



Современные представления о механизмах действия ксенона на организм человека

В. И. Потиевская¹, Ф. М. Шветский², С. В. Кузнецов¹, С. В. Потапов³

¹ Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, г. Москва

² Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы

³ ООО «АКЕЛА-Н», Московская область, г. Химки

Цель обзора: анализ современных экспериментальных работ, посвященных изучению анестетических, анальгетических и протекторных свойств ксенона.

Основные положения. Несмотря на достаточно большое количество экспериментальных и клинических работ, механизмы действия ксенона на организм человека исследованы недостаточно. Изученные материалы свидетельствуют о безопасности и эффективности ксеноновой анестезии. Показано, что благодаря прекодиционирующему эффекту этот благородный газ может быть использован для подготовки к оперативному вмешательству или в качестве лечебного воздействия при различных патологических состояниях. Отсутствие токсических и мутагенных последствий позволяет сделать ксеноновую ингаляцию методом выбора в детской анестезиологии, в акушерстве и сфере репродуктивной медицины. Дальнейшее исследование антистрессорного, антиоксидантного, нейро-, рено- и кардиопротективного действия ксенона даст возможность расширить показания к его использованию в различных сферах медицинской деятельности.

Заключение. Обзор литературных данных позволяет сделать вывод о разнообразных возможностях применения ксенона в медицине, не ограничивающихся наркотическим и анальгетическим эффектами.

Ключевые слова: ксенон, механизмы действия, анальгезия, анестезия, нейропротекция, кардиопротекция.

The Current Understanding of How Xenon Acts in the Human Body

V. I. Potievskaya¹, F. M. Shvetzkiy², S. V. Kuznetsov¹, S. V. Potapov³

¹ National Medical Research Center for Radiology, Russian Ministry of Health, Moscow

² City Clinical Hospital No.51, Moscow City Department of Health

³ OOO Akela-N, Moscow Region, Khimki



Objective of the Review: To analyze recent experimental studies of the anesthetic, analgesic, and protective effects of xenon.

Key Points: Despite a great number of experimental and clinical studies, the mechanisms of action of xenon in the human body are not well understood. The materials studied show that xenon anesthesia is safe and effective. Because it induces preconditioning, this inert gas can be used to prepare a patient for surgery or to treat various disorders. The absence of toxic and mutagenic effects makes xenon inhalation the method of choice in pediatric anesthesiology, obstetrics, and reproductive medicine. Further investigations of the anti-stress, antioxidant, neuroprotective, renoprotective, and cardioprotective effects of xenon will make it possible to expand the indications for its use in various medical areas.

Conclusion: Review of published reports suggests that there are various ways to use xenon in medicine, not limited to those based on its narcotic and analgesic effects.

Keywords: xenon, mechanisms of action, analgesia, anesthesia, neuroprotection, cardioprotection.

Инертный газ ксенон (Xe) входит в фармакопейные списки многих стран, где он определен как средство для анальгезии и наркоза. Интерес к Xe носит волнообразный характер [1]. Если в середине XX века были приняты первые попытки изучения ксеноновой анестезии, но широкого применения эта методика не нашла, то 90-е годы прошлого столетия ознаменовались рядом новых работ, посвященных как изучению механизмов действия Xe, так и его использованию в анестезиологии, и было получено разрешение на медицинское применение Xe в России и в ряде европейских стран [2]. Внедрение системы рециклинга сделало ксеноновую анестезию более доступной [3, 4], но до сих пор относительная дороговизна Xe затрудняет повсеместное распространение этого уникального анестетика, близкого по своим свойствам к идеальному. Однако идет

XXI век и не за горами 2030 год, когда согласно Киотскому протоколу человечество должно будет отказаться от применения практически всех веществ, содержащих атомы фтора, хлора или углерода, а следовательно, и всех ингаляционных анестетиков, за исключением Xe — благородного газа, содержащегося в обычном атмосферном воздухе.

Несмотря на наличие достаточно большого количества экспериментальных и клинических работ, в том числе двух рандомизированных мультицентровых контролируемых исследований по проведению ксеноновой анестезии [5], механизмы действия Xe на организм человека изучены недостаточно. Клинические эффекты ксеноновых наркозов настолько хороши, что в ряде случаев практическое использование Xe опережает экспериментальное обоснование свойств этого вещества, и многие теории его воздействия

Кузнецов Станислав Владимирович — младший научный сотрудник ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3. E-mail: kuznetcov-mnioi@yandex.ru

Потапов Сергей Владимирович — к. т. н., заместитель директора ООО «АКЕЛА-Н». 141420, Московская область, г. Химки, мкрн Сходня, ул. Октябрьская, д. 37. E-mail: s_potapov@list.ru

Потиевская Вера Исааковна — д. м. н., главный научный сотрудник ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3. E-mail: vera.pot@mail.ru

Шветский Филипп Михайлович — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ГКБ № 51 ДЗМ. 121309, г. Москва, ул. Алябьева, д. 7/33. E-mail: shvetzkiy@mail.ru

на человеческий организм остаются пока неподтвержденными. Именно этот диссонанс вызвал наш интерес к данной проблеме и побудил провести анализ современных экспериментальных работ, посвященных изучению анестетических, анальгетических и протекторных свойств Хе.

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОНА В МЕДИЦИНЕ

Изучение Хе, элемента 18-й группы таблицы Менделеева, началось в XIX веке, когда W. Ramsay открыл инертные газы. Оказалось, что он может вступать в межмолекулярные взаимодействия посредством сил Ван-дер-Ваальса, а точнее лондонских дисперсионных сил, возникающих между мгновенно поляризованным атомом и наведенным им вновь возникшим диполем. Спонтанная поляризация частиц позволяет Хе связываться с активными центрами ферментов и рецепторов, взаимодействуя с остатками аминокислот в их составе [6], поэтому, несмотря на то что Хе — инертный газ, он способен оказывать значительное влияние на биологические организмы [7].

J. Lawrence и W. F. Loomis (1946) впервые опубликовали результаты экспериментальной работы, продемонстрировавшие наркотический эффект Хе [8], в России такой же результат получил Н. В. Лазарев в эксперименте с мышонком [9]. S. Cullen и E. Gross (1951) были первыми, кто провел анестезию Хе у человека [10]. В нашей стране первый ксеноновый наркоз был выполнен профессором В. П. Смольниковым в 1962 г. [11]. История внедрения Хе в практику российской медицины от экспериментальных исследований до клинического использования блестяще изложена в нескольких монографиях профессора Н. Е. Булова и соавт. [2, 12]. Н. Е. Булов, заслуженный деятель науки, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования, стал тем ученым-энтузиастом, который сумел преодолеть трудности, обычно сопутствующие продвижению любого инновационного метода, и сделать ксеноновый наркоз неотъемлемым достижением отечественной анестезиологии. Именно в России впервые было официально разрешено медицинское применение Хе в качестве средства для наркоза.

В исследованиях Н. Е. Булова были получены важнейшие результаты, которые впоследствии позволили обосновать безопасное использование этого анестетика. Прежде всего к ним относятся данные об отсутствии у Хе токсических, мутагенных и канцерогенных свойств. В то же время, несмотря на внедрение ксеноновой анестезии в медицинскую практику, в механизмах действия Хе оставалось и остается много неизвестного.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОНА НА ОРГАНИЗМ

В настоящее время известно, что Хе может по-разному влиять на организм человека в зависимости от его концентрации: при концентрации от 25% до 50% во вдыхаемой смеси он проявляет анальгетический, анксиолитический эффекты, а в концентрации 60–70% и выше обладает наркотическим действием и обеспечивает общую анестезию. Известны и другие, дополнительные, воздействия Хе: противовоспалительное, ноотропное, нейропротекторное, иммуностимулирующее, вазодилатирующее, антиаритмическое, кардиотоническое [12].

По мнению Н. Е. Булова [12], разнообразные неспецифические эффекты Хе можно объяснить теорией клатратных соединений. Вступая во взаимодействие с молекулами воды, Хе образует псевдокристаллическую структуру — клатрат, где образуется много пустот, свободно заполненных

различными веществами. К сожалению, это теоретическое положение до сих пор не доказано для биологических объектов, хотя теория клатратов могла бы объяснить протекторные свойства Хе и его способность нормализовать жизненно важные показатели деятельности организма (гемодинамические параметры, работу оксидантной и антиоксидантной систем, состояние ЦНС и др.).

Согласно современным представлениям, Хе, не вступая в химические реакции, временно и обратимо изменяет функции нейронов по передаче ноцицептивных и неноцицептивных стимулов. Клинические исследования показали, что уже в малой концентрации Хе влияет на синаптическую передачу, предположительно в области желатинозной субстанции и 2-й пластины Рекседа задних рогов спинного мозга [12].

Описанные процессы могут лежать в основе разнонаправленного влияния Хе на возбуждающие и тормозящие ионные каналы с лиганд- и потенциалзависимыми «воротами», определяющими, в свою очередь, функциональное состояние клеток [13].

Таким образом, современные представления о наркозе значительно отличаются от ранее существовавших теорий: общая анестезия может рассматриваться как полностью обратимое взаимодействие белка-рецептора и анестетика-лиганда [14]. Основной точкой приложения действия Хе, как и других анестетиков, является постсинаптическая мембрана [13, 15].

Значительное количество работ посвящено влиянию Хе на NMDA-рецепторы [16, 17]. Механизмы влияния этого газа на NMDA-рецепторы включают конкурентное ингибирование при взаимодействии с центрами связывания глицина и некокурентное ингибирование — более мощное, чем конкурентное. В процессе этого связывания важную роль играет взаимодействие Хе с ароматическим кольцом фенилаланина. Выявлены мутации аминокислот триптофана и тирозина, которые могут предотвращать ингибирование Хе NMDA-рецепторов [18]. В отсутствие агонистов NMDA-рецепторов Хе способствует открытию щели в лигандсвязывающем домене и сохранению ионных каналов в закрытой конформации. В минимальной альвеолярной концентрации Хе селективно подавляет (на 60%) возбуждающие постсинаптические токи, вызванные активацией NMDA-рецепторов [19]. NMDA-рецепторы являются ионотропными рецепторами, активируемыми глутаматом [20, 21]. Избыточная или постоянная активация глутаматом NMDA-рецепторов вызывает гибель нейронов в результате ишемии, например при ОНМК, вследствие повышения концентрации цитоплазматического кальция [22]. Ток кальция внутрь клетки через стимулированные NMDA-рецепторы вызывает повышение продукции оксида азота (NO) и активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) в составе клеточных мембран.

Повышенная продукция NO становится причиной нарушения работы митохондрий. NO и супероксид (O_2^-) реагируют между собой с образованием значительных количеств пероксинитрита ($ONOO^-$), который, в свою очередь, повреждает ДНК посредством реакций окисления [23]. В дополнение к этому повышение концентрации внутриклеточного кальция способствует активации кальпаина, активирующего p38 (проапоптотическую киназу), и агрегации белков и нуклеиновых кислот, что впоследствии приводит к развитию нарушений липидного слоя клеточных мембран и, следовательно, к гибели клетки [22].

Предполагается также, что антагонистическое взаимодействие с NMDA-рецепторами может предотвращать развитие

феномена гипералгезии [23, 24]. Анальгетическое действие Хе реализуется на спинальном, супраспинальном и кортикальном уровнях, что является чрезвычайно важным для воздействия на различные формы боли.

Помимо NMDA-рецепторов, существуют еще два типа рецепторов глутамата, которые называются также не-NMDA-рецепторами, — рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионата (AMPA-рецепторы) и каинатные рецепторы. В исследовании A. Plested и соавт. изучались чувствительность AMPA-рецепторов Xenopus к Хе, а также ее изменение в результате десенситизации путем введения Хе с последующим регистрированием изменений ионных токов. При введении каината как искусственного агониста рецепторов происходила десенситизация, и Хе блокировал только AMPA-рецепторы. Во второй части исследования глутамат, натуральный агонист AMPA-рецепторов, вводился вместо каината с использованием системы ультрабыстрого введения, моделирующей быстрое высвобождение значительного количества глутамата в синапсах. В этой ситуации Хе не блокировал AMPA-рецепторы вследствие отсутствия десенситизации [25].

Однако в другой экспериментальной работе [26] на кортикальных нейронах мышиных эмбрионов было показано, что десенситизация развивается и при быстром введении глутамата. На основании этих данных был сделан вывод, что блокирование AMPA- и каинатных рецепторов кортикальных нейронов также вносит свой вклад в наркотическое действие Хе.

Необходимо отметить, что влияние Хе на организм не ограничивается воздействием на возбуждающие рецепторы нервной системы. В исследовании наших коллег [27], проведенном на крысах линии Wistar, было показано, что Хе способен эффективно предупреждать негативные эффекты активации ПОЛ, вызванной вдыханием гипероксической смеси, по крайней мере двумя путями: с помощью уменьшения активности индуцированных окислительных процессов и за счет активации собственных антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы) в тканях печени. Кроме того, авторами были получены данные поведенческого теста в крестообразном лабиринте, указывающие на анксиолитическое действие Хе-кислородной смеси.

В работах последних лет показаны также другие механизмы действия Хе: уменьшение транскрипции активно-зависимого нейропротективного протеина, снижение уровня IL-1 β , изменение уровней некоторых белков семейства HSP (HSP72 и HSP27), снижение продукции эндотелиального фактора роста, уменьшение содержания TNF- α и увеличение продукции HIF-1 α [28].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ КСЕНОНА

Уже около 20 лет известно, что ксеноновая анестезия сопровождается нейропротекторным эффектом [29].

Предположения о наличии нейропротективных свойств Хе способствовали проведению исследований эффективности его применения при остановке сердца. M. B. Fries и соавт. [30] утверждают, что на фоне ингаляций Хе после остановки сердца у свиней наблюдается снижение периваскулярного воспаления в скорлупе и хвостом ядра. J. Dingley и соавт. описали краткосрочные нейропротективные эффекты введения Хе у новорожденных крыс, подвергнутых гипоксии-ишемии [31].

Показано, что Хе снижает объем поражения головного мозга при введении до и во время ОНМК в эксперименте [32]. C. Bantel и соавт. продемонстрировали эффект нейрональ-

ного прекодиционирования Хе путем воздействия 75%-ным Хе на культуры нейронов и глиальных клеток в течение двух часов [33].

При моделировании фокальной церебральной ишемии, при которой тромб закрывает просвет кровеносного сосуда в головном мозге, с помощью окклюзии среднечеребной артерии (СМА) внутрисосудистым филаментом *in vivo* установлено, что применение Хе при окклюзии СМА у мышей снижает размер инфаркта и выраженность развивающихся при этом патологическом состоянии неврологических симптомов [34].

Проводятся исследования возможности совместного применения Хе с другими препаратами. По полученным данным, комбинация его с дексмететомидином *in vivo* снижает степень повреждения ткани головного мозга, развивающегося на фоне гипоксии. Кроме того, выявлено снижение выраженности гипоксического повреждения нервной ткани при независимом прекодиционировании комбинацией Хе и севофлурана [35].

Нейропротекторные свойства Хе позволили предположить, что его применение будет перспективно в педиатрической анестезиологической практике, поскольку этот благородный газ лишен нейротоксических эффектов, которые могут привести к повреждению развивающегося мозга, что особенно важно для детей в возрасте до трех лет [36].

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ КСЕНОНА

В эксперименте убедительно показано, что Хе обладает прекодиционирующим действием на миокард, сопоставимым с защитными эффектами изофлурана [37], это подтверждено также клиническими исследованиями [38]. Установлено, что под влиянием Хе происходит увеличение фосфорилирования миокардиальной изоформы протеинкиназы С и р38 митогенактивируемой протеинкиназы. При прекодиционировании Хе происходит транслокация белков теплового шока (HSP27) и увеличивается полимеризация актина [37]. Ученые из США показали, что кардиопротективные эффекты Хе связаны с фосфорилированием гликогенсинтазы киназы 3 β , защитой митохондриальных функций и ингибированием кальций-зависимого открытия митохондриальных пор [39].

N. C. Weber и соавт. обнаружили, что поздний кардиопротекторный эффект прекодиционирования Хе связан с активностью циклооксигеназы 2, так как ее ингибирование снижает эффективность защитного действия на миокард [40]. В другой экспериментальной работе прекодиционирование Хе эндотелиальных клеток пупочной вены человека предотвращало индукцию TNF- α и снижало транскрипционную активность ядерного фактора каппа В, который можно рассматривать как протоонкоген. В то же время Хе не влиял на индуцированную TNF- α экспрессию Е-селектина — гликопротеина, играющего важную роль в процессах воспаления, а именно адгезии нейтрофилов к эндотелиальной стенке [41].

Установлено, что ингаляционная смесь 70% Хе и 30% кислорода в первые 15 минут реперфузии после региональной ишемии у крыс снижает размеры инфаркта миокарда по сравнению с чистым кислородом [42]. Похожие данные были получены и в других работах. Показано, что применение Хе уменьшает размер участка некротизированного миокарда у различных животных [43].

Чрезвычайно важным фактом является благоприятное влияние ингаляций Хе на системную гемодинамику [44]. Пилотные клинические работы, посвященные применению ксеноновой анальгезии у пациентов с острым инфарктом миокарда, свидетельствуют об улучшении сократительной

функции миокарда, антиаритмическом эффекте и ускорении элиминации маркеров некроза миокарда [45, 46]. В эксперименте показано, что Xe уменьшает захват норадреналина нейрональными клетками за счет ингибирования транспорта данного медиатора. Это ингибирование может приводить к повышению концентрации норадреналина в синаптической щели и плазме крови, что, в свою очередь, защищает от развития гипотензии во время ксеноновой анестезии [47].

А. Ю. Куликов и соавт. в обзоре, посвященном эффектам Xe в отношении гемодинамики, отметили противоречивые данные о его влиянии на вегетативный баланс организма [44]. Гемодинамическая стабильность, отсутствие гипотензии при ксеноновой анестезии сопровождаются вазоконстрикцией как в большом, так и в малом круге кровообращения. Увеличение постнагрузки может приводить к различным изменениям сердечного выброса в зависимости от функционального состояния миокарда, чем можно объяснить противоречивые данные о влиянии Xe на данный показатель. Так, в работах российских авторов преимущественно указывается на повышение сердечного выброса, но есть данные зарубежных исследователей, например А. В. Roehl и соавт. [48], свидетельствующие о его умеренном снижении. В то же время не отмечается отрицательного действия Xe на функцию правого желудочка, несмотря на констрикцию легочных сосудов.

Совсем недавно в работе J. H. Baumert и соавт. были получены новые данные о воздействии Xe на функциональное состояние миокарда [49]. В экспериментальном исследовании, выполненном на свиньях, было показано, что непрерывная ингаляция Xe животным во время ишемии-реперфузии миокарда, вызванной окклюзией передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, уменьшает диастолическую дисфункцию. При этом отмечались благоприятное влияние на процессы активного расслабления

левого желудочка и предотвращение увеличения ригидности стенок камер сердца после ишемии. Xe оказывал воздействие также на систолическую функцию сердца: несмотря на ишемию 40% массы левого желудочка, глобальная сократимость миокарда была сохранена. Последнее обстоятельство может служить обоснованием использования ксеноновых ингаляций в остром периоде инфаркта миокарда, в том числе при кардиогенном шоке. Это фактически первая работа, в которой детально проанализировано действие Xe на различные фазы сердечного цикла в сравнении с ишемическим прекодиционированием.

В некоторых экспериментальных работах получены результаты, которые могут быть положены в основу понимания ренопротективного действия Xe, менее всего изученного в настоящее время. Так, установлено, что воздействие Xe *in vivo* и *in vitro* вызывает активацию образования гипоксически индуцированного фактора HIF-1 α и эритропоэтина [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор литературных данных, касающихся механизмов действия ингаляционного анестетика ксенона, позволяет подтвердить разнообразие возможностей его применения в медицине, не ограничивающиеся наркотическим и анальгетическим эффектами. Отсутствие токсических и мутагенных последствий может сделать ксеноновую ингаляцию методом выбора в детской анестезиологии, в акушерстве и сфере репродуктивной медицины. Благодаря прекодиционирующему эффекту этот благородный газ может быть использован для подготовки к оперативному вмешательству или в качестве лечебного воздействия при различных патологических состояниях. Дальнейшее изучение антистрессорного, антиоксидантного, нейро-, рено- и кардиопротективного действия ксенона позволит расширить показания к его применению в различных сферах медицинской деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

- Скобелев Е. И., Пасечник И. Н., Рыбинцев В. Ю. Ингаляционная анестезия как компонент программы ускоренного восстановления после хирургических операций. *Доктор Ру*. 2015; 15–16 (116–117): 32–6. [Skobelev E. I., Pasechnik I. N., Rybin-tsev V. Yu. *Ingalyatsionnaya anesteziya kak komponent programmy uskorennoogo vosstanovleniya posle khirurgicheskikh operatsii*. *Doktor Ru*. 2015; 15–16 (116–117): 32–6. (in Russian)]
- Буров Н. Е., Потапов В. Н., Макеев Г. Н. Ксенон в анестезиологии. *Клинико-экспериментальные исследования*. М.: Пульс; 2000: 356 с. [Burov N. E., Potapov V. N., Makeev G. N. *Xenon v anesteziologii*. *Kliniko-eksperimental'nye issledovaniya*. М.: Pul's; 2000. 356 s. (in Russian)]
- Буров Н. Е., Макеев Г. Н. Способ регенерации ксенона из газонаркотической 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. *Sposob regeneratsii ksenona iz gazonarkoticheskoi smesi narkoznykh apparatov i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya*. *Patent № 2049487 ot 10.12.1995 s prioritetom izobreteniya ot 09.07.1992*. <http://bankpatentov.ru/node/282116>. (in Russian)]
- Буров Н. Е., Николаев Л. Л., Потапов В. Н., Козлов С. М., Коробов А. В., Потапов С. В. 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., Kozlov S. M., Korobov A. V., Potapov S. V. *Tekhnicheskie, ekonomicheskie i anesteziologicheskie osnovy retsiklinga meditsinskogo ksenona*. *Klinich. anesteziologiya i reanimatologiya*. 2008; 5 (3): 32–9. (in Russian)]
- Morais R., Andrade L., Lourenço A., Tavares J. How xenon works: neuro and cardioprotection mechanisms. *Acta Med. Port.* 2014; 27 (2): 259–65.
- Jawad N., Rizvi M., Gu J., Adeyi O., Tao G., Maze M. et al. Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble gases in an *in vitro* model of neuronal injury. *Neurosci. Lett.* 2009; 460 (3): 232–6.
- Winkler D. A., Thornton A., Farjot G., Katz I. The diverse biological properties of the chemically inert noble gases. *Pharmacol. Ther.* 2016; 160: 44–64.
- 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. *J. Physiol.* 1946; 105 (3): 197–204.
- Лазарев Н. В., Люблина Е. И., Мадорская Р. Я. О наркотическом действии ксенона. *Физиол. журн. СССР*. XXXIV. 1948; 34 (1): 131–4. [Lazarev N. V., Lyublina E. I., Madorskaya R. Ya. *O narkoticheskom deistvii ksenona*. *Fiziol. zhurn. SSSR*. XXXIV. 1948; 34 (1): 131–4. (in Russian)]
- Cullen S. C., Gross E. G. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science*. 1951; 113 (2942): 580–2.
- Буачидзе Л. Н., Смольников В. П. Наркоз ксеноном у человека. *Вестн. АМН СССР*. 1962; 8: 22–5. [Buachidze L. N., Smol'nikov V. P. *Narkoz ksenonom u cheloveka*. *Vestn. AMN SSSR*. 1962; 8: 22–5. (in Russian)]
- Буров Н. Е., Потапов В. Н. Ксенон в медицине: очерки по истории и применению медицинского ксенона. М.: Пульс; 2012: 640 с. [Burov N. E., Potapov V. N. *Xenon v meditsine: ocherki po istorii i primeneniyu meditsinskogo ksenona*. М.: Pul's; 2012. 640 s. (in Russian)]
- Salmi E., Laitio R. M., Aalto S., Maksimow A. T., Långsjö J. W., Kais-ti K. K. et al. Xenon does not affect gamma-aminobutyric acid type A receptor binding in humans. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (1): 129–34.
- Abraimi J. H., Marassio G., David H. N., Vallone B., Prangé T., Colloc'h N. 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.
15. Haseneder R., Kratzer S., Kochs E., Mattusch C., Eder M., Rammes G. Xenon attenuates excitatory synaptic transmission in the rodent prefrontal cortex and spinal cord dorsal horn. *Anesthesiology*. 2009; 111 (6): 1297–307.
 16. Kunitz O., Baumert J. H., Hecker K., Coburn M., Beeker T., Zühlsdorff A. et al. Xenon does not modify mivacurium induced neuromuscular block. *Can. J. Anaesth.* 2005; 52 (9): 940–3.
 17. Liu L. T., Xu Y., Tang P. Mechanistic insights into xenon inhibition of NMDA receptors from MD simulations. *J. Phys. Chem.* 2010; 114 (27): 9010–6.
 18. Armstrong S. P., Babla P. J., McKittrick T. J., Geldart C. H., Edge C. J., Babla R. et al. Identification of two mutations (F758W and F758Y) in the N-methyl-D-aspartate receptor glycine-binding site that selectively prevent competitive inhibition by xenon without affecting glycine binding. *Anesthesiology*. 2012; 117 (1): 38–47.
 19. Hecker K. E., Baumert J. H., Horn N., Reyle-Hahn M., Heussen N., Rossaint R. Minimum anesthetic concentration of sevoflurane with different xenon concentrations in swine. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (5): 1364–9.
 20. Fatokun A. A., Stone T. W., Smith R. A. Adenosine receptor ligands protect against a combination of apoptotic and necrotic cell death in cerebellar granule neurons. *Exp. Brain Res.* 2008; 186 (1): 151–60.
 21. Solaroglu I., Solaroglu A., Kaptanoglu E., Dede S., Haberal A., Beskonakli E. et al. Erythropoietin prevents ischemia-reperfusion from inducing oxidative damage in fetal rat brain. *Childs Nerv. Syst.* 2003; 19 (1): 19–22.
 22. Verkhatsky A., Rodriguez J. J., Parpura V. Calcium signalling in astroglia. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 353 (1–2): 45–56.
 23. Petrenko A. B., Yamakura T., Sakimura K., Baba H. Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: are we there yet? *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 723: 29–37.
 24. Giacalone M., Abramo A., Giunta F., Forfori F. Xenon-related analgesia: a new target for pain treatment. *Clin. J. Pain.* 2013; 29 (7): 639–43.
 25. Plested A. J., Wildman S. S., Lieb W. R., Franks N. P. Determinants of the sensitivity of AMPA receptors to xenon. *Anesthesiology*. 2004; 100 (2): 347–58.
 26. Dinse A., Föhr K. J., Georgieff M., Beyer C., Bulling A., Weigt H. U. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurons. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94 (4): 479–85.
 27. Стряпко Н. В., Сазонтова Т. Г., Потиевская В. И., Хайруллина А. А., Вдовина И. Б., Архипенко Ю. В. и др. Адаптационный эффект многократно применения ксенона. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 50–6. [Стряпко Н. В., Сазонтова Т. Г., Потиевская В. И., Хайруллина А. А., Вдовина И. Б., Архипенко Ю. В. i dr. Adaptatsionnyi effekt mnogokratnogo primeneniya ksenona. *Obshchaya reanimatologiya*. 2014; 10 (2): 50–6. (in Russian)]
 28. Liu W., Liu Y., Chen H., Liu K., Tao H., Sun X. Xenon preconditioning: molecular mechanisms and biological effects. *Med. Gas Res.* 2013; 3 (1): 3.
 29. Franks N. P., Dickinson R., de Sousa S. L., Hall A. C., Lieb W. R. How does xenon produce anaesthesia? *Nature*. 1998; 396 (6709): 324.
 30. Fries M., Weis J., Rossaint R. Is xenon really neuroprotective after cardiac arrest? *Anesthesiology*. 2006; 104 (1): 211.
 31. Dingley J., Tooley J., Porter H., Thoresen M. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia ischemia. *Stroke*. 2006; 37 (2): 501–6.
 32. Ma D., Hossain M., Pettet G. K., Luo Y., Lim T., Akimov S. et al. Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006; 26 (2): 199–208.
 33. Bantel C., Maze M., Trapp S. Noble gas xenon is a novel adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener. *Anesthesiology*. 2010. 112 (3): 623–30.
 34. David H. N., Haewlyn B., Rouillon C., Lecoq M., Chazalviel L., Apiou G. et al. Neuroprotective effects of xenon: a therapeutic window of opportunity in rats subjected to transient cerebral ischemia. *FASEB J.* 2008; 22 (4): 1275–86.
 35. Luo Y., Ma D., Jeong E., Sanders R. D., Yu B., Hossain M. et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology*. 2008; 109 (5): 782–9.
 36. Alam A., Suen K. C., Hana Z., Sanders R. D., Maze M., Ma D. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol. Teratol.* 2017; 60: 102–16.
 37. Weber N. C., Toma O., Wolter J. I., Obal D., Müllenheim J., Preckel B. et al. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 144 (1): 123–32.
 38. Козлов И. А. Ксенон при кардиохирургических операциях. *Комплексный анализ. Вестн. интенсив. терапии*. 2007; 3: 45–53. [Kozlov I. A. Ksenon pri kardiokhirurgicheskikh operatsiyakh. *Kompleksnyi analiz. Vestn. intensiv. terapii*. 2007; 3: 45–53. (in Russian)]
 39. Mio Y., Shim Y. H., Richards E., Bosnjak Z. J., Pagel P. S., Biengraeber M. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (3): 858–66.
 40. Weber N. C., Frässdorf J., Ratajczak C., Grueber Y., Schlack W., Holmann M. W. et al. Xenon induces late cardiac preconditioning in vivo: a role for cyclooxygenase 2? *Anesth. Analg.* 2008; 107 (6): 1807–13.
 41. Weber N. C., Kandler J., Schlack W., Grueber Y., Frärdorf J., Preckel B. Intermittent pharmacologic pretreatment by xenon, isoflurane, nitrous oxide, and the opioid morphine prevents tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. *Anesthesiology*. 2008; 108 (2): 199–207.
 42. Preckel B., Schlack W. Editorial III: xenon — cardiovascularly inert? *Br. J. Anaesth.* 2004; 92 (6): 786–9.
 43. Baumert J. H. Xenon-based anesthesia: theory and practice. *Open Access Surgery*. 2009; 2: 5–13.
 44. Куликов А. Ю., Кулешов О. В., Лебединский К. М. Влияние анестезии ксеноном на гемодинамику: что нам известно к 2015 г.? *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (6): 71–4. [Kulikov A. Yu., Kuleshov O. V., Lebedinskiy K. M. Vliyanie anestezii ksenonom na gemodinamiku: chto nam izvestno k 2015 g.? *Anesteziology i reanimatologiya*. 2015; 60 (6): 71–4. (in Russian)]
 45. Павлова П. А., Овинников Д. Н., Федоров С. Ю., Могильников С. В. Влияние ксенон-кислородных ингаляционных воздействий на сократительную способность миокарда у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда. *Материалы конференции «Ксенон и инертные газы в медицине»*. М.: ГВКГ им. Н. Бурденко; 2012: 175. [Pavlova P. A., Ovinnikov D. N., Fedorov S. Yu., Mogil'nikov S. V. Vliyanie ksenon-kislorodnykh ingyalyatsionnykh vozdeystviy na sokratitel'nuyu sposobnost' miokarda u patsientov v ostrom periode infarkta miokarda. *Materialy konferentsii "Ksenon i inertnye gazy v meditsine"*. M.: GVKG im. N. Burdenko; 2012: 175. (in Russian)]
 46. Шебзухова Е. Х., Потиевская В. И., Молчанов И. В. Лечебный наркоз ксеноном при остром коронарном синдроме. *Вестн. интенсив. терапии*. 2014; 5: 95–8. [Shebzukhova E. Kh., Potievskaya V. I., Molchanov I. V. Lechebnyi narkoz ksenonom pri ostrom koronarnom sindrome. *Vestn. intensiv. terapii*. 2014; 5: 95–8. (in Russian)]
 47. Neukirchen M., Hipp J., Schaefer M. S., Brandenburger T., Bauer I., Winterhalter M. et al. Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: role of norepinephrine uptake inhibition. *Br. J. Anaesth.* 2012; 109 (6): 887–96.
 48. Roehl A. B., Steendijk P., Rossaint R., Bleilevens C., Goetzenich A., Hein M. Xenon is not superior to isoflurane on cardiovascular function during experimental acute pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012; 56 (4): 449–58.
 49. Baumert J. H., Roehl A. B., Funcke S., Hein M. Xenon protects left ventricular diastolic function during acute ischemia, less than ischemic preconditioning. *Med. Gas Res.* 2016; 6 (3): 130–7.
 50. Rizvi M., Jawad N., Li Y., Vizcaychipi M. P., Maze M., Ma D. Effect of noble gases on oxygen and glucose deprived injury in human tubular kidney cells. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2010; 235 (7): 886–91. D

Библиографическая ссылка:

Потиевская В. И., Шветский Ф. М., Кузнецов С. В., Потапов С. В. Современные представления о механизмах действия ксенона на организм человека // *Доктор.Ру*. 2017. № 6 (135). С. 55–59.

Citation format for this article:

Potievskaya V. I., Shvetskiy F. M., Kuznetsov S. V., Potapov S. V. The Current Understanding of How Xenon Acts in the Human Body. *Doctor.Ru*. 2017; 6(135): 55–59.