

ВЫРАЖЕННОСТЬ КОГНИТИВНЫХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОНА 0,5 МАК

И. А. Крюков¹, А. В. Ершов^{2,3}, Р. А. Черпаков^{2,4} ✉, О. А. Гребенчиков²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, Москва, Россия

У подавляющего числа пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, выявляются остаточные явления, из них у 50% — когнитивные нарушения, ограничивающие самообслуживание в быту, трудовую деятельность и социальную адаптацию в целом и приводящие к инвалидности даже при отсутствии значительных двигательных нарушений. Целью исследования было подобрать наиболее эффективную продолжительность ингаляции ксенона с 0,5 МАК (максимальной альвеолярной концентрацией) для снижения выраженности неврологических и когнитивных нарушений при экспериментальном инсульте. На 70 крысах смоделирована фокальная ишемия-реперфузия по методу Лонга с последующей ингаляцией ксенона 0,5 МАК в течение 30, 60 или 120 мин. Неврологический дефицит оценивали с помощью серии из семи тестов «Постановка конечности на опору», когнитивные функции — тестом «Водный лабиринт Морриса». Экспозиция ксенона 0,5 МАК в течение 30 мин приводила к росту числа баллов в тесте «Постановка конечности на опору» на 40% ($p = 0,055$) и уменьшению латентного времени в тесте «Водный лабиринт Морриса» на 17,6% ($p = 0,08$) по сравнению с контрольной группой, экспозиция в течение 60 мин — в 2 раза ($p = 0,01$) и на 44,4% ($p = 0,04$), в течение 120 мин — тоже в 2 раза ($p = 0,01$) в обоих тестах соответственно. Сделан вывод, что ингаляция ксенона 0,5 МАК при экспозиции 30 мин не приводит к значительному улучшению состояния животных и их способности к обучению, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий. Экспозиция же ксенона в течение 60 мин значительно уменьшает неврологический и когнитивный дефицит в группе исследования, а увеличение времени экспозиции ксенона до 120 мин оказывает сопоставимый эффект.

Ключевые слова: ксенон, инсульт, неврологический дефицит, когнитивные нарушения

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

Вклад авторов: И. А. Крюков — дизайн исследования, разработка концепции и формирование алгоритмов исследования; А. В. Ершов — экспериментальная часть работы, статистический анализ полученных данных; Р. А. Черпаков — редактирование статьи; О. А. Гребенчиков — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (протокол № 4/21/2 от 29 сентября 2021 г.); проведено в соответствии с Европейской конвенцией ETS № 123 о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях (Страсбург) (1986 г. с приложением от 2006), Международным соглашением о гуманном обращении с животными (1986 г.), Guide for the care and use of laboratory animals, 8th ed. (Руководством 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, 2010 г.; «Правилами надлежащей лабораторной практики» (2016 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Ростислав Александрович Черпаков
ул. Б. Черкизовская, д. 6, корп. 6, кв. 36, 107061, г. Москва, Россия

Статья получена: 21.05.2022 **Статья принята к печати:** 12.06.2022 **Опубликована онлайн:** 24.06.2022

DOI: 10.24075/argmu.2022.035

ALLEVIATION OF NEUROLOGICAL AND COGNITIVE IMPAIRMENTS IN RAT MODEL OF ISCHEMIC STROKE BY 0.5 MAC XENON EXPOSURE

Krukov IA¹, Ershov AV^{2,3}, Cherpakov RA^{2,4} ✉, Grebenchikov OA²

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

² Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴ Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

The majority of stroke patients have cognitive symptoms and about 50% of them live with neurological deficits that critically limit social adaptation capacities even in the absence of significant motor impairments. The aim of this study was to select the optimal length of 0.5 MAC xenon exposure in order to alleviate the neurological and cognitive impairments in experimental stroke. The focal ischemia-reperfusion injury was modeled in rats ($n = 70$) using Longa method. The intervention was immediately followed by inhalation of 0.5 MAC xenon for 30, 60 or 120 min. The neurological deficit was assessed using a 'Limb placement' seven-test battery and the cognitive functionalities were assessed by the Morris water maze test. A 30 min 0.5 MAC xenon exposure provided a 40% increase in the limb placement scores and a 17.6% decrease in the Morris water maze test latency compared with the control group ($p = 0.055$ and $p = 0.08$, respectively). With a longer 60 min exposure, the trends became significant, the scores improving 2-fold and by 44.4% compared with the control group ($p = 0.01$ and $p = 0.04$, respectively), whereas 120 min exposures afforded 2-fold improvements in both tests ($p = 0.01$). We conclude that, although 30 min post-stroke inhalations provide negligible benefits in terms of neurological status and learning capacity, prolonged exposure times of 60–120 min afford significant improvement in neurological and cognitive indicators and largely alleviate the deteriorating ischemic damage.

Keywords: xenon, stroke, neurological deficiency, cognitive impairment

Funding: the study was funded by the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation state budgetary institution of science as a part of research project "Anesthetic neuroprotection with xenon and sevoflurane in severe brain damage. Clinical and experimental study" (No. 0427-2019-0035).

Author contribution: Krukov IA — study design, concept development and research algorithm establishment; Ershov AV — experimental part, statistical analysis of the data; Cherpakov RA — manuscript writing and editing; Grebenchikov OA — scientific editing of the final version.

Compliance with ethical standards: the study was approved by Ethical Review Board at the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Protocol № 4/21/2 of 29 September 2021) and conducted in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS № 123, Strasbourg 18/03/1986, with the Appendix of 2006), Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th ed. (2010), Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes (2010) and the Good Laboratory Practice Guidelines (2016).

✉ **Correspondence should be addressed:** Rostislav A. Cherpakov
B. Cherkizovskaya, 6, corp. 6, k. 36, Moscow, 107061, Russia

Received: 21.05.2022 **Accepted:** 12.06.2022 **Published online:** 24.06.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.035

По данным Всемирной организации здравоохранения, 1/3 всех заболеваний в развитых странах составляют заболевания головного мозга, они же являются основной причиной инвалидности [1]. Кроме того, доля заболеваний головного мозга в общей структуре заболеваний и инвалидизации увеличивается за счет роста распространенности нейродегенеративной и цереброваскулярной патологии, а также факторов риска: заболеваемости сахарным диабетом, артериальной гипертензией, патологией почек, ухудшением экологической обстановки, общего старения населения, автомобильных травм и техногенных катастроф.

Первое место среди причин инвалидизации занимает инсульт. По разным данным, 40–60% пациентов, перенесших инсульт, становятся инвалидами, нуждающимися в медико-социальной поддержке на протяжении всей жизни, что наносит значительный социальный и экономический ущерб [2, 3]. У четверти из них выражены когнитивные нарушения в виде деменции, что значительно ухудшает качество жизни как самого пациента, так и членов его семьи. Только 15% пациентов возвращаются к трудовой деятельности и полноценному выполнению повседневных обязанностей. У 25% из них наблюдается выраженная деменция [4, 5].

В качестве постинсультных когнитивных расстройств рассматривают дефицит высшей психической деятельности, возникающий и прогрессирующий в течение года после заболевания. Нарушения, проявившиеся в течение острой фазы (первые три месяца), выявляются у 70% пациентов и расцениваются как ранние постинсультные когнитивные расстройства. Когнитивные нарушения могут быть как фокальными (афазия, апраксия), так и общими, к которым можно отнести нарушение ориентации во времени и пространстве, рассеянность и неспособность длительно удерживать внимание, трудность в подборе слов, повышенную забывчивость, снижение способности к переключению на разные виды деятельности, ослабление критичности, трудности при выполнении обычных действий, нарушение абстрактного мышления [2, 3, 6].

Повреждение головного мозга вследствие ишемического или геморрагического инсульта, а также вследствие остановки сердца или черепно-мозговой травмы инициирует каскад патофизиологических реакций, в основе которых лежит опосредованная рецепторами NMDA эксайтотоксичность, обуславливающая патогенез многих острых и хронических нейродегенеративных расстройств, вплоть до болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона [7].

Для психологической коррекции более 15 лет применяют инертный газ ксенон, являющийся антагонистом постсинаптических NMDA-рецепторов, располагающихся на мембране нейронов, глиоцитов, моноцитов, макрофагов и нейтрофилов [8, 9]. NMDA-рецепторы участвуют в формировании памяти и процессов обучения, выполняют ноцицептивную функцию, обуславливая острые и хронические неврологические заболевания, психические расстройства, реализацию патологического болевого синдрома. Эти рецепторы способствуют также гиперактивации нейронов под воздействием возбуждающих аминокислот и формированию зависимости от психоактивных веществ [10, 11]. Известно, что ксенон может оказывать антистрессорный эффект, снижать уровень тревожности в субнаркологических концентрациях. Применение ксенона в терапии пограничных психических расстройств приводит к редукции психопатологических и соматовегетативных нарушений [12].

Лечение постинсультных когнитивных нарушений — сложная задача, так как они имеют многофакторную природу и обусловлены как ишемическим повреждением вследствие непосредственного нарушения мозгового кровообращения, так и нарастанием тяжести когнитивных расстройств, существовавших до развития инсульта. В связи с этим актуально и патогенетическое, и симптоматическое лечение постинсультных когнитивных нарушений, в особенности, нейропротективная терапия [13, 14], однако единой доказательной базы для используемых препаратов не существует, и их эффективность изучают до сих пор. В последние годы благородным газам, в частности, ксенону, исследователи уделяют повышенное внимание в связи с накопленными свидетельствами нейропротективного эффекта [15–20], однако способы его применения и методы дозирования при различных заболеваниях находятся на стадии изучения, влияние на когнитивную сферу и восстановление неврологического статуса после ишемического повреждения головного мозга в результате инсульта мало изучено.

Цель исследования — подобрать наиболее эффективную продолжительность ингаляции 0,5 МАК для снижения выраженности неврологических и когнитивных нарушений при экспериментальном инсульте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 70 крыс-самцов массой 300–350 г, взятых из питомника (ООО «Кролинфо»; Россия), предварительно наркотизированных внутрибрюшинной инъекцией 12%-го раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг, моделировали фокальную ишемию в бассейне правой средней мозговой артерии по методу Лонга [21]. Летальность составила 14,3% (10 животных). Ложнооперированным животным ($n = 10$) проводили те же процедуры под анестезией хлоралгидратом, но без перекрытия кровотока, для исключения влияния наркоза и операционного доступа на результаты эксперимента. Среднее время проведения операции составляло 7–10 мин, после ее завершения крыс помещали в герметичную камеру, и в контрольной группе подавали кислородно-воздушную смесь (30% кислорода), а в группах исследования — ксенон 0,5 МАК (70% ксенона + 30% кислорода) в течение 30, 60 или 120 мин. До и после операции животные содержались в условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. Неврологический дефицит оценивали на третий день после операции по функциональным нарушениям в передних и задних конечностях, противоположных поврежденному полушарию, выявленных с помощью серии из семи непрерывных тестов «Постановка конечности на опору», выполненных на установке «Staircase test» («НПК Открытая Наука»; Россия) [22]. Выполнение теста оценивали в 2 балла, выполнение с промедлением (более 2 с) и/или неполностью — 1 балл, невыполнение задания — 0 баллов.

Оценку сохранности когнитивных функций, таких как обучение и пространственная память, проводили с использованием теста «Водный лабиринт Морриса». Для теста использовали круглый бассейн диаметром 150 см и высотой 60 см, наполовину наполненный водой, в одном из секторов которого устанавливали платформу высотой 28 см [23, 24]. Обучение проводили с седьмого по 10-й день эксперимента, каждому животному предоставляли четыре попытки с разным стартом по 120 с для нахождения и запоминания места расположения платформы. Фиксировали латентный период нахождения платформы

в каждой попытке. Тестирование осуществляли на 14-й день после моделирования ишемии: животному в течение 60 с необходимо было определить место, где расположена платформа при старте с новой позиции. Фиксировали латентный период вхождения в сектор, где на этапе обучения находилась платформа. После завершения тестирования животных выводили из эксперимента введением повышенной дозы хлоралгидрата.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc.; США). Данные в таблице представлены как медиана (нижний квартиль; верхний квартиль). Различия показателей между группами оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни, критический уровень значимости составил $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неврологический дефицит у ложнооперированных животных отсутствовал, в серии тестов «Постановка конечности на опору» все крысы набрали максимальное число баллов (14 баллов). В контрольной группе с экспозицией в течение 30 мин кислородно-воздушной смеси наблюдали выраженный неврологический дефицит, сумма баллов была на 64,3% ниже ($p = 0,005$) по сравнению с ложнооперированными животными. При экспозиции ксенона 0,5 МАК сумма баллов была выше на 40% ($p = 0,055$) по сравнению с контрольной группой (табл.), однако оставалась в 2 раза ниже ($p = 0,0001$) по сравнению с ложнооперированными животными, что свидетельствует о сохранении выраженного неврологического дефицита.

В контрольной группе после экспозиции в течение 60 мин кислородно-воздушной смеси тоже был выявлен выраженный неврологический дефицит; сумма баллов была на 57,1% ниже ($p = 0,004$) по сравнению с ложнооперированными животными. После экспозиции ксенона 0,5 МАК в течение 60 мин сумма баллов в 2 раза ($p = 0,01$) превышала аналогичный показатель контрольной группы, и оставалась лишь на 14,3% ниже ($p = 0,08$) по сравнению с ложнооперированными животными, что свидетельствует о минимальном неврологическом дефиците. Необходимо отметить, что сумма баллов после экспозиции 60 мин превышала аналогичный показатель, полученный после 30-минутной экспозиции, на 71,4% ($p = 0,0002$), что свидетельствует об большей эффективности часовой ингаляции ксенона 0,5 МАК по сравнению с получасовой.

В контрольной группе после экспозиции в течение 120 мин кислородно-воздушной смеси также сохранялся выраженный неврологический дефицит; сумма баллов

была на 57,1% ниже ($p = 0,004$) по сравнению с ложнооперированными животными и не отличалась от таковой после экспозиции воздушно-кислородной смеси в течение 60 мин. После экспозиции ксенона 0,5 МАК в течение 120 мин сумма баллов в 2 раза ($p = 0,01$) превышала аналогичный показатель контрольной группы, оставалась на 14,3% ниже ($p = 0,08$) по сравнению с ложнооперированными животными, и не отличалась от аналогичного показателя у животных после экспозиции ксенона 0,5 МАК в течение 60 мин.

По результатам тестирования в «Водном лабиринте Морриса» латентный период нахождения платформы у ложнооперированных животных составил 8 с (7; 9). В контрольной группе с экспозицией в течение 30 мин кислородно-воздушной смеси латентный период превышал в 2,1 раз ($p = 0,007$) показатель у ложнооперированных животных, что свидетельствует о значительном ухудшении способности к обучению и пространственному распознаванию у животных на фоне перенесенного ишемического повреждения мозга. При экспозиции ксенона 0,5 МАК латентный период нахождения платформы сократился на 17,6% ($p = 0,08$) по сравнению с контрольной группой, однако на 75% ($p = 0,001$) превышал аналогичный показатель у ложнооперированных животных.

В контрольной группе с экспозицией в течение 60 мин кислородно-воздушной смеси латентный период также превышал в 2,25 раз ($p = 0,006$) показатель у ложнооперированных животных. При экспозиции ксенона 0,5 МАК в течение 60 мин латентный период нахождения платформы сократился на 44,4% ($p = 0,04$) по сравнению с контрольной группой, и на 25% ($p = 0,57$) превышал аналогичный показатель у ложнооперированных животных.

В контрольной группе с экспозицией в течение 120 мин кислородно-воздушной смеси латентный период также превышал в 2,25 раз ($p = 0,005$) показатель у ложнооперированных животных. При экспозиции ксенона 0,5 МАК в течение 120 мин латентный период нахождения платформы сократился в 2 раза ($p = 0,01$) по сравнению с контрольной группой, и всего на 12,5% ($p = 0,74$) превышал аналогичный показатель у ложнооперированных животных.

Таким образом, полученные данные показали, что моделирование ишемического повреждения по методу Лонга у крыс вызывает значительный неврологический и когнитивный дефицит. Ингаляция ксенона 0,5 МАК при экспозиции 30 мин не приводит к значительному улучшению состояния животных и их способности к обучению, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий. Экспозиция ксенона в течение 60 мин значительно уменьшала неврологический и когнитивный дефицит в группе исследования, а увеличение времени экспозиции ксенона до 120 мин оказывало сопоставимый эффект.

Таблица. Оценка неврологического дефицита и когнитивных функций при экспозиции ксенона 0,5 МАК различной продолжительности (Me (LQ; HQ))

Параметр	Группа животных						
	ЛО (n = 10)	Время экспозиции 30 мин		Время экспозиции 60 мин		Время экспозиции 120 мин	
		Контроль (n = 10)	Ксенон (n = 10)	Контроль (n = 10)	Ксенон (n = 10)	Контроль (n = 10)	Ксенон (n = 10)
Неврологический дефицит, баллы	14	5 (3; 7) [^]	7 (5; 10) [^]	6 (3; 8) [^]	12 (8;13) [*]	6 (3; 7) [^]	12 (8;13) [*]
Латентный период нахождения платформы, с	8 (7; 9)	17 (14; 19) [^]	14 (8; 20) [^]	18 (15; 20) [^]	10 (5; 15) [*]	18 (16; 20) [^]	9 (5; 13) [*]

Примечание: ЛО — ложнооперированные животные; [^] — наличие статистически значимых различий по сравнению с группой ложнооперированных животных ($p < 0,05$; критерий Манна-Уитни); ^{*} — наличие статистически значимых различий по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$; критерий Манна-Уитни).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У 2/3 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, выявляют остаточные явления, зачастую обуславливающие первичную инвалидность, из них у 50% — когнитивные нарушения, которые ограничивают самообслуживание в быту, трудовую деятельность и социальную адаптацию в целом, даже при отсутствии значительных двигательных нарушений. В связи с увеличением количества инсультов у лиц молодого и среднего трудоспособного возраста за последние 20 лет на 25% все это приобретает особое значение [1, 2]. Частота постинсультной деменции колеблется, по данным разных исследователей, от 7,4 до 41,3% и с течением времени прогрессирует [2]. Так, по некоторым данным, когнитивные нарушения были выявлены у 68% пациентов в остром периоде ишемического инсульта (1–3 сутки), а через месяц — у 83%, в том числе у 52% в виде умеренных когнитивных расстройств, а у 30% — в виде деменции [3]. Аналогичные результаты получили и другие авторы: через четыре года наблюдений когнитивные нарушения выявлялись у 84% [25].

Когнитивные нарушения при ишемическом поражении головного мозга требуют активной медикаментозной и немедикаментозной терапии, поэтому так важен поиск препаратов и лечебных методик, позволяющих уменьшить инвалидизацию после перенесенного инсульта. Использование ксенона, обладающего нейротрофическими и нейропротективными свойствами, в качестве компонента такой терапии представляет особый интерес. По данным литературы, ксенон обладает положительным психотропным эффектом, проявляющимся в улучшении внимания и повышении работоспособности, снижении тревожности и улучшении сна [8, 26–29].

Применение субнаркологических доз ксенона курсом 5–10 процедур способствовало снижению тревожности у пациентов с различными формами тревожно-фобического расстройства без органической патологии головного мозга [10]. Продемонстрирован положительный эффект ингаляций кислородно-ксеноновой смеси (5–10% Xe, 95–90% O₂) на фоне стабилизации показателей системной гемодинамики у пациентов с паркинсонизмом и возрастной атрофией коры головного мозга [30].

При назначении курса ингаляций кислородно-ксеноновой смеси (50% Xe, 50% O₂) пациентам с проявлениями острой энцефалопатии на фоне алкогольной, наркотической и смешанной форм зависимости удалось уменьшить выраженность психических и соматоневрологических нарушений. Пациенты отмечали исчезновение тревоги, подъем настроения, прилив бодрости, потребность в общении, расширение объема используемой в речи лексики. Улучшалось запоминание, показатели кратковременной памяти и переключения внимания, увеличивался темп мышления, способность к самообслуживанию. Таким образом, ксеноновая терапия оказалась предпочтительнее стандартной терапии как для психосоматической коррекции, так и для улучшения когнитивных и интеллектуальных возможностей пациентов [31].

Единой методики применения ксенона при различных заболеваниях и патологических состояниях не существует.

Ксенон применяют в экспериментальных работах в виде ксеноновых липосом [32]. Авторы установили положительный эффект от внутривенного введения липосом после моделирования фокальной ишемии мозга у крыс: снижение неврологического дефицита в тесте размещения передней конечности на 3-й и 5-й дни, а также увеличение времени плавания по сравнению с животными, перенесшими инсульт без последующей ксеноновой терапии, что авторы трактуют как уменьшение депрессивного состояния. В большинстве же исследований ксенон применяют в виде ингаляций различной продолжительности. Так, был показан нейропротекторный эффект ксенона в дозе 1 МАК при экспозиции в течение 6 ч и в течение 3 ч при ингаляции смеси из 50% ксенона, 25% аргона, 25% кислорода после моделирования черепно-мозговой травмы у крыс [33, 34]. На модели остановки сердца у свиней с последующей сердечно-легочной реанимацией было установлено улучшение когнитивных и неврологических функций на 1–3-й дни в группе животных, получавших 70%-й ксенон в течение 1 или 5 ч [35]. Показано, что ингаляция 70% ксенона уменьшала общий объем инфаркта и улучшала неврологический исход через 24 ч после транзиторной фокальной ишемии головного мозга у мышей по сравнению с 70% азота, тогда как 35% ксенона оказывали промежуточный эффект [36]. Нам представляется важным изучить влияние субанестетических доз ксенона (0,5 МАК) при коротких экспозициях на выраженность неврологических нарушений и когнитивные функции при ишемическом поражении головного мозга в результате окклюзии средней мозговой артерии, подобные исследования в доступной нам литературе не обнаружены. Мы оценивали лечение ксеноном 0,5 МАК, потому что эта концентрация позволила бы дать дополнительный кислород при необходимости, как это часто бывает у пациентов с острым ишемическим повреждением головного мозга. Ингаляции начинали сразу после моделирования инсульта в бассейне средней мозговой артерии и давали в течение относительно короткого времени (30, 60 и 120 мин) у спонтанно дышащих животных, моделируя сценарий, при котором лечение могло быть начато бригадой скорой медицинской помощи и продолжено в больнице.

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании установлено, что ингаляция ксенона 0,5 МАК при кратковременной экспозиции 30 мин не приводит к значительному улучшению состояния животных и их способности к обучению, т. е. не обладает достаточным терапевтическим эффектом. Экспозиция же ксенона в течение 60 мин уменьшала неврологический и когнитивный дефицит в группе исследования в среднем в 2 раза, а увеличение времени экспозиции ксенона до 120 мин оказывало сопоставимый эффект. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о высокой эффективности терапии ксеноном 0,5 МАК в постинсультном периоде поражения головного мозга при назначении в виде 1–2-часовых ингаляций в максимально короткие сроки после инсульта, что перспективно для использования в коррекции неврологических и когнитивных постинсультных нарушений и требует дальнейшего изучения в клинической практике.

Литература

- Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Medicale*. 2016; 45 (12): 391–8. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003.
- Преображенская И. С. Когнитивные нарушения после инсульта: распространенность, причины и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 45: 50–57.
- Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Постинсультные когнитивные нарушения. *Медицинский совет*. 2018; 18: 11–15. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-10-15.
- Пирадов М. А., Крылов В. В., Белкина А. А., Петриков С. С. Инсульты. В книге: Гельфанд Б. Р., Заболотский И. Б., редакторы. *Интенсивная терапия. Национальное руководство*. 2-е изд., Москва: ГЭО-ТАР-Медиа, 2017; с. 288–309.
- Шевченко Е. В., Рамазанов Г. Р., Петриков С. С. Причины головокружения у больных с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2018; 7 (3): 217–21. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-217-221.
- Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr*. 2015; 169 (4): 397–403. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269. PMID: 25685948.
- Wong TP, Howland JG, Wang YT. NMDA Receptors and Disease+C464. *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009: 1177–82. DOI: 10.1016/b978-008045046-9.01223-7.
- Бубеев Ю. А., Котровская Т. И., Кальманов А. С. Ксенон-кислородная газовая ингаляция для коррекции негативных последствий стресса. В сб.: *Ксенон и инертные газы в медицине: Материалы конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ*. М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2008; с. 4–9.
- Goto T. Xenon anesthesia — results from human studies. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. 2000; 9: 129–31. Available from: https://academic.naver.com/article.naver?doc_id=194615041.
- Герасимова Ю. Ю., Ермакова М. А. Нейропротективные эффекты субнаркологических и наркотических концентраций медицинского ксенона. *Вестник совета молодых ученых и специалистов челябинской области*. 2017; 3 (18). Доступно по ссылке: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_30672509_99990060.pdf.
- Burov NE, Makeev GN, Potapov VN. Applying xenon technologies in Russia. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. 2000; 9: 132–3. Available from: https://www.researchgate.net/publication/297793098_Applying_xenon_technologies_in_Russia.
- de Sousa SL, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology*. 2000; 92 (4): 1055–66. DOI: 10.1097/0000542-200004000-00024. PMID: 10754626.
- Кузовлев А. Н., Шпичко А. И., Рыжков И. А., Гребенчиков О. А., Шабанов А. К., Хусаинов Ш. Ж., Цоколаева З. И., Лобанов А. В. Влияние ксенона на фосфорилирование киназы гликогенинсинтазы-3β и антиоксидантные ферменты в мозге крыс. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020; 9 (4): 564–572. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-572.
- Гребенчиков О. А., Молчанов И. В., Шпичко А. И., Евсеев А. К., Шабанов А. К., Хусаинов Ш. Ж., Петриков С. С. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020; 9 (1): 85–95. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95.
- Zhang J, Liu W, Bi M, Xu J, Yang H, Zhang Y. Noble gases therapy in cardiocerebrovascular diseases: the novel stars? *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 802783. DOI: 10.3389/fcvm.2022.802783.
- Tetorou K, Sisa C, Iqbal A, Dhillon K, Hristova M. Current Therapies for Neonatal Hypoxic-Ischaemic and Infection-Sensitized Hypoxic-Ischaemic Brain Damage. *Front Synaptic Neurosci*. 2021; 13: 709301. DOI: 10.3389/fnsyn.2021.709301.
- Zhao C-S, Li H, Wan Z, Chen G. Potential application value of xenon in stroke treatment. *Med Gas Res*. 2018; 8 (3): 116–20. DOI: 10.4103/2045-9912.241077.
- Roehl A, Rolf R, Mark C. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *ICMx*. 2020; 11. DOI: 10.1186/s40635-020-0294-6.
- Koziaikova M, Harris K, Edge CJ, Franks NP, White IL, Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth*. 2019; 123 (5): 601–9. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.010.
- Maze M, Laitio T. Neuroprotective Properties of Xenon. *Mol Neurobiol*. 2020; 57: 118–24. DOI: 10.1007/s12035-019-01761-z.
- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989; 20 (1): 84–91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84.
- Силачёв Д. Н., Шубина М. И., Янкаускас С. С., Мкртчян В. П., Манских В. Н., Гуляев М. В., Зоров Д. Б. Оценка сенсомоторного дефицита в отдаленном периоде после ишемии/гипоксии головного мозга неонатальных крыс. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2013; 63 (3): 405–16. DOI: 10.7868/S0044467713030131.
- Игтышев А. М., Горина Я. В., Лопатина О. Л., Комлева Ю. К., Черных А. И., Белова О. А., Салмина А. Б. Сравнение тестов «Восьмирукавный радиальный лабиринт» и «Водный лабиринт Морриса» при оценке пространственной памяти у экспериментальных животных в ходе нейроповеденческого тестирования. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017; 2 (2): 62–69. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-62-69.
- Нотова С. В., Казакова Т. В., Маршинская О. В. Современные методы и оборудование для оценки поведения лабораторных животных. *Животноводство и кормопроизводство*. 2018; 101 (1): 106–15.
- Mahon S, Parmar P, Barker-Collo S. Determinants, prevalence, and trajectory of long-term post-stroke cognitive impairment. Results from a 4-year follow-up of the ARCOS-IV study. *Neuroepidemiology*. 2017; 49 (3–4): 129–34. DOI: 10.1159/000484606 PMID: 29145207.
- Васильев С. В., Владимиров С. А. Возможности клинического использования субнаркологических доз ксенона. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012; 6. Доступно по ссылке: <https://docplayer.com/68328413-Vozmozhnosti-klinicheskogo-ispolzovaniya-subnarkoticheskikh-doz-ksenona.html>.
- Игошина Т. В. Коррекция связанных со стрессом невротических расстройств методом ингаляции субнаркологических доз ксенона в условиях санатория. *Кремлевская медицина*. 2013; 4: 37–42. <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/10/9>
- Богомолов И. С., Павлова Р. А., Федоров С. С., Хабибулин Р. Ф. Влияние ксенона на когнитивную сферу терапевтических пациентов с сопутствующей энцефалопатией различного генеза. *Материалы третьей конференции*. 2012; с. 107–12.
- Корнетов Н. А., Шписман М. Н., Наумов С. А. Применение лечебного ксенонового наркоза в комплексной терапии абстинентного синдрома при опиатной наркомании. М.: Медицина, 2001.
- Перов А. Ю., Овчинников Б. М. Внедрение в широкую медицинскую практику технологии лечения смесями благородных газов с кислородом. *Биржа интеллектуальной собственности*. 2010; 9 (5): 35–36.
- Давлетов Л. А. Применение ксенона в комплексной терапии психических и соматоневрологических расстройств в структуре острой энцефалопатии у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ: диссертация на звание канд. мед. наук. Москва, 2007: 27.
- Dandekar MP, Yin X, Peng T, Devaraj S, Morales R, McPherson D, et al. Repetitive xenon treatment improves post-stroke sensorimotor and neuropsychiatric dysfunction. *Journal of Affective Disorders*. 2022; 301: 315–30. DOI: 10.1016/j.jad.2022.01.025.
- Campos-Pires R, Hirnet T, Valeo F, Ong BE, Radyushkin K,

- Aldhoun J, et al. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (1): 60–73. DOI: 10.1016/j.bja.2019.02.032.
34. Campos-Pires R, Ongradito H, Ujvari E, Karimi S, Valeo F, Aldhoun J, et al. Xenon treatment after severe traumatic brain injury improves locomotor outcome, reduces acute neuronal loss and enhances early beneficial neuroinflammation: a randomized, blinded, controlled animal study. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 667. DOI: 10.1186/s13054-020-03373-9.
35. Fries M, Nolte KW, Coburn M, Rex S, Timper A, Kottmann K, et al. Xenon reduces neurohistopathological damage and improves the early neurological deficit after cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med.* 2008; 36: 2420–6. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181802874.
36. 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): 876–81. DOI: 10.1097/0000542-200310000-00020.

References

- Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Medicale.* 2016; 45 (12): 391–8. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003.
- Preobrazhenskaya IS. Kognitivnye narusheniya posle insulta: rasprostranennost', prichiny i podxody k terapii. *Ehffektivnaya farmakoterapiya.* 2013; 45: 50–57. Russian.
- Parfenov VA, Verbickaya SV. Postinsul'tnye kognitivnye narusheniya. *Medicinskij sovet.* 2018; 18: 11–15. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-10-15. Russian.
- Piradov MA, Krylov VV, Belkin AA, Petrikov SS. Insulty. V knige: Gelfand BR, Zabolotskij IB, redaktory. *Intensivnaya terapiya. Nacional'noe rukovodstvo. 2-e izd., Moskva: GEHO-TAR-Media,* 2017; c. 288–309. Russian.
- Shevchenko EV, Ramazanov GR, Petrikov SS. Prichiny golovokruzheniya u bol'nyx s podozreniem na ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashheniya. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya medicinskaya pomoshh'».* 2018; 7 (3): 217–21. Russian.
- Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015;169 (4): 397–403. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269. PMID: 25685948.
- Wong TP, Howland JG, Wang YT. NMDA Receptors and Disease+C464. *Encyclopedia of Neuroscience.* 2009: 1177–82. DOI: 10.1016/b978-008045046-9.01223-7.
- Bubeev YuA, Kotrovskaya TI, Kalmanov AS. Ksenon-kislородnaya gazovaya ingalyaciya dlya korekcii negativnyx posledstvij stressa. V sb.: *Ksenon i inertnye gazy v medicine: Materialy konferencii anesteziologov-reanimatologov medicinskix uchrezhdenij MO RF. M.: GVKG im. N. N. Burdenko,* 2008; c. 4–9. Russian.
- Goto T. Xenon anesthesia — results from human studies. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2000; 9: 129–31. Available from: https://academic.naver.com/article.naver?doc_id=194615041.
- Gerasimova YuYu, Ermakova MA. Nejroprotektivnye ehffekty subnarkoticheskix i narkoticheskix koncentracij medicinskogo ksenona. *Vestnik soвета molodyx uchenyx i specialistov chelyabinskoy oblasti.* 2017; 3 (18). Dostupno po ssylke: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_30672509_99990060.pdf. Russian.
- Burov NE, Makeev GN, Potapov VN. Applying xenon technologies in Russia. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2000; 9: 132–3. Available from: https://www.researchgate.net/publication/297793098_Applying_xenon_technologies_in_Russian.
- de Sousa SL, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology.* 2000; 92 (4): 1055–66. DOI: 10.1097/0000542-200004000-00024. PMID: 10754626.
- Kuzovlev AN, Shpichko AI, Ryzhkov IA, Grebenchikov OA, Shabanov AK, Xusainov ShZh, Cokolaeva ZI, Lobanov AV. Vliyaniye ksenona na fosforilirovaniye kinazy glikogensintazy-3β i antioksidantnye fermenty v mozge krys. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya medicinskaya pomoshh'».* 2020; 9 (4): 564–572. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-572. Russian.
- Grebenchikov OA, Molchanov IV, Shpichko AI, Evseev AK, Shabanov AK, Xusainov ShZh, Petrikov SS. Nejroprotektivnye svojstva ksenona po dannym ehksperimental'nyx issledovanij. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya medicinskaya pomoshh'».* 2020; 9 (1): 85–95. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95. Russian.
- Zhang J, Liu W, Bi M, Xu J, Yang H, Zhang Y. Noble gases therapy in cardiocerebrovascular diseases: the novel stars? *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 802783. DOI: 10.3389/fcvm.2022.802783.
- Tetorou K, Sisa C, Iqbal A, Dhillon K, Hristova M. Current Therapies for Neonatal Hypoxic–Ischaemic and Infection-Sensitised Hypoxic–Ischaemic Brain Damage. *Front Synaptic Neurosci.* 2021; 13: 709301. DOI: 10.3389/fnsyn.2021.709301.
- Zhao C-S, Li H, Wan Z, Chen G. Potential application value of xenon in stroke treatment. *Med Gas Res.* 2018; 8 (3): 116–20. DOI: 10.4103/2045-9912.241077.
- Roehl A, Rolf R, Mark C. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *ICMx.* 2020; 11. DOI: 10.1186/s40635-020-0294-6.
- Kozziakova M, Harris K, Edge CJ, Franks NP, White IL, Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (5): 601–9. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.010.
- Maze M, Laitio T. Neuroprotective Properties of Xenon. *Mol Neurobiol.* 2020; 57: 118–24. DOI: 10.1007/s12035-019-01761-z.
- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989; 20 (1): 84–91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84.
- Silachyov DN, Shubina MI, Yankauskas SS, Mkrtychyan VP, Manskix VN, Gulyaev MV, Zorov DB. Ocenka sensomotornogo deficita v otdalennom periode posle ishemii/gipoksii golovnogo mozga neonatal'nyx krys. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti.* 2013; 63 (3): 405–16. DOI: 10.7868/S0044467713030131. Russian.
- Iptyshev AM, Gorina YaV, Lopatina OL, Komleva YuK, Chernykh AI, Belova OA, et al. Sravnenietestov «Vos'mirukavnyjradial'nyjlabirint» i «Vodnyj labirint Morrisa» pri ocenke prostranstvennoj pamyati u ehksperimental'nyx zhivotnyx v xode nejropovedencheskogo testirovaniya. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina.* 2017; 2 (2): 62–69. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-62-69. Russian. 2017; 2 (2): 62–69. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-62-69.
- Notova SV, Kazakova TV, Marshinskaya OV. Sovremennyye metody i oborudovanie dlya ocenki povedeniya laboratornyx zhivotnyx. *Zhivotnovodstvo i kormoproizvodstvo.* 2018; 101 (1): 106–15. Russian.
- Mahon S, Parmar P, Barker-Collo S. Determinants, prevalence, and trajectory of long-term post-stroke cognitive impairment. Results from a 4-year follow-up of the ARCOS-IV study. *Neuroepidemiology.* 2017; 49 (3–4): 129–34. DOI: 10.1159/000484606 PMID: 29145207.
- Vasilev SV, Vladimirov SA. Vozmozhnosti klinicheskogo ispol'zovaniya subnarkoticheskix doz ksenona. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2012; 6. Dostupno po ssylke: <https://docplayer.com/688328413-Vozmozhnosti-klinicheskogo-ispolzovaniya-subnarkoticheskix-doz-ksenona.html>. Russian.
- Igoshina TV. Korekciya svyazannyx so stressom nevroticheskix rasstrojstv metodom ingalyacii subnarkoticheskix doz ksenona v usloviyax sanatoriya. *Kremlevskaya medicina.* 2013; 4: 37–42. <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/10/9>. Russian.
- Bogomolov IS, Pavlova RA, Fedorov SS, Xabilulin RF. Vliyaniye ksenona na kognitivnuyu sferu terapevticheskix pacientov s soputstvuyushhej ehncefalopatiej razlichnogo geneza. *Materialy tret'ej konferencii.* 2012; s. 107–12. Russian.

29. Kornetov NA, Shpisman MN, Naumov SA. Primenenie lechebnogo ksenonovogo narkoza v kompleksnoj terapii abstinentnogo sindroma pri opiatnoj narkomanii. M.: Medicina, 2001. Russian.
30. Perov AY, Ovchinnikov BM. Vnedrenie v shirokuyu medicinskuyu praktiku tekhnologii lecheniya smesyami blagorodnykh gazov s kislorodom. *Birzha intellektual'noj sobstvennosti*. 2010; 9 (5): 35–36. Russian.
31. Davletov LA. Primenenie ksenona v kompleksnoj terapii psicheskix i somatonevrologicheskix rasstrojstv v strukture ostroj ehncefalopatii u pacientov s zavisimost'yu ot psixoaktivnyx veshhestv: dissertaciya na zvanie kand. med. nauk. Moskva, 2007: 27. Russian.
32. Dandekar MP, Yin X, Peng T, Devaraj S, Morales R, McPherson D, et al. Repetitive xenon treatment improves post-stroke sensorimotor and neuropsychiatric dysfunction *Journal of Affective Disorders* 2022; 301: 315–30. DOI: 10.1016/j.jad.2022.01.025.
33. Campos-Pires R, Hirnet T, Valeo F, Ong BE, Radyushkin K, Aldhoun J, et al. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth*. 2019; 123 (1): 60–73. DOI: 10.1016/j.bja.2019.02.032.
34. Campos-Pires R, Ongradito H, Ujvari E, Karimi S, Valeo F, Aldhoun J, et al. Xenon treatment after severe traumatic brain injury improves locomotor outcome, reduces acute neuronal loss and enhances early beneficial neuroinflammation: a randomized, blinded, controlled animal study. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 667. DOI: 10.1186/s13054-020-03373-9.
35. Fries M, Nolte KW, Coburn M, Rex S, Timper A, Kottmann K, et al. Xenon reduces neurohistopathological damage and improves the early neurological deficit after cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med*. 2008; 36: 2420–6. DOI: 10.1097 /CCM.0b013e3181802874.
36. 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): 876–81. DOI: 10.1097/0000542-200310000-00020.