

Возможности инертного газа ксенона в эксперименте и клинической практике. Обзор литературы

Г.Р. Абузарова, В.Э. Хороненко, С.В. Кузнецов, Р.Р. Сарманаева

Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В обзоре представлены данные о возможностях применения инертного газа ксенона в медицинской практике. Рассматриваются механизмы действия ксенона на организм человека. Подробно описаны свойства ксенона как анестетика и анальгетика, а также другие возможности его применения в клинической практике (нейропротекция, кардиопротекция и пр.)

Ключевые слова: ксенон, анестетик, анальгетик, нейропротектор, ксенонотерапия.

Для цитирования: Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Кузнецов С.В., Сарманаева Р.Р. Возможности инертного газа ксенона в эксперименте и клинической практике. Обзор литературы. Российский журнал боли, 2019; 17 (4): 54–59. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.42>

Информация об авторах:

Абузарова Г.Р. – <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>

Хороненко В.Э. – <https://orcid.org/0000-0001-8845-9913>

Кузнецов С.В. – <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>

Сарманаева Р.Р. – <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>

Автор, ответственный за переписку: Сарманаева Р.Р. – e-mail: r.sarm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>

The possibilities of xenon in experiment and in clinical practice. Literature review

G.R. Abuzarova, V.E. Khoronenko, S.V. Kuznetsov, R.R. Sarmanayeva

P. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

The review presents data on the possibilities of using xenon inert gas in clinical medicine. The mechanisms of action of xenon on the human body are considered. The properties of xenon as an anesthetic and analgesic are described in detail, as well as other possibilities of use xenon in clinical practice.

Keywords: xenon, anesthetic, analgesic, neuroprotection.

For citation: Abuzarova G.R., Khoronenko V.E., Kuznetsov S.V., Sarmanayeva R.R. The possibilities of xenon in experiment and in clinical practice. Literature review. Russian journal of pain 2019; 17 (4): 54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.42>

Information about the authors:

Abuzarova G.R. – <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>

Khoronenko V.E. – <https://orcid.org/0000-0001-8845-9913>

Kuznetsov S.V. – <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>

Sarmanayeva R.R. – <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>

Correspondence author: Sarmanayeva R.R. – e-mail: r.sarm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>

Несмотря на появление в России достаточно широкого перечня опиоидных анальгетиков и адъювантных средств, проблема индивидуального подбора обезболивающей терапии остается актуальной. Особенно остро она проявляется в онкологической клинике, где часто приходится бороться с хроническим болевым синдромом (ХБС), как самостоятельным патологическим процессом. Кроме того, болевой синдром в онкологии зачастую интенсивнее других и требует подбора приемлемого уровня обезболивания, как на этапах терапии опухоли, так и при оказании паллиативной помощи. Исследования последних лет показали, что около трети пациентов из тех, кому впервые назначаются опиоидные анальгетики, нуждаются в их ротации из-за недостаточной анальгезии или выраженных побочных эффектов, плохо поддающихся медикаментозной коррекции. Однако даже в этом случае у 35% пациентов смена препарата не приводит к адекватному контролю боли, что заставляет продолжать поиск других эффективных методов обезболивания [1]. В связи с вышеизложенным появление новых оригинальных обезболивающих препаратов с иными, чем у опиоидов, механизмами действия, позволило бы расширить арсенал анальгетиков в целом, а также улучшить качество жизни пациентов с трудноуправляемой болью. С этой точки зрения особый интерес представляют блокаторы NMDA-рецепторов, анальгетический эффект которых известен достаточно давно. К наиболее часто применяемым антагонистам NMDA-рецепторов с анальгетическим эффектом относятся кетамин, закись азота и метадон, однако их использование в нашей стране очень ограничено. Метадон относится к списку препаратов, оборот которых в России запрещен, а применение кетамина и закиси азота возможно в условиях постоянного мониторинга витальных функций организма, что осуществимо только в условиях реанимационного отделения стационара. Инертный газ ксенон также является блокатором NMDA-рецепторов. Его анальгетический эффект был доказан в многочисленных исследованиях, он начал широко применяться в кардиологии, неврологии, спортивной медицине, наркологии и других областях. Целью данного обзора является анализ современных опубликованных экспериментальных работ и клинических исследований по изучению биологических свойств ксенона, его безопасности для животных и человека, возможности применения ксенонотерапии при различных патологических состояниях, в том числе при болевых синдромах у онкологических пациентов.

Открытие и начало использования ксенона в медицине

Ксенон был впервые открыт шотландским профессором, лауреатом Нобелевской премии по химии W. Ramsay и его учеником M.W. Travers. [2]. В последующие годы ксенон заинтересовал многих исследователей. A.R. Behnke (младший) в ходе изучения различных дыхательных смесей, часть из которых включала ксенон, еще в 1939 г. пришел к выводу, что ксенон обладает обезболивающим эффектом [2], однако в те годы этот факт остался без внимания. В 1946 г. J.H. Lawtence, W.F. Loomis опубликовали результаты своей научной работы по исследованию наркотического эффекта ксенона [3]. Возможность применения ксенона в качестве анестетика заинтересовала многих, и уже в 1951 г.,

впервые в мире С. Cullen и E. Gross провели ксенонный наркоз у человека [4]. В СССР первый наркоз с применением ксенона как анестетика был проведен проф. В.П. Смольниковым в 1962 г. [5]. Хотя ксенонный наркоз был безопасен широкого применения эта методика в медицинской практике не получила, что было связано со сложностью его промышленного получения. Только после изобретения новой системы рециклинга при производстве инертных газов появилась возможность получать ксенон в больших объемах, что позволило полноценно приступить к изучению, а также использованию ксенона в различных областях медицины [6, 7].

В нашей стране основоположником изучения ксенона и внедрения его в медицинскую практику является проф. Н.Е. Буров. Его многочисленные исследования послужили основой для внедрения ксенонного наркоза, а также способствовали получению официального разрешения на медицинское применение ксенона в качестве средства для наркоза [6, 7].

Ксенон как анестетик в анестезиологической практике

Ксенон имеет ряд преимуществ перед другими современными анестетиками: быстрая индукция и пробуждение, минимальное влияние на гемодинамику, нейропротективные свойства, экологическая безопасность; его активное применение ограничивается лишь высокой ценой [8]. Ксенон не подвергается биотрансформации в организме и элиминируется через легкие в неизменном виде. Этим объясняется низкая его токсичность, которая была подтверждена в многочисленных работах [9, 10].

Основной мишенью общих анестетиков для реализации наркотического эффекта являются ГАМК-рецепторы [11], но не для ксенона. В исследовании, основанном на ПЭТ мониторинге для оценки воздействия ксенона на ГАМК-рецепторы головного мозга у людей, не было получено данных, подтверждающих это [12]. Ксенон проявляет свои наркотические свойства путем блокады рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) и в меньшей степени посредством воздействия на никотиновые рецепторы и двупоровые калиевые каналы (TREK-1 K⁺) [13]. На основании данных молекулярного моделирования и электрофизиологических измерений установлено, что механизм воздействия ксенона на NMDA-рецепторы состоит из конкурентного ингибирования ксенона за центры связывания агониста – глицина, а также неконкурентного ингибирования. При отсутствии агонистов NMDA-рецепторов ксенон открывает щели в лиганд-связывающем домене рецептора, что позволяет сохранять ионные каналы в закрытом состоянии [13].

В течение последнего десятилетия были опубликованы результаты ряда исследований и метаанализов, в которых сравнивалась клиническая эффективность ксенона и других ингаляционных и внутривенных анестетиков. Существенное влияние анестетиков на гемодинамику при проведении наркоза увеличивает риск развития осложнений. Интраоперационные чрезпищеводные исследования показали, что ксенонная анестезия оказывает минимальное воздействие на сократительную способность миокарда, сердечный выброс и системное сосудистое сопротивление по сравнению с другими ингаляционными

ми анестетиками, благодаря чему сохраняется стабильная гемодинамика [14]. У пациентов, которым проводился ксеноновый наркоз, среднее артериальное давление было выше, частота сердечных сокращений меньше, чем при применении других ингаляционных анестетиков или пропофола [8]. Гемодинамическая стабильность, низкая токсичность делает ксенон препаратом выбора при проведении кардиохирургических оперативных вмешательств наряду с севофлураном и пропофолом [15, 16].

В международном многоцентровом исследовании по оценке кардиопротективных свойств ксенона в кардиохирургии J. Hofland и соавт. продемонстрировали более низкий пик высвобождения тропонина, чем при применении севофлурана и пропофола, что в целом подтверждает его кардиопротекторный эффект и создает предпосылки для более активного изучения и применения ксенона в кардиохирургии [16, 17].

Поскольку ксенон проявляет свои свойства даже в субгипнотических дозах, то применение его как адьювантного анестетика (30% ксенона) к общей анестезии с пропофолом приводит к лучшей гемодинамической стабильности по сравнению с моноанестезией пропофолом [18].

Одним из серьезных осложнений при проведении анестезиологического пособия является злокачественная гипертермия. Результаты исследований на животных, предрасположенных к ее развитию, не зафиксировали изменений со стороны гемодинамических и/или метаболических параметров, а также увеличения плазменных уровней катехоламинов, являющихся маркерами злокачественной гипертермии [19]. Описан клинический случай успешного применения ксеноновой анестезии при проведении оперативного вмешательства у пациента со злокачественной гипертермией [20].

Одними из распространенных нежелательных явлений в послеоперационном периоде являются тошнота и рвота. Как и большинство анестетиков, ксенон обладает эметогенными свойствами, но насколько они выражены пока до конца неясно. Опубликованные данные разноречивы. Результаты ряда зарубежных исследований, в которых сравнивались анестезии на основе ксенона и разных ингаляционных анестетиков, а также внутривенного анестетика пропофола продемонстрировали, что частота возникновения послеоперационных тошноты и рвоты была достоверно выше при ксеноновой анестезии [8].

Результаты отечественного исследования, в котором сравнивались два ингаляционных анестетика севофлуран и ксенон, продемонстрировали более низкую частоту послеоперационной тошноты и рвоты в группе пациенток, которым применяли ксеноновый наркоз [21]. Кроме того, опубликованные в 2018 г. данные метаанализа не выявили достоверной разницы в частоте развития послеоперационной тошноты и рвоты при сравнении анестезии с применением ксенона и пропофола [22].

Были предположения о возможности значительного снижения частоты возникновения послеоперационного делирия при применении ксенона в качестве анестетика у пожилых людей, но опубликованные результаты проведенного исследования не продемонстрировали убедительных данных этого [23].

Особенности ксенона позволяют рассматривать его как альтернативу другим применяемым в педиатрической практике ингаляционным анестетикам [24]. Ксенон как адьювантный анестетик на фоне севофлуранового наркоза у детей способствует снижению потребности в вазопрессорах, стабильной гемодинамике и более быстрому пробуждению [25]. Кроме того, ксенон по сравнению с другими анестетиками обладает нейропротективными свойствами в условиях неонатальной асфиксии/гипоксии [26].

Ксенон в терапии болевых синдромов

Биологическое влияние ксенона на организм не ограничивается лишь анестетическими свойствами. В последние десятилетия у ксенона выявлены другие положительные эффекты на организм человека. В частности, одно из свойств ксенона, а именно его анальгетический эффект, стал успешно использоваться для лечения болевых синдромов различного генеза.

Анальгетические свойства ксенона подробно описал В. Lachmann и соавт. в 1988 г. [27]. Кроме ксенона, единственным ингаляционным анестетиком с анальгетическим потенциалом является закись азота (N_2O) [28]. Данные экспериментального исследования на оцитах лягушки подтвердили сходный профиль действия ксенона и закиси азота. NMDA- и H-холинорецепторы являются основными молекулярными мишенями этих двух газов [29]. Внутривенный анестетик кетамин тоже проявляет свои анестетические и анальгетические свойства посредством блокады NMDA-рецепторов, но ксенон ингибирует их активность через конкурентное ингибирование коагониста глицина в глицинном участке NMDA-рецептора, именно этот механизм воздействия на рецептор не вызывает психотомиметических эффектов, свойственных кетамину [30].

Кроме того, некоторые авторы предполагают, что обезболивающий эффект ксенона может быть связан с его стимулирующим действием на ретикулярную формацию с последующей активацией нисходящей анальгетической системы, благодаря чему угнетается активность нейронов задних рогов спинного мозга [31].

Сравнительная оценка анальгетического потенциала ксенона и закиси азота проводилась в ряде исследований, результаты их неоднозначны. Часть исследований демонстрируют более выраженный анальгетический эффект ксенона, чем закиси азота при различных видах болевого воздействия [32]. Другие клинические исследования показывают сопоставимые обезболивающие эффекты этих двух газов [33]. Но анальгетический эффект ксенона реализуется в субгипнотических дозировках, что выгодно отличает его от закиси азота и кетамина. Это позволяет безопасно и эффективно применять ксенон в разных областях медицины [30].

Возможности его широкого применения в качестве анальгетика демонстрируют ряд исследований. Ингаляция ксенон-кислородной смесью (50%/50%) обеспечивает хороший анальгетический эффект как в острой, так и в тонической фазах воспалительной боли [34]. А. Bedi и соавт. опубликовали данные о том, что пациенты, которым проводились ингаляции ксенон-кислородной сме-

стью, нуждались в меньшем количестве дополнительных опиоидных анальгетиков [35]. А. Ohara и соавт. в экспериментальной работе отрицают развитие толерантности к ксенону [36].

Применение ксенона в других областях медицины

В последние годы ксенон начал активно применяться в кардиологической практике. В рамках клинического исследования с участием пациентов с внебольничной остановкой сердца было продемонстрировано, что ксенон, совмещенный с гипотермией, обладает хорошим кардиопротективным эффектом [37]. Отечественное исследование, включавшее пациентов с острым коронарным синдромом или нестабильной стенокардией, показало устранение болевого синдрома и клинически значимое улучшение состояния у пациентов при проведении 3–5 сеансов ксенонотерапии [38].

Нас, как онкологов, не могли не заинтересовать публикации, демонстрирующие повышение риска метастазирования у экспериментальных животных и моделях *in vitro*, при применении ингаляционных анестетиков, включая севофлуран и закись азота [39, 40]. По мнению исследователей, механизмы, приводящие к такому эффекту, связаны с прямым воздействием анестетиков на сигнальную систему опухолевых клеток. При этом ряд исследований не подтверждает разницы в частоте развития метастазов после перенесенных радикальных оперативных вмешательств в онкохирургии с применением ингаляционных анестетиков. Ксенон, согласно результатам экспериментальной работы, снижает миграцию опухолевых клеток, но это единичные исследования, проведенные *in vitro* [41]. По состоянию на сегодняшний день вопрос остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Опубликованные данные исследований нейропротективных свойств ксенона в доклинических моделях и его безопасность в анестезиологии создали предпосылки для проведения исследований с целью внедрения ксенона как нейропротектора в клиническую практику [42, 43].

Ингибитор NMDA подтипа глутаматных рецепторов ксенон проявляет нейропротективные свойства, что подтверждено в экспериментальных моделях гипоксически-ишемической травмы головного мозга. Комбинированная терапия лечебной гипотермии и ксенона у свиней при смоделированной остановке сердца показала лучшие функциональные результаты, чем каждый из этих методов отдельно, тем самым создав предпосылки для проведения рандомизированных клинических исследований [44, 45].

Несмотря на отсутствие прямых клинических испытаний ксенона в лечении пациентов с инсультом, несколько смежных клинических исследований дали обнадеживающие результаты [46]. Так, в рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов с остановкой сердца оценивали роль ксенона при ишемических повреждениях головного мозга. Пациенты были разделены на две группы: первой применяли гипотермию, а второй к гипотермии добавили ингаля-

ции ксенона. Согласно полученным результатам, пациенты, у которых применялась гипотермия совместно с ксенонотерапией, имели меньше повреждений в белом веществе головного мозга по сравнению с первой группой [47].

Несмотря на ряд публикаций, демонстрирующих защитную роль ксенона при инсульте, будь то ишемический или геморрагический [46, 48], есть ряд экспериментальных работ, которые противостоят этим результатам. Было обнаружено, что ксенон может ингибировать каталитическую эффективность тканевого плазминогена-активатора (ТПА), который широко применяется при терапии ишемического инсульта [49]. Поэтому требуется более углубленное изучение биологического влияния ксенона на пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения как в экспериментальных работах, так и в клинических.

Ряд экспериментальных работ показал нейропротективный эффект ксенона при черепно-мозговых травмах, в которых наблюдалось уменьшение глутаматной эксайтотоксичности, и, как следствие, уменьшение вторичного повреждения головного мозга с последующим снижением хронической нейродегенерации белого вещества головного мозга, предотвращением когнитивных нарушений и ростом долгосрочной выживаемости [50].

В последние годы опубликован ряд работ о положительном эффекте ксенона у пациентов с болезнью Альцгеймера. Хотя до сих пор неизвестны точные механизмы, провоцирующие гибель нейронов, приводящие впоследствии к нарушениям памяти, большинство исследователей приходят к выводу, что одной из основных причин вышеописанных патологических изменений являются растворимые олигомеры β -амилоида ($\text{A}\beta$). Олигомеры β -амилоида стимулируют NMDA-рецепторы [51], в том числе те, что расположены в области гиппокампа, вызывая нарушение обучения. Поэтому применение NMDA-блокаторов может инактивировать их воздействие, тем самым нарушить цепочку патогенетических изменений.

Ученые во всем мире активно изучают различные препараты группы антагонистов NMDA-рецепторов. Результаты недавно проведенного экспериментального исследования показали, что применение ксенона в субгипнотических дозах уменьшает дефицит нейрональной синаптической передачи, индуцированный β -амилоидом [51]. Кроме того, было отмечено, что мексантин и кетамин усиливают ксенон-опосредованную нейропротекцию. Исследователи полагают, это связано с тем, что они воздействуют на разные участки рецептора NMDA, за счет чего происходит усиление общего эффекта воздействия [52]. Исследования в данной области продолжаются.

Несколько публикаций демонстрируют эффективность ксенона в качестве альтернативы бензодиазепинам в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией в лечении тревожных расстройств [30].

В последние годы вышли публикации, в которых ксенон применяется как ренопротектор трансплантированной почки с целью уменьшения риска развития хронической аллотрансплантационной нефропатии [53, 54].

Интересным свойством ксенона является активация экспрессии гипоксией-индуцибельного фактора 1 α (HIF-1 α), а в результате увеличение уровня эритропоэтина в крови при применении его даже в субгипнотических дозах [55]. Проведенное исследование продемонстрировало достоверное повышение концентрации эритропоэтина у пациентов после кардиохирургических вмешательств в первые сутки на фоне ксенонного наркоза по сравнению с пациентами, которым применялся севофлуран. Однако исследователи считают, что наблюдаемая связь остается спекулятивной, требующей дальнейшего изучения, а при подтверждении в дальнейшем полученных данных будет представлять огромный интерес у разных групп пациентов [56].

Представленный обзор зарубежных и отечественных литературных данных подтверждает многообразие био-

логических свойств ксенона, которые могут активно применяться в различных областях медицины, а также высокий уровень его безопасности.

Из всех имеющихся в наличии в нашей стране препаратов, способных блокировать NMDA-рецепторы с целью обезболивания, именно ксенон может рассматриваться, как потенциальный анальгетик для терапии острой и хронической боли, а также для предотвращения хронизации болевого синдрома у пациентов онкологического и неонкологического профиля. Широкое применение препарата ограничено лишь его редкостью в природе, сложностями в его производстве и, как следствие, высокой стоимостью. Однако в последние годы появились обнадеживающие данные о возможности изменения способов его получения, что позволит значительно удешевить препарат и более широко применять его в клинической практике.

Список литературы / References

- Reddy A., Yennurajalingam S. et al. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist*. 2013; 18: 212–220. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0269>.
- Kelen D., Robertson N.J. Experimental treatments for hypoxicischaemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2010; 86: 369–377 <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.011>.
- Lawrence J.H., Loomis W.F., Tobias C.A., Turpin F.H. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *The Journal of Physiology*. 1946; 105 (3): 197–204.
- Dworschak M. Pharmacologic neuroprotection – is xenon the light at the end of the tunnel? *Crit Care Med* 2008, 36: 2477–2479 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818113d2>.
- Смольников В.П. Новая молекулярная теория наркоза Полинга. Вестн. хирургии. 1961; 3: 78–81.
- Smolnikov V.P. New molecular theory of Pauling anesthesia. *Vestn. surgeries*. 1961; 3: 78–81.
- Буров Н.Е., Макеев Г.Н. Способ регенерации ксенона из газонаркозной смеси наркотических аппаратов и устройство для его осуществления. Патент № 2049487 от 10.12.1995 с приоритетом изобретения от 09.07.1992. URL: <http://bankpatentov.ru/node/282116> (дата обращения – 15.05.2017).
- Burov N.E., Makeev G.N. A method for regeneration of xenon from a gas-narcotic mixture of anesthetic devices and a device for its implementation. Patent № 2049487 (10.12.1995) with priority of invention dated 09.07.1992. URL: <http://bankpatentov.ru/node/282116> (date accessed – 15.05.2017).
- Буров Н.Е., Николаев Л.Л., Потапов В.Н. и др. Технические, экономические и анестезиологические основы рециклинга медицинского ксенона. *Клинич. анестезиология и реаниматология*. 2008; 5 (3): 32–9.
- Burov N.E., Nikolaev L.L., Potapov V.N., et al. Technical, economic and anesthesiological bases of medical xenon recycling. *Klinich. anesthesiology and intensive care*. 2008; 5 (3): 32–9.
- Law L.S., Lo E.A., Gan T.J. Xenon anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2016; 122: 678–97. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000914>.
- Bracken A., Burns T., Newland D. A trial of xenon as a non-explosive anaesthetic. *Anaesthesia*. 1956; 11(1): 40–9.
- Буров Н., Корниенко Л., Макеев Г., Потапов В. Клинико-экспериментальные исследования анестезии ксеноном. *Анестез. и реаниматология*. 1999; 6: 56–60.
- Burov N., Kornienko L., Makeev G., Potapov V. Clinical and experimental studies of xenon anesthesia. *Anesthesia and resuscitation*. 1999; 6: 56–60.
- Sonner J.M., Cascio M., Xing Y., et al. Alpha 1 subunit-containing GABA type A receptors in forebrain contribute to the effect of inhaled anesthetics on conditioned fear. *Molecular Pharmacology* July 2005, 68 (1) 61–68. <https://doi.org/10.1124/mol.104.009936>.
- Salmi E., Laitio R., Aalto S., et al. Xenon does not affect gamma-aminobutyric acid type A receptor binding in humans. *Anesth Analg*. 2008; 106(1): 129–34. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000287658.14763.13>.
- Abraini J.H., Marassio G., David H.N., et al. Crystallographic studies with xenon and nitrous oxide provide evidence for protein-dependent processes in the mechanisms of general anesthesia. *Anesthesiology*. 2014; 121 (5): 1018–27. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000435>.
- Al Tmimi L., Van Hemelrijck J., Van de Velde M. et al. Xenon anaesthesia for patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized controlled pilot trial. *Br J Anaesth*. 2015; 115: 550–9. <https://doi.org/10.1093/bja/aev303>.
- Stoppe C., Fahlenkamp A., Rex S. et al. Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*. 2013; 111(3): 406–16. <https://doi.org/10.1093/bja/aet072>.
- Hofland J., Ouattara A., Fellahi J.L. et al. Effect of xenon anesthesia compared to sevoflurane and total intravenous anesthesia for coronary artery bypass graft surgery on postoperative cardiac troponin release: An international, multicenter, phase 3, single-blinded, randomized noninferiority trial. *Anesthesiology* 2017; 127(12): 918–33. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001873>.
- Le Manach Y., Sibilio S., Whitlock R. Xenon and Cardioprotection: Is This the Light at the End of the Tunnel? *Anesthesiology* 2017; 127(12): 913–914. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001874>.
- Al Tmimi L., Devroe S., Dewinter G. et al. Xenon as an Adjuvant to Propofol Anesthesia in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Pragmatic Randomized Controlled Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2017; 125(4): 1118–1128. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002179>.
- Froeba G., Marx T., Pazhur J., et al. Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology*. 1999; 91(4): 1047–52. <https://doi.org/10.1097/00003643-200000003-00012>.
- Carlomagno M., Esposito C., Marra A., et al. Xenon anaesthesia in a patient with susceptibility to malignant hyperthermia: A case report. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:147–50. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000302>.
- Габдрахманов Р., Баялиева А., Трифонов В., Назмутдинов Р. XIV съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов [тезисы]. Использование ксеноновой анестезии в реконструктивной онкохирургии молочной железы; 20–22 сентября 2014; Казань, 76–77.
- Gabdrakhmanov R., Bayalieva A., Trifonov V., Nazmutdinov R. XIV Congress of Federation of anesthesiologists and reanimatologists [abstracts]. In use of xenon anesthesia in breast reconstructive oncosurgery; 20–22 September 2014; Kazan. p. 76–77.
- Yimeng Xia, Hongwei Fang, Jindong Xu, Chenfei Jia et al. Clinical efficacy of xenon versus propofol. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97(20): Published online 2018 May. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010758>.
- Coburn M., Sanders R.D., Maze M. et al. The hip fracture surgery in elderly patients (HIPELD) study to evaluate xenon anaesthesia for the prevention of postoperative delirium: a multicentre, randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2018; 120(1): 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.015>.
- Багаев В., Девайкин Е., Амчеславский В. и др. Материалы XIV сессии МНОАР. В Оценка уровня седации при плановых анестезиях ксеноном у детей; 29 марта 2013; М., 8–9.
- Bagaev V., Devaikin E., Amcheslavsky V., et al. Proceedings of the XIV ses-

- sion of MEAR. In assessment of sedation level in children under planned xenon anesthesia; 29 March 2013; M., p. 8–9.
24. Devroe S., Meeusen R., Gewillig M. et al. Xenon as an adjuvant to sevoflurane anesthesia in children younger than 4 years of age, undergoing interventional or diagnostic cardiac catheterization: A randomized controlled clinical trial. *Paediatr Anaesth.* 2017; 27(12): 1210–1219. <https://doi.org/10.1111/pan.13230>
 25. Alam A., Suen K.C., Hana Z. et al. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol Teratol.* 2017; 60: 102–116. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.01.001>
 26. Lachmann B., Trouwborst A., Schairer W. Xenon anesthesia and its analgesic effects. in Abstracts of the 9th World Congress on Anaesthetics. Vol 1., Washington, DC: World Congress on Anaesthetics, 1988.
 27. Jevtović-Todorović V., Todorović S.M., Mennerick S. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med.* 1998 Apr; 4(4): 460–3 <https://doi.org/10.1038/nm0498-460>
 28. Yamakura T., Harris R.A. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology.* 2000; 93(4): 1095–101 <http://doi.org/10.1097/00005542-200010000-00034>
 29. Dobrovolsky A., Ichim T.E., Ma D. et al. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study *J Transl Med.* 2017; 15: 137. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1237-1>
 30. Utsumi J., Adachi T., Kurata J. Effect of xenon on central nervous system electrical activity during sevoflurane anaesthesia in cats: comparison with nitrous oxide. *British Journal of Anaesthesia.* 1998; 80 (5): 628–633. <https://doi.org/10.1093/bja/80.5.628>
 31. Yagi M., Mashimo T., Kawaguchi T., Yoshiya I. Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide. *British Journal of Anaesthesia.* 1995; 74(6): 670–3. <https://doi.org/10.1093/bja/74.6.670>
 32. Petersen-Felix S., Luginbühl M., Schnider T. et al. Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *British Journal of Anaesthesia.* 1998; 81(5): 742–7. <https://doi.org/10.1093/bja/81.5.742>
 33. Кукушкин М.Л. и др. Обезболивающее действие ксенона у крыс на модели воспалительной боли. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2016; 161(10): 445–447.
 34. Kukushkin M.L. et al. Analgesic effect of xenon in rats on the model of inflammatory pain. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2016; 161(10): 445–447.
 35. Bedi A., Murray J., Dingley J. et al. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Crit Care Med.* 2003; 31(10): 2470–2477. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000089934.66049.76>
 36. Ohara A., Mashimo T., Zhang P. A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats. *Anesthesia & Analgesia.* 1997; 85 (4): 931–936. <https://doi.org/10.1097/00005539-199710000-00039>
 37. Arola O., Saraste A., Laitio R. et al. Inhaled Xenon Attenuates Myocardial Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Xe-Hypothea Trial. *Am Coll Cardiol.* 2017; 70(21): 2652–2660. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1088>
 38. Молчанов И., Потиевская В. XIV съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов [тезисы]. In *Возможности оценки системы гемостаза методом тромбозластографии у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне лечебного наркоза ксеноном.* 2014; 235–236.
 39. Molchanov I., Potievsky V. XIV Congress of Federation of anaesthesiologists and reanimatologists [abstracts]. In *The Possibility of assessing the hemostatic system by thromboelastography in patients with acute coronary syndrome on the background of medical anesthesia with xenon.* 2014; 235–236.
 40. Benzouana L.L., Perry N.J., Watts H.R. et al. Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro. *Anesthesiology.* 2013; 119: 593–605. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829e47fd>
 41. Ecimovic P., McHugh B., Murray D. et al. Effects of sevoflurane on breast cancer cell function in vitro. *Anticancer research.* 2013; 33: 4255–4260.
 42. Ash S.A., Valchev G.I., Looney M. et al. Xenon decreases cell migration and secretion of a pro-angiogenesis factor in breast adenocarcinoma cells: comparison with sevoflurane. *Br J Anaesth.* 2014; 113: 14–21 <https://doi.org/10.1093/bja/aeu191>
 43. Maze M. Preclinical neuroprotective actions of xenon and possible implications for human therapeutics: a narrative review. *Can J Anaesth.* 2016; 63(2): 212–26. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0507-8>
 44. Veldeman M., Coburn M., Rossaint R., 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 <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00511>
 45. Roostan M., Frishman W.H. Xenon: An Emerging Neuroprotectant With Potential Application for Cardiac Arrest Care. *Cardiol Rev.* 2018; 26(4): 207–212. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000198>
 46. Wu Q.J., Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Molecular Brain.* 2018; 11: 15 <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0357-8>
 47. Zhao C.S., Li H., Wang Z., Chen G. Potential application value of xenon in stroke treatment. *Med Gas Res.* 2018; 8(3): 116–120. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.241077>
 48. Laitio R., Hynninen M., Arola O., et al. Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association.* 2016; 315: 1120–1128 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1933>
 49. Miao Y.F., Peng T., Moody M.R., et al. Delivery of xenon-containing echogenic liposomes inhibits early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Scientific Reports.* 2018; 8 (1): 450. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18914-6>
 50. David H.N., Haelewyn B., Blatteau J.E. et al. Xenon-helium gas mixture at equimolar concentration of 37.5% protects against oxygen and glucose deprivation-induced injury and inhibits tissue plasminogen activator. *Med Gas Res.* 2017; 7: 181–185. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215747>
 51. Campos-Pires R., Hirnet T., Valeo F. et al. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. *British Journal of Anaesthesia.* 2019; 123(1): 60–73 <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.032>
 52. Bürgeab M., Kratzera S., Mattuschac C. et al. The anaesthetic xenon partially restores an amyloid beta-induced impairment in murine hippocampal synaptic plasticity. *Neuropharmacology.* 2019; (151): 21–32 <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.031>
 53. Lavaur J., Lemaire M., Pye J. et al. Neuroprotective and neurorestorative potential of xenon. *Cell Death Dis.* 2016; 7: 2182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153807>
 54. Zhao H., Rossaint R., Coburn M. et al. The renoprotective properties of xenon and argon in kidney transplantation. *European Journal of Anaesthesiology.* 2017; 34 (10): 637–640. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000632>
 55. Zhao H., Luo X., Zhou Z., et al. Early treatment with xenon protects against the cold ischemia associated with chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int.* 2014; 85(1): 112–123. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.334>
 56. Stoppe C., Ney J., Brenke M., Goetzenich A. et al. Sub-anesthetic Xenon Increases Erythropoietin Levels in Humans: A Randomized Controlled Trial. *Sports Med.* 2016; 46(11): 1753–1766. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0505-1>
 57. Stoppe C., Coburn M., Fahlenkamp A. et al. Elevated serum concentrations of erythropoietin after xenon anaesthesia in cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia.* 2015; 114(4): 701–3. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu060>

Поступила: 23.05.19

Принята в печать: 14.10.19

Received: 23.05.19

Accepted: 14.10.19