артерии путем введения аутологичного сгустка крови внутрипросветным методом <i>in vivo</i>	Ингаляция ксенона от 37,5 до 75 об.% во время ишемии и в постшемическом периоде	Интраишемическая доза ксенона зависимо ингибирует <i>tPA</i> -индуцированный тромболизис с последующим снижением ишемического повреждения головного мозга Ингаляция ксенона после ишемии фактически подавляет ишемическое повреждение головного мозга и <i>tPA</i> -индуцированные кровоизлияния в мозг, а также повреждение гематоэнцефалического барьера
H.M. Homi, N. Yokoo, D. Ma, et al. (2003) [20]	Самцы мышей, окклюзия средней мозговой артерии 60 минут	Ингаляция 70% ксенона + 30% кислорода или 70% закиси азота + 30% кислорода или 35% ксенона + 35% закиси азота + 30% кислорода с последующей оценкой неврологического и гистологического повреждения через 24 часа	Неврологический результат лучше у животных группы с использованием 70% ксенона по сравнению с группой, где использовались 70% закиси азота. Группа с использованием 35% ксенона и 35% закиси азота имела промежуточный результат Гистологический анализ: использование 70% ксенона и 35% ксенона с 35% закиси азота – более низкий объем инфаркта в сравнении с группой с использованием 70% закиси азота Нейропротективная эффективность Xe имеет дозозависимый результат Нейропротекторный эффект наиболее выражен в коре головного мозга, с небольшим эффектом в подкорке
S. Wilhelm, D. Ma, M. Maze, N.P. Franks (2002) [19]	Самки крыс <i>in vivo</i> получали инъекцию NMDA + ксенон с последующим гистологическим исследованием	Ингаляция 20, 40, 60 и 75% ксенона	Ксенон оказывает концентрационно-зависимый нейропротекторный эффект <i>in vivo</i>

ЛИТЕРАТУРА

- Виленский Б.С., Яхно Н.Н. Современное состояние проблемы инсульта. *Вестник Российской АМН*. 2006;(9–10):18–23.
- Пирадов М.А., Крылов В.В., Белкин А.А., Петриков С.С. Инсульты. В кн.: Гельфанд Б.Р., Заболотский И.Б. (ред). *Интенсивная терапия. Национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. с. 288–309.
- Шевченко Е.В., Рамазанов Г.Р., Петриков С.С. Причины головнокровения у больных с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2018;7(3):217–221. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-3-217-221>
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблемы инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(8):4–10.
- Министерство Здравоохранения РФ. Статистический сборник 2017 г. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> [Дата обращения 05 февраля 2020 г.]
- Крылов В.В., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В., Солодов А.А., Левченко О.В., и др. Современные принципы хирургии тяжелой черепно-мозговой травмы. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2013; (4): 39–47.
- Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am*. 2017;97(5):1015–1030. PMID: 28958355 <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.06.003>
- Шабанов А.К., Каргавенко В.И., Петриков С.С., Марутян З.Г., Розумный П.А., Черненькая Т.В., и др. Тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма: особенности клинического течения и исходы. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017;6(4):324–330. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2017-6-4-324-330>
- Janowitz T, Menon DK. Exploring new routes for neuroprotective drug development in traumatic brain injury. *Sci Transl Med*. 2010;2(27):27rv1. PMID: 20393189 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000330>
- Острова И.В., Гребенчиков О.А., Голубева Н.В. Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019;15(3):73–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-73-82>
- Schapiro Anthony H.V. Neuroprotection in Parkinson's Disease. Chapter 18. In: Anthony H.V. Schapiro, Anthony E.T. Lang, Stanley Fahn (eds.). *Movement Disorders 4. Blue Books of Neurology*. Vol. 34. Elsevier Inc; 2010. p.301–320. <https://www.sciencedirect.com/bookseries/blue-books-of-neurology/vol/34/suppl/C>
- Lawrence JH, Loomis WF. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J Physiol*. 1946;105(6):197–204. PMID: 20283155 <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1946.sp004164>
- Cullen SC, Gross EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science*. 1951;113(2942):580–582. PMID: 14834873 <https://doi.org/10.1126/science.113.2942.580>
- Pittinger CB, Moyers J, Cullen SC, Featherstone RM, Gross EG, et al. Clinicopathologic studies associated with xenon anesthesia. *Anesthesiology*. 1953; 14(1):10–17. PMID: 13017008 <https://doi.org/10.1097/0000542-195301000-00002>
- Cullen SC, Eger 2nd EI, Cullen BF, Gregory P. Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology*. 1969;31(4):305–309. PMID: 5811596 <https://doi.org/10.1097/0000542-196910000-00003>
- Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Santo M, et al. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology*. 2001; 94(4):611–614. PMID: 11379681 <https://doi.org/10.1097/0000542-200104000-00014>
- Eger EI 2nd, Laster MJ, Gregory GA, Katoh T, Sonner JM, et al. Women appear to have the same minimum alveolar concentration as men: a retrospective study. *Anesthesiology*. 2003; 99(5):1059–1061. PMID: 14576539 <https://doi.org/10.1097/0000542-200311000-00009>
- Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. *Ксенон в анестезиологии*. Москва: Пульс; 2000.
- Wilhelm S, Ma D, Maze M, Franks NP. Effects of xenon on *in vitro* and *in vivo* models of neuronal injury. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1485–1491. PMID: 12170064 <https://doi.org/10.1097/0000542-200206000-00031>
- Homi HM, Yokoo N, Ma D, Warner DS, Franks NP, Maze M, et al. The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology*. 2003;99(4):876–881. PMID: 14508320 <https://doi.org/10.1097/0000542-200310000-00020>
- Banks P, Franks NP, Dickinson R. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia. *Anesthesiology*. 2010;112(3):614–622. PMID: 20124979 <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181cea598>
- Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, et al. How does xenon produce anaesthesia? *Nature*. 1998;396(6709):324. PMID: 9845069 <https://doi.org/10.1038/24525>
- Raja SN, Sivanesan E, Guan Y. Central Sensitization, N-methyl-D-aspartate Receptors, and Human Experimental Pain Models: Bridging the Gap between Target Discovery and Drug Development. *Anesthesiology*. 2019;131(2):233–235. PMID:31233408 <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002808>
- Greger IH, Mayer ML. Structural biology of glutamate receptor ion channels: towards an understanding of mechanism. *Curr Opin Struct Biol*. 2019;57:185–195. PMID: 31185364 <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2019.05.004>
- Huang H, Liu S, Kornberg T.B. Glutamate signaling at cytoneme synapses. *Science*. 2019;363(6430):948–955. PMID: 30819957 <https://doi.org/10.1126/science.aat5053>
- Kaneko Y, Tuazon JP, Ji X, Borlongan CV. Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide Elicits Neuroprotection Against Acute Ischemic Neuronal Cell Death Associated with NMDA Receptors. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(4):1982–1995. PMID: 30513524 <https://doi.org/10.1159/000495722>
- Liu Y, Li AQ, Ma W, Ma W, Gao YB, Deng LQ, et al. Limb Remote Ischemic Preconditioning Reduces Repeated Ketamine Exposure-Induced Adverse Effects in the Developing Brain of Rats. *J Mol Neurosci*. 2019;68(1):58–65. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01282-3>
- Yang Q, Huang Q, 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>
- Simon RP, Swan SH, Griffiths T, Meldrum BS. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors may protect against ischemic damage in the brain. *Science*. 1984; 226(4676):850–852. PMID:6093256 <https://doi.org/10.1126/science.6093256>
- Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*. 2019;131:126–132. PMID: 31301445 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.039>

31. Kim UJ, Lee BH, Lee KH. Neuroprotective effects of a protein tyrosine phosphatase inhibitor against hippocampal excitotoxic injury. *Brain Res.* 2019;1719:133–139. PMID: 31128098 <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.05.027>
32. Andreasen SR, Lundbye CJ, Christensen TB, Thielsen KD, Schmitt-John T, Holm MM, et al. Excitatory-inhibitory imbalance in the brain of the wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis substantiated by riluzole and diazepam. *Neurosci Lett.* 2017;658:85–90. PMID: 28825891 <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.035>
33. Wong TP, Howland JG, Wang YT. NMDA Receptors and Disease+C464. In: *Encyclopedia of Neuroscience.* 2009:1177–1182. <https://doi.org/10.1016/b978-008045046-9.01225-7>
34. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, Lieb WR, Mathie A, Franks NP, 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):443–452. PMID: 14742687 <https://doi.org/10.1124/mol.65.2.443>
35. 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):986–995. PMID:19352153 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819dadc7>
36. Maas A. Traumatic brain injury: Changing concepts and approaches. *Chin J Traumatol.* 2016;19(1):3–6. PMID: 27033264 <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2016.01.001>
37. Hill CS, Coleman MP, Menon DK. Traumatic Axonal Injury: Mechanisms and Translational Opportunities. *Trends Neurosci.* 2016; 39(5):311–324. PMID: 27040729 <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.03.002>
38. Campos-Pires R, Armstrong SP, 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):149–158. PMID: 25188549 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000624>
39. Campos-Pires R, Himet T, Valeo F, Luh C, Gruss M, Radyushkin K, 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. PMID: 31122738 <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.032>
40. Campos-Pires R, Koziakova M, Yonis A, Pau A, Macdonald W, Harris K, et al. Xenon Protects against Blast-Induced Traumatic Brain Injury in an In Vitro Model. *J Neurotrauma.* 2018;35(8):1037–1044. PMID: 29285980 <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5360>
41. Harris K, Armstrong SP, Campos-Pires R, Kiru L, Franks NP, Dickinson R, et al. Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site. *Anesthesiology.* 2013;119(5):1137–1148. PMID: 23867231 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a2a2a2>
42. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet.* 2008;371(9624):1612–1625. PMID: 18468545 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60694-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60694-7)
43. Guruswamy R, ElAli A. Complex Roles of Microglial Cells in Ischemic Stroke Pathobiology: New Insights and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):pii:E496. PMID: 28245599 <https://doi.org/10.3390/ijms18030496>
44. Tymianski M. Emerging mechanisms of disrupted cellular signaling in brain ischemia. *Nat Neurosci.* 2011;14(11):1369–1375. PMID: 22030547 <https://doi.org/10.1038/nn.2951>
45. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2014;115:157–188. PMID: 24361499 <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006>
46. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet.* 2018;392(10154):1257–1268. PMID: 30319113 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31878-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31878-6)
47. Paroutoglou K, Parry-Jones AR. Hyperacute management of intracerebral haemorrhage. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl 2):s9–s12. PMID: 29700086 <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s9>
48. Kaiser S, Frase S, Selzner L, Lieberum JL, Wollborn J, Niesen WD, et al. Neuroprotection after Hemorrhagic Stroke Depends on Cerebral Heme Oxygenase-1. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(10):pii: E496. PMID: 31635102 <https://doi.org/10.3390/antiox8100496>
49. Ardizzone TD, Lu A, Wagner KR, Tang Y, Ran R, Sharp FR. Glutamate receptor blockade attenuates glucose hypermetabolism in perihematomal brain after experimental intracerebral hemorrhage in rat. *Stroke.* 2004;35(11):2587–2591. PMID: 15375303 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143451.14228.ff>
50. Qureshi AI, Ali Z, Suri MF, Shuaib A, Baker G, Todd K, et al. Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: An in vivo microdialysis study. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1482–1489. PMID: 12771622 <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000063047.63862.99>
51. Aronowski J, Hall CE. New horizons for primary intracerebral hemorrhage treatment: Experience from preclinical studies. *Neurol Res.* 2005;27(3):268–279. PMID: 15845210 <https://doi.org/10.1179/016164105X25225>
52. Wang JA, Tong ML, Zhao B, Zhu G, Xi DH, Yang JP. Parthenolide ameliorates intracerebral hemorrhage-induced brain injury in rats. *Phytother Res.* 2020;34(1):153–160. PMID: 31497910 <https://doi.org/10.1002/ptr.6510>
53. Hickenbottom SL, Grotta JC, Strong R, Denner LA, Aronowski J. Nuclear factor-kappaB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke.* 1999;30(11): 2472–2477. PMID: 10548686 <https://doi.org/10.1161/01.str.30.11.2472>
54. Wu J, Sun L, Li H, Shen H, Zhai W, Yu Z, et al. Roles of programmed death protein 1/programmed death-ligand 1 in secondary brain injury after intracerebral hemorrhage in rats: selective modulation of microglia polarization to anti-inflammatory phenotype. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):36. PMID: 28196545 <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0790-0>
55. Wang J, Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(5):894–908. PMID: 17033693 <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600403>
56. Wang J, Fields J, Zhao C, Langer J, Thimmulappa RK, Kensler TW, et al. Role of nrf2 in protection against intracerebral hemorrhage injury in mice. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43(3):408–414. PMID: 17602956 <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.020>
57. Veltkamp R, Purrucker J. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(10):80. PMID: 28887767 <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0783-5>
58. Sansing LH. Intracerebral Hemorrhage. *Semin Neurol.* 2016;36(3):223–224. PMID: 27214696 <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583296>
59. David HN, Haelewyn B, Risso JJ, Colloc'h N, Abraini JH. 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):718–728. PMID: 20087367 <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.275>
60. Sheng SP, Lei B, James ML, Lascola CD, Venkatraman TN, Jung JY, et al. Xenon neuroprotection in experimental stroke: interactions with hypothermia and intracerebral hemorrhage. *Anesthesiology.* 2012;117(6):1262–1275. PMID: 23143806 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182746b81>
61. Lavour J, Le Nogue D, Lemaire M, Pype J, Farjot G, Hirsch EC, et al. The noble gas xenon provides protection and trophic stimulation to midbrain dopamine neurons. *J Neurochem.* 2017;142(1):14–28. PMID: 28398653 <https://doi.org/10.1111/jnc.14041>
62. Coburn M, Maze M, Franks NP. The neuroprotective effects of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2008;36(2):588–595. PMID: 18216607 <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0b013e3181611f8a6>
63. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017;389(10069):655–666. PMID: 27637674 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7)
64. Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int.* 2017;8:11. PMID: 28217390 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.198738>
65. Veldeman M, Coburn M, Rossaint R, Clusmann H, Nolte K, Kremer B, et al. Xenon Reduces Neuronal Hippocampal Damage and Alters the Pattern of Microglial Activation after Experimental Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Controlled Animal Trial. *Front Neurol.* 2017; 8:511. PMID: 29021779 <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00511>
66. Miao YF, Peng T, Moody MR, Klegerman ME, Aronowski J, Grotta J, et al. Delivery of xenon-containing echogenic liposomes inhibits early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep.* 2018;8(1):450. PMID: 29323183 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18914-6>
67. Káradóttir R, Clavier P, Bergersen LH, Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature.* 2005;438(7071):1162–1166. PMID: 16372011 <https://doi.org/10.1038/nature04302>
68. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke.* 1996;27(9):1641–1646. PMID: 8784142 <https://doi.org/10.1161/01.str.27.9.1641>
69. Fries M, Brücken A, Çizen A, Westerkamp M, Löwer C, Deike-Glindemann J, et al. Combining xenon and mild therapeutic hypothermia preserves neurological function after prolonged cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med.* 2012;40(4):1297–1303. PMID: 22425822 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823c8ce7>
70. Laitio R, Hynninen M, Arola O, Virtanen S, Parkkola R, Saunavaara J, et al. Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White matter Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(11):1120–1128. PMID: 26978207 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1933>
71. Laitio T, Maze M. Xenon limits brain damage following cardiac arrest. *Shock.* 2018;18(1s3):192–195.
72. Shu Y, Patel SM, Pac-Soo C, Fidalgo AR, Wan Y, Maze M, Ma D, et al. Xenon pretreatment attenuates anesthetic-induced apoptosis in the developing brain in comparison with nitrous oxide and hypoxia. *Anesthesiology.* 2010;113(2):360–368. PMID: 20613483 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181d960d7>
73. Yang YW, Wang YL, Lu JK, Tian L, Jin M, Cheng WP, et al. Delayed xenon post-conditioning mitigates spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits by regulating microglial activation and inflammatory factors. *Neural Regen Res.* 2018;13(3):510–517. PMID: 29623938 <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228757>

REFERENCES

- Vilenskiy BS, Yakhno NN. *Sovremennoye sostoyaniye problemy insul'ta*. Vestnik Rossiyskoy AMN Publ. 2006; 9–10:18–23. (in Russ.)
- Piradov MA, Krylov VV, Belkin AA, Petrikov SS. Insul'ty. In: Gel'fand BR, Zabolotskiy IB (eds.). *Intensivnaya terapiya*. 2nd ed., ed and exp. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2017. pp. 288–309. (in Russ.)
- Shevchenko EV, Ramazanov GR, Petrikov SS. Causes of Dizziness in Patients with Suspected Stroke. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2018;7(3):217–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-3-217-221>
- Gusev EL, Skvortsova VL, Stakhovskaya LV. Stroke in the Russian Federation: time for united concentrated activities. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007;107(8):4–10. (in Russ.)
- Ministerstvo Zdravookhraneniya RF. *Statisticheskiy sbornik 2017 g*. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialiy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> [Accessed 05 Feb 2020] (In Russ.)
- Krylov VV, Petrikov SS, Talygov AE, Puras YV, Solodov AA, Levchenko OV, et al. Modern Principles of Surgery Severe Craniocerebral Trauma. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2013;4(4):39–47. (In Russ.)
- Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am*. 2017;97(5):1015–1030. PMID: 28958355 <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.06.003>
- Shabanov AK, Kartavenko VI, Petrikov SS, Marutyana ZG, Rozumny PA, Chernenkaya TV, et al. Evere Multisystem Craniocerebral Injury: Features of the Clinical Course and Outcomes. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2017;6(4):324–330. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2017-6-4-324-330>
- Janowitz T, Menon DK. Exploring new routes for neuroprotective drug development in traumatic brain injury. *Sci Transl Med*. 2010;2(27):27rv1. PMID: 20393189 PMID: 20393189 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000330>
- 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>
- Schapiro Anthony H.V. Neuroprotection in Parkinson's Disease. Chapter 18. In: Anthony H.V. Schapiro, Anthony E.T. Lang, Stanley Fahn (eds.). *Movement Disorders 4. Blue Books of Neurology*. Vol. 34. Elsevier Inc; 2010. p.301–320. <https://www.sciencedirect.com/bookseries/blue-books-of-neurology/vol/34/suppl/C>
- Lawrence JH, Loomis WF. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J Physiol*. 1946; 105(6): 197–204. PMID: 20283155 <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1946.sp004164>
- Cullen SC, Gross EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science*. 1951;113(2942):580–582. PMID: 14834873 <https://doi.org/10.1126/science.113.2942.580>
- Pittinger CB, Moyers J, Cullen SC, Featherstone RM, Gross EG, et al. Clinicopathologic studies associated with xenon anesthesia. *Anesthesiology*. 1953; 14(1):10–17. PMID: 13017008 <https://doi.org/10.1097/0000542-195301000-00002>
- Cullen SC, Eger 2nd EI, Cullen BF, Gregory P. Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology*. 1969;31(4):305–309. PMID: 5811596 <https://doi.org/10.1097/0000542-196910000-00003>
- Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Santo M, et al. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology*. 2001; 94(4):611–614. PMID: 11379681 <https://doi.org/10.1097/0000542-200104000-00014>
- Eger EI 2nd, Laster MJ, Gregory GA, Katoh T, Sonner JM, et al. Women appear to have the same minimum alveolar concentration as men: a retrospective study. *Anesthesiology*. 2003; 99(5):1059–1061. PMID: 14576539 <https://doi.org/10.1097/0000542-200311000-00009>
- Burov NE, Potapov VN, Makeev GN. *Ksenon v anesteziologii*. Moscow: Pul's Publ.; 2000. (In Russ.)
- Wilhelm S, Ma D, Maze M, Franks NP. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1485–1491. PMID: 12170064 <https://doi.org/10.1097/0000542-200206000-00031>
- Homi HM, Yokoo N, Ma D, Warner DS, Franks NP, Maze M, et al. The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology*. 2003;99(4):876–881. PMID: 14508320 <https://doi.org/10.1097/0000542-200310000-00020>
- Banks P, Franks NP, Dickinson R. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia. *Anesthesiology*. 2010;112(3):614–622. PMID: 20124979 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181cea598>
- Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, et al. How does xenon produce anaesthesia? *Nature*. 1998;396(6709):324. PMID: 9845069 <https://doi.org/10.1038/24525>
- Raja SN, Sivanesan E, Guan Y. Central Sensitization, N-methyl-D-aspartate Receptors, and Human Experimental Pain Models: Bridging the Gap between Target Discovery and Drug Development. *Anesthesiology*. 2019;131(2):233–235. PMID:31233408 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002808>
- Greger IH, Mayer ML. Structural biology of glutamate receptor ion channels: towards an understanding of mechanism. *Curr Opin Struct Biol*. 2019;57:185–195. PMID: 31185364 <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2019.05.004>
- Huang H, Liu S, Kornberg TB. Glutamate signaling at cytoneme synapses. *Science*. 2019;363(6430):948–955. PMID: 30819957 <https://doi.org/10.1126/science.aat5053>
- Kaneko Y, Tuazon JP, Ji X, Borlongan CV. Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide Elicits Neuroprotection Against Acute Ischemic Neuronal Cell Death Associated with NMDA Receptors. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(4):1982–1995. PMID: 30513524 <https://doi.org/10.1159/000495722>
- Liu Y, Li AQ, Ma W, Gao YB, Deng LQ, et al. Limb Remote Ischemic Preconditioning Reduces Repeated Ketamine Exposure-Induced Adverse Effects in the Developing Brain of Rats. *J Mol Neurosci*. 2019;68(1):58–65. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01282-5>
- Yang Q, Huang Q, 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>
- Simon RP, Swan SH, Griffiths T, Meldrum BS. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors may protect against ischemic damage in the brain. *Science*. 1984; 226(4676):850–852. PMID: 6093256 <https://doi.org/10.1126/science.6093256>
- Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*. 2019;131:126–132. PMID: 31301445 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.039>
- Kim UJ, Lee BH, Lee KH. Neuroprotective effects of a protein tyrosine phosphatase inhibitor against hippocampal excitotoxic injury. *Brain Res*. 2019;1719:133–139. PMID: 31128098 <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.05.027>
- Andreasen SR, Lundbye CJ, Christensen TB, Thielsen KD, Schmitt-John T, Holm MM, et al. Excitatory-inhibitory imbalance in the brain of the wobler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis substantiated by riluzole and diazepam. *Neurosci Lett*. 2017;658:85–90. PMID: 28823891 <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.033>
- Wong TP, Howland JG, Wang YT. NMDA Receptors and Disease+C464. In: *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009:1177–1182. <https://doi.org/10.1016/b978-008045046-9.01223-7>
- Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, Lieb WR, Mathie A, Franks NP, 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):443–452. PMID: 14742687 <https://doi.org/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):986–995. PMID: 19552153 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819dad7>
- Maas A. Traumatic brain injury: Changing concepts and approaches. *Chin J Traumatol*. 2016;19(1):3–6. PMID: 27033264 <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2016.01.001>
- Hill CS, Coleman MP, Menon DK. Traumatic Axonal Injury: Mechanisms and Translational Opportunities. *Trends Neurosci*. 2016; 39(5):311–324. PMID: 27040729. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.03.002>
- Campos-Pires R, Armstrong SP, 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):149–158. PMID: 25188549 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000624>
- Campos-Pires R, Himet T, Valeo F, Luh C, Gruss M, Radyushkin K, 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. PMID: 31122738. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.032>
- Campos-Pires R, Koziakova M, Yonis A, Pau A, Macdonald W, Harris K, et al. Xenon Protects against Blast-Induced Traumatic Brain Injury in an In Vitro Model. *J Neurotrauma*. 2018;35(8):1037–1044. PMID: 29285980 <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5360>
- Harris K, Armstrong SP, Campos-Pires R, Kiru L, Franks NP, Dickinson R, et al. Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1137–1148. PMID: 23867231 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a2a265>
- Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371(9624):1612–1623. PMID: 18468545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60694-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60694-7)
- Guruswamy R, ElAli A. Complex Roles of Microglial Cells in Ischemic Stroke Pathobiology: New Insights and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):pii:E496. PMID: 28245599 <https://doi.org/10.3390/ijms18030496>
- Tymianski M. Emerging mechanisms of disrupted cellular signaling in brain ischemia. *Nat Neurosci*. 2011;14(11):1369–1373. PMID: 22030547 <https://doi.org/10.1038/nn.2951>

45. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2014;115:157–188. PMID: 24361499 <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006>
46. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet.* 2018;392(10154):1257–1268. PMID: 30319113 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31878-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31878-6)
47. Paroutoglou K, Parry-Jones AR. Hyperacute management of intracerebral haemorrhage. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl 2):s9–s12. PMID: 29700086 <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s9>
48. Kaiser S, Frase S, Selzner L, Lieberum JL, Wollborn J, Niesen WD, et al. Neuroprotection after Hemorrhagic Stroke Depends on Cerebral Heme Oxygenase-1. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(10):pii: E496. PMID: 31635102 <https://doi.org/10.3390/antiox8100496>
49. Ardizzone TD, Lu A, Wagner KR, Tang Y, Ran R, Sharp FR. Glutamate receptor blockade attenuates glucose hypermetabolism in perihematomal brain after experimental intracerebral hemorrhage in rat. *Stroke.* 2004;35(11):2587–2591. PMID: 15375303 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143451.14228.ff>
50. Qureshi AI, Ali Z, Suri MF, Shuaib A, Baker G, Todd K, et al. Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: An in vivo microdialysis study. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1482–1489. PMID: 12771622 <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000063047.63862.99>
51. Aronowski J, Hall CE. New horizons for primary intracerebral hemorrhage treatment: Experience from preclinical studies. *Neurol Res.* 2005;27(3):268–279. PMID: 15845210 <https://doi.org/10.1179/016164105X25225>
52. Wang JA, Tong ML, Zhao B, Zhu G, Xi DH, Yang JP. Parthenolide ameliorates intracerebral hemorrhage-induced brain injury in rats. *Phytother Res.* 2020;34(1):153–160. PMID: 31497910 <https://doi.org/10.1002/ptr.6510>
53. Hickenbottom SL, Grotta JC, Strong R, Denner LA, Aronowski J. Nuclear factor-kappaB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke.* 1999;30(11):2472–2477. PMID: 10548686 <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.11.2472>
54. Wu J, Sun L, Li H, Shen H, Zhai W, Yu Z, et al. Roles of programmed death protein 1/programmed death-ligand 1 in secondary brain injury after intracerebral hemorrhage in rats: selective modulation of microglia polarization to anti-inflammatory phenotype. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):36. PMID: 28196545 <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0790-0>
55. Wang J, Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(5):894–908. PMID: 17033693 <https://doi.org/10.1038/sj.cbfm.9600403>
56. Wang J, Fields J, Zhao C, Langer J, Thimmulappa RK, Kensler TW, et al. Role of nrf2 in protection against intracerebral hemorrhage injury in mice. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43(3):408–414. PMID: 17602956 <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.020>
57. Veltkamp R, Purrucker J. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(10):80. PMID: 28887767 <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0783-5>
58. Sansing LH. Intracerebral Hemorrhage. *Semin Neurol.* 2016;36(3):223–224. PMID: 27214696 <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583296>
59. David HN, Haelewyn B, Rizzo JJ, Colloc'h N, Abraini JH. 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):718–728. PMID: 20087367 <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.275>
60. Sheng SP, Lei B, James ML, Lascola CD, Venkatraman TN, Jung JY, et al. Xenon neuroprotection in experimental stroke: interactions with hypothermia and intracerebral hemorrhage. *Anesthesiology.* 2012;117(6):1262–1275. PMID: 23143806 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182746b81>
61. Lavaur J, Le Nogue D, Lemaire M, Pype J, Farjot G, Hirsch EC, et al. The noble gas xenon provides protection and trophic stimulation to midbrain dopamine neurons. *J Neurochem.* 2017;142(1):14–28. PMID: 28398653 <https://doi.org/10.1111/jnc.14041>
62. Coburn M, Maze M, Franks NP. The neuroprotective effects of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2008;36(2):588–595. PMID: 18216607 <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0b013e3181611f8a6>
63. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017;389(10069):655–666. PMID: 27637674 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7)
64. Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int.* 2017;8:11. PMID: 28217390 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.198738>
65. Veldeman M, Coburn M, Rossaint R, Clusmann H, Nolte K, Kremer B, et al. Xenon Reduces Neuronal Hippocampal Damage and Alters the Pattern of Microglial Activation after Experimental Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Controlled Animal Trial. *Front Neurol.* 2017; 8:511. PMID: 29021779 <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00511>
66. Miao YF, Peng T, Moody MR, Klegerman ME, Aronowski J, Grotta J, et al. Delivery of xenon-containing echogenic liposomes inhibits early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep.* 2018;8(1):450. PMID: 29323183 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18914-6>
67. Káradóttir R, Cavellier P, Bergersen LH, Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature.* 2005;438(7071):1162–1166. PMID: 16372011 <https://doi.org/10.1038/nature04302>
68. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke.* 1996;27(9):1641–1646. PMID: 8784142 <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.9.1641>
69. Fries M, Brücken A, Çizen A, Westerkamp M, Löwer C, Deike-Grindemann J, et al. Combining xenon and mild therapeutic hypothermia preserves neurological function after prolonged cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med.* 2012;40(4):1297–1303. PMID: 22425822 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823c8ce7>
70. Laitio R, Hynninen M, Arola O, Virtanen S, Parkkola R, Saunavaara J, et al. Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White Matter Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(11):1120–1128. PMID:26978207 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1933>
71. Laitio T, Maze M. Xenon limits brain damage following cardiac arrest. *Shock.* 2018;18(1S3):192–195.
72. Shu Y, Patel SM, Pac-Soo C, Fidalgo AR, Wan Y, Maze M, et al. Xenon pretreatment attenuates anesthetic-induced apoptosis in the developing brain in comparison with nitrous oxide and hypoxia. *Anesthesiology.* 2010;113(2):360–368. PMID: 20613483 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181d960d7>
73. Yang YW, Wang YL, Lu JK, Tian L, Jin M, Cheng WP, et al. Delayed xenon post-conditioning mitigates spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits by regulating microglial activation and inflammatory factors. *Neural Regen Res.* 2018;13(3):510–517. PMID: 29623938 <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228757>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гребенчиков Олег Александрович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР;
<http://orcid.org/0000-0001-9045-6017>, oleg.grebenchikov@yandex.ru;
 18%: сбор материала, редактирование текста, подготовка текста к печати

Шпичко Андрей Иванович

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0002-4652-3259>, shpichko.a@yandex.ru;
 18%: редактирование первичного материала, 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;
 16%: редактирование текста

Молчанов Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ общей реаниматологии ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0001-8520-9468>, igormol46@mail.ru;
 12%: концепция статьи, окончательное утверждение текста

- Шабанов Аслан Курбанович** доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии при критических состояниях ФНКЦ РР, зам. 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; 12%: подготовка текста к печати
- Хусаинов Шамиль Жафярович** врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-3177-8929>, shamilkhusainov1989@gmail.com; 12%: сбор первичного материала
- Петриков Сергей Сергеевич** член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, sklif@zdrav.mos.ru; 12%: редактирование текста

Received on 30.08.2019

Accepted on 05.12.2019

Поступила в редакцию 30.08.2019

Принята к печати 05.12.2019

Neuroprotective Properties of Xenon According to Experimental Studies

O.A. Grebenchikov^{1*}, A.I. Shpichko¹, A.K. Yevseyev², I.V. Molchanov¹, A.K. Shabanov^{1,2}, S.Z. Khusainov^{1,2}, S.S. Petrikov²

Laboratory for Organ Protection in Critical Conditions

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation

25 Petrovka St., Moscow 107031, Russian Federation

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department

3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

* **Contacts:** Oleg A. Grebenchikov, Dr. Med. Sci., Senior Researcher of the Laboratory for Organ Protection in Critical Conditions, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation. Email: oleg.grebenchikov@yandex.ru

ABSTRACT An increase in the number of patients with severe brain damage of various etiologies determines the need to improve neuroprotection technologies. The review is devoted to modern views on the mechanisms of brain protection, as well as the basic processes underlying damage to neurons. The article discusses the results of the most important experimental studies in this area using inert xenon gas. The authors analyzed a number of works highlighting neuroprotective properties of the xenon inhalation anesthetic in studies performed in vitro and in vivo. The main mechanisms of neuronal death depending on the type of damage are shown, the points of application of the protective effect of xenon on the brain and the prospects for further research in this area are demonstrated in the article.

Keywords: xenon, neuroprotection, stroke, traumatic brain injury, subarachnoid hemorrhage

For citation Grebenchikov OA, Shpichko AI, Yevseyev AK, Molchanov IV, Shabanov AK, Khusainov SZ, et al. Neuroprotective Properties of Xenon According to Experimental Studies (a Literature Review). *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(1):00–00. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

- Oleg A. Grebenchikov Dr. Med. Sci., Senior Researcher of the Laboratory for Organ Protection in Critical Conditions, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; <http://orcid.org/0000-0001-9045-6017>, oleg.grebenchikov@yandex.ru; 18%: collection of the material, text editing, preparing text for printing
- Andrey I. Shpichko Cand. Med. Sci., Leading Researcher the Laboratory for Organ Protection in Critical Conditions, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; <https://orcid.org/0000-0002-4652-3259>, e-mail: shpichko.a@yandex.ru; 18%: editing the primary material, preparing the text for printing
- Anatoly K. Yevseyev Dr. Chem. Sci., Leading Researcher of the Department of General Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0002-0832-3272>, anatolevseev@gmail.com; 16%: text editing
- Igor V. Molchanov Dr. Med. Sci., Professor, Director of Research Institute of General Resuscitation, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; <https://orcid.org/0000-0001-8520-9468>, igormol46@mail.ru; 12%: concept of the article, final approval of the text
- Aslan K. Shabanov Dr. Med. Sci., Senior Researcher of the Laboratory for Clinical Pathophysiology in Critical Conditions, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>, aslan_s@mail.ru; 12%: preparation of the text for printing
- Shamil Z. Khusainov Anesthesiologist and Resuscitator of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0002-3177-8929>, shamilkhusainov1989@gmail.com; 12%: collection of primary material
- Sergey S. Petrikov Corresponding Member of RAS, Dr. Med. Sci., Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, sklif@zdrav.mos.ru; 12%: text editing