

КОГНИТИВНЫЙ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС КРЫС ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ КСЕНОНА

Евгений Евгеньевич Беда^{1✉}, Олег Александрович Гребенчиков²,
Владимир Терентьевич Долгих³, Виктория Витальевна Антонова⁴

^{1,2,3,4}Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

¹beda.evgeniy@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0009-0008-4637-7598>

²oleg.grebenchikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

³prof_dolgih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

⁴victoryant.sci@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0819-7886>

Аннотация. Цель – оценить эффективность ингаляции ксенона в различных концентрациях на неврологические и когнитивные нарушения при моделировании у крыс открытой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Эксперименты провели на 35 крысах-самцах линии Wistar массой 250–350 г. После моделирования открытой ЧМТ животные получали ингаляцию смесью газов: 5 ложно оперированных животных (ЛО), которым проводили только анестезию без ЧМТ и ингаляций, контрольная группа с ЧМТ + ингаляция N₂ 70 % / O₂ 30 % или (группа «ЧМТ», n = 10); опытная группа с ЧМТ + ингаляция ксенон-кислород 70 % / O₂ 30 % (группа «ЧМТ + iXe70», n = 10), опытная группа с ЧМТ + ингаляция ксенон-кислород и азот – Xe 35 % / O₂ 30 %, азот 35 % (группа «ЧМТ + iXe + N₂», n = 10) в течение 60 минут. После ингаляции газами животных наблюдали в течение 14 дней. На 3, 7 и 14-й день исследовали неврологический тест «Постановка конечности на опору». Оценку сохранности когнитивных функций, таких как обучение и пространственная память, осуществляли с использованием теста «Водный лабиринт Морриса» с контрольным тестированием на 14-й день. После проведения тестов на 14-й день наблюдения выполняли эвтаназию и забирали головной мозг для исследований. Установили, что выбранные концентрации ксенона в дозах 0,25 и 0,5 МАК статистически значимо уменьшали выраженность через 7 и 14 дней как неврологического дефицита, так и когнитивных нарушений, а повышение концентрации ксенона значимо не увеличивало нейропротективный эффект.

Ключевые слова: ксенон, открытая черепно-мозговая травма у крыс, неврологические и когнитивные нарушения

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» по теме научно-исследовательской работы «Молекулярные механизмы действия инертных газов при тяжелых повреждениях головного мозга и клиничко-экспериментальное обоснование применения их нейроритропротективных свойств в анестезиологии-реаниматологии» (№ FGWS – 2022-0002).

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Беда Е. Е., Гребенчиков О. А., Долгих В. Т., Антонова В. В. Когнитивный и неврологический статус крыс после моделирования острой черепно-мозговой травмы на фоне применения различных концентраций ксенона // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 1. С. 92–98. DOI 10.35266/2949-3447-2024-1-13.

Original article

COGNITIVE AND NEUROLOGICAL STATE OF RATS FOLLOWING THE SIMULATION OF ACUTE TRAUMATIC BRAIN INJURY ASSOCIATED WITH VARIOUS XENON CONCENTRATIONS

Evgeniy E. Beda^{1✉}, Oleg A. Grebenchikov², Vladimir T. Dolgikh³, Viktoriya V. Antonova⁴

^{1,2,3,4}Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

¹beda.evgeniy@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0009-0008-4637-7598>

²oleg.grebenchikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

³prof_dolgih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

⁴victoryant.sci@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0819-7886>

Abstract. The study aims to evaluate the efficacy of xenon inhalation at various concentrations on neurological and cognitive impairments when simulating open traumatic brain injury (TBI) in rats. Tests were performed on 35 male Wistar rats weighing from 250 to 350 g. After simulating an open traumatic brain injury, the animals received inhalation with a mixture of gases: 5 sham operated animals received only anesthesia without traumatic brain injury and inhalations, a control group with traumatic brain injury + inhalation N_2 70 % / O_2 30 % (group "TBI", $n = 10$); an experimental group with traumatic brain injury + inhalation of xenon-oxygen 70 % / O_2 30 % (group "TBI + iXe70", $n = 10$), an experimental group with traumatic brain injury + inhalation of xenon-oxygen and nitrogen – Xe 35 % / O_2 30 %, nitrogen 35 % (group "TBI + iXe + N_2 ", $n = 10$) for 60 minutes. After gas inhalation, the animals were observed for 14 days. On the 3rd, 7th and 14th days, the neurological limb placement test was carried out. The preservation of cognitive functions, such as learning and spatial memory, was assessed using the Morris water maze test with control testing on the 14th day. After testing, on the 14th day of observation, euthanasia was performed, and the brain was collected for research. It was found that the selected xenon concentrations in doses of 0.25 and 0.5 MAC statistically significantly reduced the severity of both neurological deficit and cognitive impairment in 7 and 14 days, whereas increasing the xenon concentration did not significantly enhance the neuroprotective effect.

Keywords: xenon, open traumatic brain injury in rats, neurological and cognitive impairments

Funding: the study was supported by the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, the topic of research "Molecular Mechanisms of Inert Gases in Severe Brain Damage and Clinical and Experimental Use of Neurocytoprotective Properties in Anesthesiology and Intensive Care Medicine" (No. FGWS – 2022-0002).

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Beda E. E., Grebenchikov O. A., Dolgikh V. T., Antonova V. V. Cognitive and neurological state of rats following the simulation of acute traumatic brain injury associated with various xenon concentrations. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(1):92–98. DOI 10.35266/2949-3447-2024-1-13.

ВВЕДЕНИЕ

Травматизм является одной из важнейших медико-социальных проблем для большинства стран мира, поскольку отмечается рост смертельных исходов и инвалидизации в связи с урбанизацией, развитием машиностроения, увеличением количества быстроходных средств передвижения и большей их доступностью для населения, что увеличивает частоту травматизма, в том числе и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [1]. В Российской Федерации частота ЧМТ составляет 4–4,5 случая на 1 000 населения в год. Основной контингент пострадавших – лица трудоспособного возраста (от 20 до 50 лет), а летальность при тяжелых формах ЧМТ с наличием внутримозговых гематом, очагов ушиба головного мозга колеблется от 41 до 85 %. Важно отметить, что ЧМТ остается одной из главных причин инвалидизации населения. Так, количество лиц со стойкой нетрудоспособностью в результате перенесенной ЧМТ достигает 25–30 % [2].

Повреждение головного мозга вследствие ЧМТ запускает каскад патофизиологических реакций, в основе которого лежит опосредованная рецепторами NMDA эксайтотоксичность, которая является ведущим звеном патогенеза острых и хронических нейродегенеративных расстройств, вплоть до болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [3].

Почти четверть века назад ксенон был зарегистрирован как средство для общей анестезии. Ксенон – инертный газ, антагонист постсинаптических NMDA-рецепторов, которые располагаются на мембранах нейронов, глиальных клеток, макрофагов, нейтрофилов [4]. NMDA-рецепторы играют ключевую роль в формировании памяти и обучения, ответственны за ноцицептивную функцию, острые и хронические неврологические заболевания, расстройства психики и развитие патологического болевого синдрома [5]. Эти рецепторы обуславливают гипе-

рактивацию нейронов под влиянием возбуждающих аминокислот и формируют зависимость от психоактивных веществ [6, 7]. На сегодняшний день известно, что ксенон оказывает антистрессорный эффект, снижает уровень тревоги в субнаркозных концентрациях и находит применение в терапии пограничных психических расстройств [8, 9]. Показаны нейропротекторные эффекты ксенона не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях [10, 11].

На сегодняшний день терапия посттравматических когнитивных нарушений является сложной и далекой от решения проблемой. Неврологические и когнитивные нарушения имеют многофакторную природу и зависят как от первичного повреждения мозга, так и от вторичных ишемических нарушений в областях, отдаленных от первичного очага, а также могут быть обусловлены ранее, до развития травмы, существовавшими когнитивными расстройствами [12, 13]. В связи с этим для патогенетической коррекции посттравматических когнитивных нарушений представляет большой интерес нейропротективная терапия, в отношении которой не существует единой доказательной базы для используемых в этих целях препаратов, и их эффективность следует изучать [14], что и явилось целью нашего исследования.

Цель – оценить эффективность ингаляции ксенона в различных концентрациях на неврологические и когнитивные нарушения при моделировании у крыс открытой черепно-мозговой травмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты провели на 35 крысах-самцах линии Wistar массой 250–350 г. Протокол исследования был утвержденным Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР № 3/23/2 от 11 октября 2023 г. Накануне эксперимента животные не получали корм, но имели доступ к воде.

Моделирование открытой ЧМТ. Под общей анестезией (хлоралгидрат 300 мг/кг внутривенно) моделировали ЧМТ путем дозированного контузионного повреждения открытого головного мозга [15]. Кожу на голове крысы освобождали от волосяного покрова в области операционного поля и обрабатывали 0,05 %-м раствором хлоргексидина. Крысу размещали в стереотаксической раме, голову фиксировали и делали разрез кожи вдоль сагиттального шва. Отверстие высверливали в теменной и лобной кости черепа с помощью фрезы диаметром 5 мм над левым полушарием в области локализации сенсомоторной коры по стереотаксическим координатам: 2,5 мм латерально от сагиттального шва и 1,5 мм каудально от носительно брегмы.

Установку для нанесения травмы размещали таким образом, чтобы боек установки для нанесения травмы находился над твердой мозговой оболочкой. Затем на боек сбрасывали груз массой 50 г с высоты 10 см. Кожу ушивали викрилом № 4, а область операции обрабатывали 5 %-м раствором бриллиантового зеленого. До выхода животного из наркоза температуру тела поддерживали на уровне $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ с помощью электрической грелки, используя ректальный датчик температуры тела, соединенный с термореле. Ложно оперированным животным ($n = 5$) проводили только истончение теменной кости буром без формирования сквозного отверстия и нанесения удара. Время проведения этой операции составляло 15–20 минут, после ее завершения крыс помещали в герметичную камеру. Животным контрольной группы подавали в камеру кислородно-воздушную смесь, а в группах исследования – ксенон в концентрации 70 об. % (0,5 МАК) и 35 об. % (0,25 МАК) в течение 60 минут.

Рандомизация животных. Крыс случайным образом разделили на 4 группы:

1. Ложно оперированные животные ($n = 5$); им проводили анестезию, подготовительные мероприятия без ЧМТ и ингаляций (группа ЛО).
2. Контрольная группа с ЧМТ + ингаляция N_2 70 % / O_2 30 % (группа «ЧМТ», $n = 10$).
3. Опытная группа с ЧМТ + ингаляция Xe 70 % / O_2 30 % (группа «ЧМТ + iXe70», $n = 10$).
4. Опытная группа с ЧМТ + ингаляция Xe 35 % / O_2 30 %, азот 35 % (группа «ЧМТ + iXe35», $n = 10$).

Для оценки *неврологического статуса* применили тест «Постановка конечности на опору (ПКО)», использовали протокол, разработанный М. De Rusk и соавт. [16], и модифицированный протокол J. Jolkkonen и соавт. [17]. Крыс приучали к рукам в течение недели до тестирования. Тест состоял из семи испытаний, оценивавших сенсомоторную интеграцию передних и задних конечностей в ответ на тактильную, проприоцептивную и зрительную стимуляцию. Тест оценивали следующим образом: крыса выполняла испытание нормально – 2 балла; с промедлением (> 2 секунд) и/или не полностью – 1 балл; крыса не выполнила испытание – 0 баллов. Баллы суммировали, а результаты представляли в виде суммы баллов за тест. Крысы были приучены к рукам за 3 дня до тестирования. Неврологический дефицит оценивали по функциональным нарушениям в передних и задних конечностях, противоположных поврежденному полушарию, выявленных с помощью серии из 7 тестов «Постановка конечности

на опору», выполненных на оборудовании ООО «НПК Открытая Наука» (Москва).

Оценку *сохранности когнитивных функций*, таких как обучение и пространственная память проводили с использованием теста «Водный лабиринт Морриса», представляющий собой круглый бассейн диаметром 150 см и высотой 60 см, наполовину наполненный водой, в одном из секторов которого устанавливали платформу высотой 28 см. Обучение проводили с 7-го по 10-й день эксперимента: каждому животному предоставляли 4 попытки с разным стартом по 120 секунд для нахождения и запоминания места расположения платформы. Фиксировали латентный период нахождения платформы в каждой попытке. Тестирование осуществляли на 14-й день после моделирования ЧМТ: животному в течение 60 секунд необходимо было определить место, где располагалась платформа при старте с новой позиции. Фиксировали латентный период вхождения в сектор, где на этапе обучения находилась платформа.

Весь эксперимент выполнен в соответствии с Европейской конвенцией ETS № 123 о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях (Страсбург) от 18 марта 1986 г. с приложением от 15.06.2006; Международным соглашением о гуманном обращении с животными от 24 ноября 1986 г.; Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition (Руководство по уходу и использованию лабораторных животных, 2010 г.); Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes от 22 сентября 2010 г.; «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения России от 01.04.2016 № 199н.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft. Inc., США) и GraphPad Prism. Нормальность распределения признака в выборках оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены как медиана и интерквартильный интервал. Статистические различия в данных, имевших хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, анализировали с использованием U-теста Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони для сопоставления трех и более групп, а также критерий Краскела – Уоллиса или U-теста Манна – Уитни для анализа не более двух групп. Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам неврологического осмотра у всех животных, которым моделировали ЧМТ, отмечали значимый неврологический дефицит, который в среднем на 3-и сутки в группе «ЧМТ» составил 2 [1; 5] балла; в группе «ЧМТ + iXe70» – 3 [1; 7] балла, а в группе «ЧМТ + iXe35» – 2 [1,0; 6,0] балла (табл. 1).

В группе ЛО также отмечался небольшой неврологический дефицит 11 [10,5; 12], ($p = 0,013$) – по отношению к контрольным, ($p = 0,04$) – по отношению к lesioned животным. На 7-е сутки наблюдения в группе «ЧМТ + iXe70 %» отмечалась устойчивая положительная динамика, в то время как в группе «ЧМТ» неврологический дефицит незначимо улучшался (различия между группами оказались значимыми – $p = 0,045$).

На 14-е сутки в группе «ЧМТ + iXe70» отмечали выраженное восстановление неврологического статуса,

медиана которого составила 9 [8; 10,5] в сравнении с 7 [3; 6,5] баллами в группе «ЧМТ».

Таблица 1

Динамика неврологического дефицита (в баллах) у животных после ЧМТ (с тестом «Постановка конечности на опору»), Ме [Q1; Q3]

Сроки исследования	ЛО	«ЧМТ»	«ЧМТ + iXe70»	«ЧМТ + iXe35»
3-и сутки	11 [10,5; 12]	2 [1; 5,0]*	3 [1; 7]*	2 [1,0; 6,0]*
7-е сутки	12 [9; 2; 13,3]	2 [1; 5,0]*	6 [2; 8,0]*	6,5 [4,5; 8,5]*
14-е сутки	13 [9; 14]	7 [3; 6,5]*	9 [8; 10,5]	10 [9; 11,5]

Примечание: ЛО – ложно оперированные; «ЧМТ» – контрольные животные; «ЧМТ + iXe70» – леченные животные кислородно-ксеноновой смесью (30 об. % кислород, 70 об. % ксенон); «ЧМТ + iXe35» – леченные животные кислородно-ксеноновой смесью (35 % ксенон, 30 % кислород, 35 % азот); $p < 0,05$ – по отношению к группе ложно оперированных. Составлено авторами.

При ингаляции ксенона в концентрации 35 об. % (0,25 МАК) на выраженность неврологических нарушений по результатам неврологического осмотра отметили, что у всех животных, которым моделировали ЧМТ, наблюдали значимый неврологический дефицит, который в среднем на 3-и сутки составил: в группе «ЧМТ» – 2 [1; 5] балла, в группе «ЧМТ + iXe70» – 3 [1; 7]*, в группе «ЧМТ + iXe35» – 2 [1; 6] балла (табл. 1). В группе ЛО также отмечался небольшой неврологический дефицит – 11 [10,5; 12], ($p = 0,013$) по отношению к контрольным животным.

На 7-е сутки наблюдения в группе «ЧМТ + iXe35» отмечали устойчиво положительную динамику, в то время как в группе «ЧМТ» неврологический дефицит незначительно улучшался ($p = 0,03$). На 14-е сутки в группе «ЧМТ + iXe35» наблюдали отчетливо выраженное восстановление неврологического статуса, медиана которого составила 10 [9; 11,5] баллов в сравнении с 7 [3; 6,5] баллами в группе «ЧМТ» ($p = 0,0025$).

Таким образом, при изучении влияния ингаляции ксенона в различных концентрациях 70 об. % (0,5 МАК) и 35 об. % (0,25 МАК) на выраженность неврологических нарушений установлено, что ксенон

в выбранных концентрациях значительно уменьшал неврологический дефицит на 7 и 14-й дни посттравматического периода. Кроме того, увеличение концентрации ксенона в газовой смеси до 70 об. % значительно не увеличивает его нейропротективный эффект.

По результатам тестирования животных в «Водном лабиринте Морриса», латентный период нахождения платформы у ложно оперированных животных оказался равным 9 [6–11] секундам. В контрольной группе с экспозицией кислородно-азотной смеси (30 об. % кислород, 70 об. % азот) в течение 60 мин латентный период превышал в 2 раза ($p = 0,008$) показатель ложно оперированных животных (табл. 2), что свидетельствует о значительном ухудшении способности к обучению и пространственному распознаванию у животных на фоне перенесенного травматического повреждения мозга. При экспозиции ксенон-кислородной смеси ЧМТ + iXe70 (ксенон 70 об. % и кислород 30 об. %) латентный период нахождения платформы животных сократился на 40 % ($p = 0,02$) по сравнению с контрольной группой, однако значительно превышая аналогичный показатель у ложно оперированных животных ($p = 0,045$).

Таблица 2

Латентный период нахождения крыс (секунд) в «Водном лабиринте Морриса», Ме [Q1; Q3]

Сроки исследования	ЛО	«ЧМТ»	«ЧМТ + iXe70»	«ЧМТ + iXe35»
14-е сутки	9 [6–11]	18 [14–19]*	11 [7–12]	12 [11–13]

Примечание: ЛО – ложно оперированные; «ЧМТ» – контрольные животные; «ЧМТ + iXe70» – леченные животные кислородно-ксеноновой смесью (30 об. % кислород, 70 об. % ксенон). «ЧМТ + iXe35» – леченные животные кислородно-ксеноновой смесью (35 % ксенон, 30 % кислород, 35 % азот); $p < 0,05$ – по отношению к группе ложно оперированных. Составлено авторами.

По результатам тестирования животных в «Водном лабиринте Морриса», получавших ингаляции ксенона в концентрации 35 об. % (0,25 МАК), латентный период нахождения платформы у ложно оперированных животных составил 9 секунд [6–11]. В контрольной группе с экспозицией кислородно-азотная смесь (30 об. % кислород, 70 об. % азот) в течение 180 минут латентный период превышал в 2 раза ($p = 0,008$) показатель ложно оперированных животных, что свидетельствует о значительном ухудшении способности к обучению и пространственному распознаванию у животных на фоне перенесенного травматического повреждения мозга. При экспозиции ксенон-кислородной смеси (ксенон 35 об. %, кислород – 30 об. %, азот – 35 об. %) латентный период нахождения платформы сократился на 33 % ($p = 0,035$)

по сравнению с контрольной группой, однако значительно превышал аналогичный показатель ложно оперированных животных ($p = 0,01$).

Черепно-мозговая травма может иметь пожизненные и динамические последствия для здоровья и благополучия пострадавшего. Исследования долгосрочных последствий подчеркивают, что для многих пациентов ЧМТ следует рассматривать как хроническое заболевание. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что функциональные результаты после травмы могут улучшаться или ухудшаться в течение двух десятилетий после травмы, а уровень смертности от всех причин остается повышенным в течение многих лет [18]. Кроме того, ЧМТ представляет собой фактор риска развития различных неврологических

заболеваний, включая эпилепсию, инсульт и нейро-дегенеративные заболевания [19].

Когнитивные расстройства, возможно, являются значимым препятствием для возвращения к «нормальной» жизни. Эти нарушения присутствуют у большого количества пациентов. Когнитивный дефицит выявлен у пострадавших с такими ЧМТ, как: сотрясение головного мозга – в 93,75 % случаях; с ушибом легкой степени – в 90 %, с ушибом средней тяжести – в 98,6 % [20]. По данным Н. Н. Боголепова и соавт. [21], определяющим фактором в инвалидизации пациентов, получивших ЧМТ, является когнитивный дефицит. Частота когнитивных нарушений достоверно выше, чем других неврологических симптомов, при этом психологические нарушения, связанные с ЧМТ, характеризуются относительной стойкостью, и восстановление может продолжаться до 12 месяцев.

В соответствии с исследованиями, проведенными в Российской Федерации, нарушения когнитивных функций спустя 3 месяца после перенесенного сотрясения или ушиба головного мозга сохраняются более чем у 80 % больных [22]. По данным С. А. Немковой [23], у детей, перенесших легкую ЧМТ, нарушения памяти и внимания выявлены у 75 %, зрительномоторной координации, включая астенические расстройства – у 88 %, хронические головные боли – у 95 %. По сравнению с легкой ЧМТ в последствиях перенесенной среднетяжелой и тяжелой ЧМТ зарегистрированы выраженные когнитивная и двигательная дисфункции, которые сопровождаются неврологической симптоматикой у 94–100 % детей, что приводит к трудностям в обучении, самообслуживании и негативно сказывается на социальной адаптации в целом.

Когнитивные и неврологические нарушения при травматическом поражении головного мозга требуют активной терапии, поэтому так важен поиск лекарственных препаратов и лечебных методик, способных уменьшить инвалидизацию после перенесенной ЧМТ [24]. Применение инертного газа ксенона, который, по последним данным научной литературы, обладает нейротрофическими и нейропротективными свойствами, в качестве компонента терапии представляет значительный интерес [25].

Поданным недавних исследований, ксенон обладает положительным психотропным эффектом, который проявляется в улучшении внимания и повышении работоспособности, а также снижении тревожности [26–28].

В исследовании Ю. Ю. Герасимовой и соавт. [6] было показано, что субнаркозные дозы ксенона (0,25 МАК) курсом до 10 процедур снижают тревожность у пациентов с различными формами фобических расстройств без органической патологии головного мозга. Исследование Ю. А. Перова и соавт. [29] показало положительный эффект ингаляций кислородно-ксеноновой смеси 0,1–0,2 МАК (Xe 5–10 %, O_2 95–90 %) у пациентов с паркинсонизмом и возрастной атрофией коры головного мозга.

В нашем исследовании установлено, что ингаляция ксенона в концентрации 0,35 об. % (0,25 МАК) при экспозиции 60 мин после моделирования открытой ЧМТ у крыс значительно улучшает неврологический статус на 7 и 14-е дни наблюдения – по данным теста ПКО, и их способности к обучению – по данным теста «Водный лабиринт Морриса». Повышение концентрации ксенона в газовой смеси до 70 об. % значимо не увеличивает его защитный эффект. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о высокой эффективности терапии ксеноном как при концентрации 0,25 МАК, так и при концентрации 0,5 МАК в посттравматическом периоде после открытой ЧМТ и перспективности его использования в коррекции неврологических и когнитивных нарушений после ЧМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

60-минутная ингаляция 0,25 и 0,5 МАК ксенона статистически значимо уменьшали неврологический (на 7 и 14-е сутки) и когнитивный дефициты. При этом увеличение концентрации ксенона в газовой смеси значимо не приводило к увеличению нейропротекторного эффекта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Крылов В. В., Талыпов А. Э., Левченко О. В. и др. Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы. М.: АБВ-пресс, 2019. 859 с.
2. Петриков С. С., Солодов А. А., Бадыгов С. А. и др. Влияние L-лизина эсцината на внутричерепное давление у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой, находящихся в критическом состоянии // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2016. № 2. С. 31–36.
3. Wong T. P., Howland J. G., Wang Y. T. NMDA receptors and disease +C464 // Encyclopedia of neuroscience / Squire L. R., ed. 2009. P. 1177–1182.
4. Буров Н. Е., Молчанов И. В., Николаев Л. Л. Ксенон в медицине: прошлое, настоящее и будущее // Клиническая практика. 2011. № 2. С. 3–11.
5. McGuigan S., Scott D. A., Evered L. et al. Performance of the bispectral index and electroencephalograph derived parameters of anesthetic depth during emergence from xenon and

REFERENCES

1. Krylov V. V., Talypov A. E., Levchenko O. V. et al. Khirurgiia tiazheloi cherepno-mozgovoi travmy. Moscow: ABV-press; 2019. 859 p. (In Russ.).
2. Petrikov S. S., Solodov A. A., Badygov S. A. et al. Effects of L-lysine aescinat on intracranial pressure in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2016;(2):31–36. (In Russ.).
3. Wong T. P., Howland J. G., Wang Y. T. NMDA receptors and disease +C464. In: Squire L. R., editor. *Encyclopedia of neuroscience*. 2009. p. 1177–1182.
4. Burov N. E., Molchanov I. V., Nikolaev L. L. Xenon in medicine: The past, the present and the future. *Journal of Clinical Practice*. 2011;(2):3–11. (In Russ.).
5. McGuigan S., Scott D. A., Evered L. et al. Performance of the bispectral index and electroencephalograph derived parameters of anesthetic depth during emergence from xenon and

- sevoflurane anesthesia // *J Clin Monit Comput.* 2023. Vol. 37, no. 1. P. 71–81. DOI 10.1007/s10877-022-00860-y.
6. Герасимова Ю. Ю., Ермаков М. А. Нейропротективные эффекты субнаркологических и наркотических концентраций медицинского ксенона // *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2017. Т. 3, № 3. С. 21–24.
 7. Burov N. E., Makeev G. N., Potapov V. N. Applying xenon technologies in Russia // *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2000. Vol. 9, no. 2. P. 132–133.
 8. Филиппова Н. В., Барыльник Ю. Б., Юрова Э. Г. Применение ксенона в терапии зависимых состояний // *Наркология.* 2019. № 6. С. 92–99.
 9. Багаев В. Г., Митиш В. А., Сабина Т. С. и др. Оценка антистрессорного эффекта субнаркологических концентраций ксенона при лечении тяжелой травмы у детей // *Детская хирургия.* 2020. Т. 24, № 4. С. 249–255.
 10. Гребенчиков О. А., Молчанов И. В., Шпичко А. И. и др. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований // *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2020. Т. 9, № 1. С. 85–95. DOI 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95.
 11. Гребенчиков О. А., Евсеев А. К., Кулабухов В. В. и др. Нейропротективные эффекты ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом при тяжелом ишемическом инсульте // *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2022. Т. 11, № 4. С. 561–572. DOI 10.23934/2223-9022-2022-11-4-561-572.
 12. Путилина М. В. Применение нейропептидов животного происхождения в терапии неврологических заболеваний // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2023. Т. 123, № 9. С. 37–42. DOI 10.17116/jnevro202312309137.
 13. Соловьева Э. Ю., Карнеев А. Н., Амелина И. П. Лечение больных с последствиями черепно-мозговой травмы // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2023. Т. 123, № 3. С. 26–33. DOI 10.17116/jnevro202312303126.
 14. Гребенчиков О. А., Скрипкин Ю. В., Герасименко О. Н. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020. Т. 24, № 2. С. 26–45. DOI 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45.
 15. Wei C., Zhu F., Yu J. et al. Tongqiao Huoxue Decoction ameliorates traumatic brain injury-induced gastrointestinal dysfunction by regulating CD36/15-LO/NR4A1 signaling, which fails when CD36 and CX3CR1 are deficient // *CNS Neuroscience Therapeutics.* 2023. Vol. 29, no. S1. P. 161–184. DOI 10.1111/cns.14247.
 16. De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M. et al. Photochemical stroke model: Flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats // *Stroke.* 1989. Vol. 20, no. 10. P. 1383–1390. DOI 10.1161/01.str.20.10.1383.
 17. Jolkonen J., Puurunen K., Rantakömi S. et al. Behavioral effects of the alpha(2)-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats // *Eur J Pharmacol.* 2000. Vol. 400, no. 2–3. P. 211–219.
 18. Бояринов Г. А., Соловьева О. Д., Яковлева Е. И. и др. Метаболическая коррекция сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в остром периоде черепно-мозговой травмы у крыс // *Общая реаниматология.* 2021. Т. 17, № 1. С. 57–68. DOI 10.15360/1813-9779-2021-1-57-68.
 19. Wilson L., Stewart W., Dams-O'Connor K. et al. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury // *Lancet Neurol.* 2017. Vol. 16, no. 10. P. 813–825. DOI 10.1016/S1474-4422(17)30279-X.
 20. Чухловина М. Л., Чухловин А. А. Особенности ведения пациентов с черепно-мозговой травмой // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2021. Т. 121, № 9. С. 145–151. DOI 10.17116/jnevro2021121091145.
 - sevoflurane anesthesia. *J Clin Monit Comput.* 2023;37(1):71–81. DOI 10.1007/s10877-022-00860-y.
 6. Gerasimova Yu. Yu., Ermakov M. A. Neuroprotective effects subarcticus and drug concentrations medical xenon. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti.* 2017;3(3):21–24. (In Russ.).
 7. Burov N. E., Makeev G. N., Potapov V. N. Applying xenon technologies in Russia. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2000;9(2):132–133.
 8. Filippova N. V., Barylnik Yu. B., Yurova E. G. Primenenie ksenona v terapii zavisimyykh sostoyanii. *Narcology.* 2019;(6):92–99. (In Russ.).
 9. Bagaev V. G., Mitish V. A., Sabinina T. S. et al. The antistress effect of Xenon in subnarcotic concentrations in children with severe injuries. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2020;24(4):249–255. (In Russ.).
 10. Grebenchikov O. A., Molchanov I. V., Shpichko A. I. et al. Neuroprotective properties of xenon according to experimental studies. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2020;9(1):85–95. DOI 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95. (In Russ.).
 11. Grebenchikov O. A., Evseev A. K., Kulabukhov V. V. et al. Neuroprotective effects of inhaled xenon for sedation compared with propofol intravenous sedation in severe ischemic stroke. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2022;11(4):561–572. DOI 10.23934/2223-9022-2022-11-4-561-572. (In Russ.).
 12. Putilina M. V. The use of neuropeptides of animal origin in the treatment of neurological diseases. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(9):37–42. DOI 10.17116/jnevro202312309137. (In Russ.).
 13. Solovieva E. Yu., Karneev A. N., Amelina I. P. Treatment of diseases with consequences of traumatic brain injury. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(3):26–33. DOI 10.17116/jnevro202312303126. (In Russ.).
 14. Grebenchikov O. A., Skripkin Y. V., Gerasimenko O. N. et al. Non-anaesthetic effects of modern halogen-containing anaesthetics. *Pathology and Cardiac Surgery.* 2020;24(2):26–45. DOI 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45. (In Russ.).
 15. Wei C., Zhu F., Yu J. et al. Tongqiao Huoxue Decoction ameliorates traumatic brain injury-induced gastrointestinal dysfunction by regulating CD36/15-LO/NR4A1 signaling, which fails when CD36 and CX3CR1 are deficient. *CNS Neuroscience Therapeutics.* 2023;29(S1):161–184. DOI 10.1111/cns.14247.
 16. De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M. et al. Photochemical stroke model: Flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke.* 1989;20(10):1383–1390. DOI 10.1161/01.str.20.10.1383.
 17. Jolkonen J., Puurunen K., Rantakömi S. et al. Behavioral effects of the alpha(2)-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000;400(2–3):211–219.
 18. Boyarinov G. A., Solovyova O. D., Yakovleva E. I. et al. Metabolic correction of primary hemostasis in the acute phase of traumatic brain injury. *General Reanimatology.* 2021;17(1):57–68. DOI 10.15360/1813-9779-2021-1-57-68. (In Russ.).
 19. Wilson L., Stewart W., Dams-O'Connor K. et al. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *Lancet Neurol.* 2017;16(10):813–825. DOI 10.1016/S1474-4422(17)30279-X.
 20. Chukhlovina M. L., Chukhlovina A. A. Features of the patient management with traumatic brain injury. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(9):145–151. DOI 10.17116/jnevro2021121091145. (In Russ.).
 21. Bogolepova A. N., Levin O. S. Cognitive rehabilitation of patients with focal brain damage. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(4):115–122. DOI 10.17116/jnevro2020120041115. (In Russ.).

21. Боголепова А. Н., Левин О. С. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 4. С. 115–122. DOI 10.17116/jnevro2020120041115.
22. Прокопенко С. В., Можейко Е. Ю., Зубрицкая Е. М. и др. Коррекция когнитивных нарушений у больных, перенесших черепно-мозговую травму // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 2–1. С. 64–69.
23. Немкова С. А. Современные возможности комплексной диагностики и коррекции последствий черепно-мозговой травмы // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 10. С. 94–102. DOI 10.17116/jnevro201911910194.
24. Шумов И. В., Антонова В. В., Боева Е. А. и др. Нейропротективные эффекты криптона при фотоиндуцированном ишемическом инсульте у крыс // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 89–96. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-89-96.
25. Гребенчиков О. А., Шабанов А. К., Николаев Л. Л. и др. Влияние ксенона на провоспалительную активацию и апоптоз нейтрофилов человека в условиях ex vivo // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021. Т. 10, № 3. С. 511–520. DOI 10.23934/2223-9022-2021-10-3-511-520.
26. Мясникова В. В., Сахнов С. Н., Романов А. В. Цитопротекторное действие ксенона // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 1. С. 93. DOI 10.17513/spno.32446.
27. Крюков А. И., Ершов А. В., Черпаков Р. А. и др. Выраженность когнитивных и неврологических нарушений у крыс после ишемического инсульта на фоне применения ксенона 0,5 МАК // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2022. № 3. С. 91–97. DOI 10.24075/vrgmu.2022.035.
28. Аркус М. Л. Применение ксенона в наркологической практике: современные аспекты // Вопросы наркологии. 2020. № 9. С. 75–87. DOI 10.47877/0234-0623-2020-09-75.
29. Перов А. Ю., Овчинников Б. М. Внедрение в широкую медицинскую практику технологии лечения смесями благородных газов с кислородом // Биржа интеллектуальной собственности. 2010. Т. 9, № 5. С. 35–36.
22. Prokopenko S. V., Mozheiko E. Yu., Zubritskaya E. M. et al. Correction of cognitive impairment in patients with craniocerebral trauma. *Consilium Medicum*. 2017;19(2–1):64–69. (In Russ.).
23. Nemkova S. A. Current possibilities of complex diagnosis and treatment of the consequences of traumatic brain injury. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10):94–102. DOI 10.17116/jnevro201911910194. (In Russ.).
24. Shumov I. V., Antonova V. V., Boeva E. A. et al. Neuroprotective properties of krypton in photo-induced cerebral infarction in rats. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):89–96. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-89-96. (In Russ.).
25. Grebenchikov O. A., Shabanov A. K., Nikolayev L. L. 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. DOI 10.23934/2223-9022-2021-10-3-511-520. (In Russ.).
26. Myasnikova V. V., Sakhnov S. N., Romanov A. V. Cytoprotective effect of xenon. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;(1):93. DOI 10.17513/spno.32446. (In Russ.).
27. Kryukov A. I., Ershov A. V., Cherpakov R. A. et al. Alleviation of neurological and cognitive impairments in rat model of ischemic stroke by 0.5 MAC xenon exposure. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2022;(3):91–97. DOI 10.24075/vrgmu.2022.035. (In Russ.).
28. Arkus M. L. Application xenon in narcological practice: Modern aspect. *Journal of Addiction Problems*. 2020;(9):75–87. DOI 10.47877/0234-0623-2020-09-75. (In Russ.).
29. Perov A. Yu., Ovchinnikov B. M. Vnedrenie v shirokuiu meditsinskuiu praktiku tekhnologii lecheniia smesiami blagorodnykh gazov s kislородом. *Birzha intellektualnoi sobstvennosti*. 2010;9(5):35–36. (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**Е. Е. Беда** – аспирант.**О. А. Гребенчиков** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией органопротекции.**В. Т. Долгих** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний.**В. В. Антонова** – научный сотрудник лаборатории органопротекции.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****E. E. Beda** – Postgraduate.**O. A. Grebenchikov** – Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Organ Protection Laboratory.**V. T. Dolgikh** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher of the Laboratory for Clinical Pathophysiology of Critical Conditions.**V. V. Antonova** – Researcher of the Organ Protection Laboratory.