

## ЦИТОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ КСЕНОНА

Мясникова В.В.<sup>1,2</sup>, Сахнов С.Н.<sup>1,2</sup>, Романов А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КФ ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Краснодар, e-mail: Saha\_ro@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Открытие инертных газов – это одно из величайших событий в истории науки, во многом предопределившее развитие научно-технического прогресса на протяжении всего XX века. Доказано, что инертный газ ксенон оказывает существенное влияние на течение физиологических и патофизиологических процессов. Он оказывает обезболивающее, спазмолитическое, кардиотоническое, нейропротекторное, антистрессовое, антигипоксическое, иммуностимулирующее, противовоспалительное, анаболическое и нейрогуморальное действие на организм. В процессе работы над данным литературным обзором были проанализированы работы, опубликованные в период с 2012 по 2022 гг. Было найдено 1659 публикации в поисковой системе Pubmed, 1072 публикации в поисковой системе Scopus, 500 публикаций в поисковой системе Elibrary с использованием ключевых слов: «xenon» («ксенон»), «anesthesia» («анестезия»), «cytoprotection» («цитопротекция»). Для сужения поиска были использованы ключевые слова: «cardioprotection» («кардиопротекция»), «neuroprotection» («нейропротекция»). Дата последнего поискового запроса – 01.12.2022. Первый раздел статьи отведен известным теориям механизма действия ксенона на клетки организма. В статье приводятся данные последних исследований, связанных с применением ксенона в качестве анестетика. Отмечены лучшие показатели пробуждения и восстановления когнитивных функций в сравнении с другими ингаляционными и внутривенными средствами. Также описана высокая управляемость ксеноновой анестезии: быстрое дозозависимое углубление наркоза, раннее восстановление сознания, возможность достаточно точно контролировать глубину наркоза. Подробно рассмотрены исследования с оценкой гормональных изменений (кортизол) как показателей уровня стресса при ксеноновой анестезии, а также при курсовом терапевтическом лечении. Также уделено внимание оценке действия ксенона на ВСР (вариабельность сердечного ритма) как признака увеличения активности парасимпатического звена нервной регуляции и относительного снижения активности симпатической нервной системы.

Ключевые слова: ксенон, анестезия, стресс, кортизол, вариабельность сердечного ритма.

## CYTOPROTECTIVE EFFECT OF XENON. REVIEW ARTICLE

Myasnikova V.V.<sup>1,2</sup>, Sakhnov S.N.<sup>1,2</sup>, Romanov A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.N. Fyodorov IRTC Eye Microsurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar Branch, Krasnodar, e-mail: Saha\_ro@mail.ru;

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar

The discovery of inert gases is one of the greatest events in the history of science, which largely predetermined the development of scientific and technological progress throughout the twentieth century. It is proved that the inert gas xenon has a significant effect on the course of physiological and pathophysiological processes. It has analgesic, antispasmodic, cardiotonic, neuroprotective, anti-stress, antihypoxic, immunostimulating, anti-inflammatory, anabolic and neurohumoral effects on the body. In the process of working on this literary review, the works published in the period from 2012 to 2022 were analyzed. 1,659 publications were found in the PubMed search engine, 1,072 publications in the Scopus search engine, 500 publications in the Elibrary search engine using the keywords: «xenon», «anesthesia», «cytoprotection». To narrow down the search, the keywords were used: «cardioprotection», «neuroprotection». The date of the last search query is 01.12.2022. The first section of the article is devoted to the well-known theories of the mechanism of action of xenon on the cells of the body. The article presents data from recent studies related to the use of xenon as an anesthetic. The best indicators of awakening and recovery of cognitive functions were noted in comparison with other inhalation and intravenous means. Also, the high controllability of xenon anesthesia: rapid dose-dependent deepening of anesthesia, early recovery of consciousness, the ability to accurately control the depth of anesthesia. Studies with the assessment of hormonal changes (cortisol) as indicators of stress levels during xenon anesthesia, as well as course therapeutic treatment, are considered in detail. Attention is also paid to assessing the effect of xenon on HRV (heart rate variability) as a sign of an increase in the activity of the parasympathetic link of nervous regulation and a relative decrease in the activity of the sympathetic nervous system. Keywords: xenon, anesthesia, stress, cortisol, heart rate variability.

Keywords: xenon, anesthesia, stress, cortisol, heart rate variability.

Цели исследования: провести обзор исследований действий ксенонной анестезии и терапевтических ингаляций ксенона на организм человека (обезболивающего, спазмолитического, кардиотонического, нейропротекторного, антистрессового, антигипоксического, иммуностимулирующего, противовоспалительного, анаболического и нейрогуморального), разобрать механизм действия ксенонной ингаляции, рассмотреть методы коррекции невротических расстройств, связанных со стрессом, с помощью ксенона, и способы оценки их эффективности при помощи лабораторных маркеров и аппаратных методик.

Ксенон связан с именами таких известных английских ученых, лауреатов Нобелевской премии, как У. Рэмси и Трэверс [1]. В нашей стране наркотическое действие ксенона было экспериментально подтверждено Н.В. Лазаревым в 1946 г.

В 1951 г. С. Каллен осуществил первый в мире наркоз ксенонном: он показал на примере двух испытуемых, что ингаляция смесью 80% ксенона и 20% кислорода вызывала полную анестезию через 3–5 минут. В нашей стране первый ксенонный наркоз был выполнен профессором В.П. Смольниковым в 1962 г. [2].

В 1990 г. А. Эйткенхед предложил теорию «идеального анестетика». Он должен отвечать следующим требованиям: иметь приятный запах, обеспечивать быструю индукцию, легко выводиться из организма, вызывать обезболивание и миорелаксацию, не метаболизироваться в организме, не вызывать аллергических реакций, не оказывать кардиодепрессивного действия [1]. Ксенон, как никакой другой анестезирующий газ, соответствует описанным выше характеристикам.

Первые диссертации по технике ксенонной анестезии появились в России в 1993 г. [3]. Потребовалось почти 10 лет, чтобы приказом Минздрава России № 363 от 08.10.1999 г. было разрешено использование ксенона в анестезиологической практике на основе научных, доклинических и клинических испытаний в ведущих клиниках страны. Россия стала первой страной в мире, где применение ксенона разрешено государством и рекомендовано к массовому использованию [4]. А также ксенон разрешен к применению в качестве компонента анестезии при плановых операциях у детей от 1 года [5].

В 2007 г. в Мюнхене было получено разрешение на использование этого газа в 12 странах Европейского союза [6]. Изучив этапы развития ксенонной анестезии, можно сказать, что ксенон – это препарат будущего, обладающий многими преимуществами по сравнению с другими средствами для наркоза и отличный от них.

### *Характеристики ксенона*

Это одноатомный инертный газ без запаха, вкуса и цвета. Он не горит, не поддерживает горение и не детонирует. Коэффициент растворимости: кровь/газ – 0,14. Этот показатель

определяет быструю индукцию и такое же быстрое выведение газа из организма. Наиболее распространенным изотопом является  $\text{Xe}^{132}$ . Как бы интенсивно ксенон ни извлекался из воздуха, он снова возвращается туда после использования. Ксенон, связываясь с белками плазмы, миоглобином, влияет на метаболические и клеточные процессы через биофизические механизмы, не вступая в какие-либо химические взаимодействия [6, 7]. Этот газ полностью оправдывает устоявшееся мнение о его «благородстве» и химической индифферентности в организме.

### *Механизм действия*

Рецептор NMDA (N-метил-D-аспартат) представляет собой гетеротетрамерный рецептор, который состоит из двух NR1 и двух NR2 субъединиц. Субъединица NR1 имеет сайт связывания для глицина, а NR2 имеет сайт связывания для глутамата и  $\text{Zn}^{2+}$ . Как глутамат, так и глицин необходимы для активации NMDA-рецептора. Ксенон связывается с сайтом связывания глицина на рецепторе NMDA и изменяет конформацию рецептора так, что он имеет более узкий канал, а также пониженное сродство к глутамату [8]. Ингибирование рецептора NMDA препятствует притоку  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^{+}$ , вызывая различные анестезирующие эффекты. Ксенон также активировать каналы TREK-1 (калиевый двух пористый доменный канал подсемейства K), TASK-3 (калиевый двух пористый доменный канал, член подсемейства K 9) и KATФ (АТФ-чувствительные калиевые каналы) [9]. Усиление регуляции этих путей повышает эффективность действия HIF-1 $\alpha$  (индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$ ), а также продукцию его нижестоящих эффекторов, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и эритропоэтина, которые, как полагают, играют роль в нейропротекции при ишемическом повреждении головного мозга. Эритропоэтин – основной белок, стимулирующий регенерацию тканей организма [3]. Рецепторы NMDA выполняют ноцицептивную функцию, участвуют в формировании памяти и процессах обучения, могут быть вовлечены в острые и хронические неврологические расстройства, психические заболевания, патологический болевой синдром. Ксенон имеет выраженный плеiotропный механизм защиты головного мозга. Это и частичная блокада NMDA-рецепторов, и фосфорилирование фермента гликогенсинтазы-3 $\beta$ , и ограничение воспалительной активации нейтрофилов [10].

Кристаллогидраты (соединения ксенона и молекул воды) относятся к клатратным соединениям, которые отличаются от обычных тем, что атомы ксенона удерживаются в кристаллической решетке молекулы воды силами Ван-дер-Ваальса. Это не сопровождается перераспределением электронов, а после их распада в результате повышения температуры или понижения давления они сохраняют все свойства, которые были присущи им до образования клатрата. Ксенон начинает образовывать клатраты уже при нормальной температуре, тем самым отключая нейроны и разрывая их взаимосвязи, что приводит к анестезии.

Мишенью для ксенона являются органы, имеющие хорошее кровоснабжение и содержащие большое количество липидов (головной мозг, надпочечники и другие органы) [11].

### ***Области применения ксенона***

Официальное признание ксенона анестезирующим средством и последующее клиническое применение выявили ряд физиологических эффектов, что открыло перспективы терапевтического использования этого газа как эффективного средства для купирования абстинентного синдрома, особенно при лечении абстиненции, адаптивных и психосоматических расстройств [4]. Отсутствие токсических и мутагенных эффектов делает ксенон методом выбора в акушерстве и репродуктивной медицине [2].

Ксенон не вызывает существенных изменений морфологического состава и системы свертывания крови, умеренно увеличивает мозговой кровоток, улучшает кровоток в печени, в почках [12]. Он оказывает обезболивающее, спазмолитическое, кардиотоническое, нейропротекторное, антистрессовое, антигипоксическое, иммуностимулирующее, противовоспалительное, анаболическое и нейрогуморальное действие на организм [13, 14].

Экспериментальные исследования под руководством профессора Булова показали, что с помощью ксеноновой терапии можно с высокой эффективностью воздействовать на иммунную систему человека без каких-либо побочных осложнений, заставляя использовать ее внутренние резервы для самоизлечения, например при лечении СПИДа [4].

### ***Ксенон в анестезиологии***

При сравнении ксенона с севофлураном и изофлураном отмечена высокая управляемость ксеноновой анестезии: быстрое дозозависимое углубление наркоза, раннее восстановление сознания. У пациентов отмечались более низкий BIS-индекс ( $p=0,02$ ) и более низкая ЧСС ( $p<0,00001$ ) [15].

В 2011 г. сообщалось о случае успешного применения ксенона у больного с поливалентной аллергией [16]. Существует отчет о пациенте с диагнозом «злокачественная гипертермия», перенесшем обширную абдоминальную операцию с успешной анестезией ксеноном [17].

При ксеноновой анестезии наблюдалось повышение сократительной способности миокарда. Индекс сократимости миокарда увеличился на 26%, а индекс инотропного состояния – на 43%. Пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления снижается, увеличиваются ударный индекс работы левого желудочка, сердечный индекс и индекс доставки кислорода [18, 19].

У пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и в возрасте старше 70 лет при анестезии ксеноном отсутствовало вазоплегическое действие анестетика по сравнению с анестезией севофлураном. Среднее артериальное давление снизилось на 35% ( $p<0,01$ ) [20, 21]. После амбулаторных операций пациенты в группе ксенона чувствовали себя лучше, не

отмечали каких-либо когнитивных нарушений и могли самостоятельно передвигаться сразу после пробуждения. Болевой синдром был малоинтенсивным по визуально-аналоговой шкале боли [22].

Ксенон может применяться для профилактики аритмических осложнений у больных с органическими заболеваниями сердца [23]. Препарат относится к группе общих анестетиков, рекомендованных для анестезии у больных с тахиаритмиями.

Ксенон как основной компонент общей анестезии не угнетает иммунную систему, а оказывает умеренное стимулирующее действие. Наблюдается достоверное повышение уровня интегрального фагоцитарного индекса, что может свидетельствовать о стимулирующем влиянии на фагоцитарную активность лейкоцитов крови. СРБ и ИЛ-6 были ниже во время операции и после экстубации пациента ( $p < 0,05$ ) [24].

Ксенон оказывает меньшее влияние на гемостаз во время операции, при сохранении баланса между свертывающей и противосвертывающей системами в послеоперационном периоде, что не увеличивает риск интра- и послеоперационных геморрагических и тромбоэмболических осложнений [25].

### ***Ксенон в терапии***

Хе-НУРОТНЕСА оценивали влияние вдыхаемого ксенона на ишемическое повреждение миокарда у пациентов в коматозном состоянии, перенесших внебольничную остановку сердца по сердечно-сосудистым причинам. Уровень тропонина-Т значительно снизился (на 44,8%,  $p < 0,0001$ ) в группе ксенона [26].

Ингаляции ксенона значительно сокращают количество экстрасистол, в динамике значительно уменьшился процент пациентов с наличием А-V блокад. Пароксизмы фибрилляции предсердий не регистрировались уже после 2-го сеанса ингаляций ксенона. У пациентов с клиническими признаками интерстициального отека легких в динамике отмечено полное купирование последнего без последующих признаков воспалительных изменений в легких. После ксенона фракция выброса и фракция сократимости статистически достоверно повысились на 12,5% и 16,6% соответственно от исходного показателя [27].

Выявлен благоприятный эффект терапевтического воздействия ксенона на клиническое состояние больных острым коронарным синдромом (ОКС). По данным тромбоэластографии, после ксенона у больных ОКС отмечались сдвиги в сторону снижения коагуляционного потенциала [28].

Положительный эффект у пациентов с COVID-19 оказывали масочные ингаляции ксеноном. Отмечались достоверное снижение NT-proBNP (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида) на 47,1% ( $p < 0,05$ ), а также стабилизация клинического состояния. NT-proBNP, коррелирующий с тяжестью повреждения

миокарда – уровнем сердечного тропонина, сопряжен с тяжестью и прогнозом COVID-19 [29, 30].

Был доложен клинический случай успешного применения ксенона в терапии суперрефрактерного эпилептического статуса у ребенка 5 лет [31]. Результаты недавнего исследования дофаминергических нейронов позволили авторам сделать вывод о потенциальной эффективности и перспективе использования ксенона в качестве средства лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона [32].

Терапевтическое применение ксенона снижает уровень послеоперационной боли и увеличивает болевой порог у пациентов разного хирургического профиля. Выявлено клинически значимое снижение уровня боли по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) сразу после ингаляции Xe и через 30 минут у 93 и 83% пациентов соответственно;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  [32, 33, 34].

Ингаляции ксенона как анальгетического и седативного средства на этапе предоперационной подготовки при различных методах лазерной коррекции зрения у эмоционально лабильных пациентов в офтальмохирургии применяются с 2012 г. [35].

Ингаляции ксенона в концентрации 20–30% в остром периоде тяжелой травмы способствуют купированию болевого синдрома, включая фантомные боли у детей с минно-взрывной травмой. При фантомных болях потребовалось не менее 12 сеансов в сочетании с комплексной терапией (фармакотерапией и психологической адаптацией) [36].

Курсовое применение ингаляций ксенон-кислородной газовой смеси снижает чрезмерную активность симпатической нервной системы, способствуя сохранению оптимальной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в условиях экстремальных нагрузок. Ксенон инициирует перестройку адаптационной системы со стратегии резистентности на стратегию толерантности.

Ксенон эффективен для широкого применения в поликлинической практике. Важнейшую роль в патогенезе бессонницы играет расстройство адаптационных механизмов – гиперпродукции АКТГ, кортизола, поэтому в реабилитационном комплексе больных с бессонницей часто используют средства, оказывающие влияние на адаптационные механизмы. У всех пациентов после проведенного курса (10 сеансов ксеноновой терапии) отмечалось улучшение качества сна. При стрессозависимых заболеваниях у пациентов с язвенной болезнью после курса в течение 6 месяцев у 70% больных отсутствовали симптомы обострения, а при гипертонической болезни I–II степени в 48% случаев наблюдалась нормализация артериального давления, которое стабильно находилось в границах возрастной нормы более полугода. У пациентов с симптомами хронического стресса отмечались улучшение состояния и регрессия стрессовой симптоматики в течение 6 и более месяцев [11].

Запрещенный список WADA (всемирное антидопинговое агентство) 2016 г. относит ксенон к стабилизаторам гипоксии: активаторы HIF1A (фактор индуцируемый гипоксией 1-альфа) [37].

Использование ксенона в комплексной терапии плацентарной недостаточности способствует более быстрому восстановлению маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока [38]. Субнаркоотические дозы ксенона купируют ТРВХ (тошнота и рвота, вызванная химиотерапией) у больных раком молочной железы при проведении химиотерапии. По сравнению со стандартной антиэметической схемой добавление ксенона способствовало подавлению острой тошноты и рвоты ( $p < 0,001$ ) [13].

Широкое применение терапевтические дозы ксенона нашли в наркологии в терапии абстинентных состояний. Отмечается достоверное восстановление памяти и интеллекта в виде абстрагирования, увеличения объема восприятия информации, исчезновения быстрой истощаемости ( $p < 0,01$ ). Применение ксенона у пациентов с синдромом отмены опиатов позволило полностью отказаться от использования в схемах терапии наркотических анальгетиков [39].

### ***Ксенон и кортизол***

Концентрация кортизола в крови коррелирует со степенью хирургической травмы и является общепринятым маркером стресса. Уровни СТГ, ТТГ и кортизола снижаются уже через 60 минут после ксеноновой ингаляции более чем на 30%. В группе ксенона в сравнении с севофлураном уровень кортизола был достоверно ниже. Это свидетельствует о хорошем антистрессовом эффекте во время и после операции [40]. Ксенон в большей степени ограничивает катаболические процессы в организме и предотвращает чрезмерную активацию гипофизарно-адреналовой системы.

В исследовании спортсменов после тяжелых тренировок уровень кортизола существенно снизился в крови после проведения процедуры ингаляции ксенона ( $p \leq 0,01$ ). Уровень кортизола в группе ксенона статистически значимо увеличился примерно в 2 раза по сравнению с исходной концентрацией (в среднем до 538,2 нмоль/л). В последующем кортизол снизился до 365 нмоль/л к концу операций при холецистэктомии [41]. Степень этой активации можно расценивать как очень умеренную, так как уровень гормона не только не превышал, но во всех случаях был ниже верхней границы нормы.

На примере врачей анестезиологов-реаниматологов после суточных дежурств [42] уровни АКТГ, СТГ и кортизола после ксенона снизились, но без статической значимости; возможно, это связано с тем, что многие сотрудники не получают полноценного отдыха после рабочей смены и приступают к своим обязанностям с высокой вероятностью срыва адаптационных механизмов.

## ***Ксенон и ВСР***

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) – это метод изучения процессов регуляции физиологических функций, где система кровообращения рассматривается как показатель адаптивных реакций всего организма.

Проведенный анализ ВСР при ингаляции ксенона у спортсменов после тренировки подтверждает активизацию вегетативной нервной системы [41]. Было выявлено увеличение одной из статистических характеристик кардиоинтервалограммы – среднеквадратичного отклонения интервала (R-R SDNN), характеризующего активность парасимпатического звена нервной регуляции, а также общей мощности спектра (TP), которая отражает все волновые составляющие вариабельности сердечного ритма, общую активность вегетативных влияний на ритм сердца. Значительное увеличение TP у спортсменов опытной группы сопровождается некоторым снижением вагосимпатического индекса (LF/HF), что означает превалирующий рост высокочастотного компонента спектра вариабельности сердечного ритма над низкочастотным. Подобная картина рассматривается как признак увеличения активности парасимпатического звена нервной регуляции и относительного снижения активности симпатической нервной системы. Это доказывает антистрессорное действие ксенона в отношении систем жизнеобеспечения человека с преобладанием в структуре клеточных эффектов инертного газа толерантной стратегии адаптации.

Ксенон усиливает активность парасимпатического звена нервной регуляции: SDNN возрастал в среднем на 32,5% ( $p < 0,05$ ), среднее значение квадратов разностей интервалов R-R (RMSSD) увеличивалось в среднем на 28,46% ( $p < 0,05$ ), разница NN-интервалов более чем на 50 мс ( $pNN50$ ) увеличивалась в среднем на 26,2% ( $p < 0,05$ ) одновременно с некоторым усилением ее симпатического компонента. Как следствие, увеличивается суммарная мощность спектра ВСР на 43,85% ( $p < 0,05$ ), что рассматривается как признак оптимального функционирования сердечно-сосудистой системы и адекватного состояния ее функциональных резервов [42].

По данным вариационной пульсометрии вычисляется ряд производных показателей, среди которых наиболее употребителен индекс напряжения регуляторных систем (ИН), который отражает степень централизации управления ритмом сердца и характеризует в основном активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. После ксенона индекс напряжения изменялся от 178 у. е. в фоновом измерении до 90–92 у. е. на последующих этапах исследования ( $p < 0,05$ ) [43].

## ***Обсуждение***

Данные литературы демонстрируют, что, несмотря на стремительное развитие и внедрение ксенона как в анестезиологию, так и в терапию, вопросы цитопротективного механизма

действия недостаточно изучены. Много работ проведено в отношении нейропротекции (через блокирование NMDA рецепторов), но антигипоксическое, иммуностимулирующее, противовоспалительное, анаболическое и нейрогуморальное действие ксенона требует дальнейшего изучения. Консенсус в вопросах преимуществ и недостатков терапии на сегодняшний момент также не найден. Остается большим препятствием для обширного изучения и внедрения ксенона в медицине его стоимость, хотя нельзя отметить способ рециклинга, который в десятки раз снижает стоимость ксеноновой анестезии. Ксенон обладает всеми характеристиками «идеального анестетика», а в дополнение его цитопротективное действие делает его перспективным и интересным в плане изучения как для анестезии, так и для терапии заболеваний, вызванных стрессом.

### **Заключение**

Интерес в дальнейшем изучении представляет применение ксенона в субнаркологических дозах в малоинвазивной хирургии (например, в лазерной коррекции зрения в офтальмологии). Умеренная седация, обезболивание, стресслимитирующее действие и возможность сохранения сознания пациента и контакта с ним делают ксенон альтернативой общему наркозу. По данным литературы, изменение уровня кортизола при ксеноновой анестезии и терапии можно расценивать как лабораторный маркер редукции стресса. Но использование ксенона требует дальнейшего изучения, так как в одних исследованиях уровень кортизола достоверно снижался после ксенона, в других оставался неизменным или же повышался до верхних границ нормы. Оценка вариабельности сердечного ритма показывает, что ксенон усиливает активность парасимпатического звена нервной регуляции и относительно снижает активность симпатической нервной системы. Парасимпатическая система создает условия для восстановления запасов энергии и работоспособности. Метод оценки ВСР при применении ксенона в субнаркологических дозах является перспективным и требует дальнейшего изучения из-за малого количества исследований.

### **Список литературы**

1. Багаев В.Г., Девайкин Е.В., Амчславский В.Г., Потапов В.Н., Боярский С.Н. Различные виды анестезий с использованием ксенона у детей // Педиатрическая фармакология. 2012. № 9 (1). С.72-76. DOI: 10.15690/pf.v9i1.167.
2. 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. С.55-59.
3. Назаров Е.И. Озоновая, ксеноновая и озоно-ксеноновая терапия. Обзор // Вестник

физиотерапии и курортологии. 2016. № 22 (2). С.124-167.

4. Данилов С.И. Ксенон исцеляющий // Инициативы XXI века. 2013. № 4. С.10-14.

5. Сабина Т.С., Багаев В.Г., Алексеев И.Ф. Перспективы применения лечебных свойств ксенона в педиатрии // Педиатрическая фармакология. 2018. № 15 (5). С.390–395. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1961.

6. Курбангалиев Р.И., Авсейцева Т.Ю., Потапкина Ю.М. Опыт применения ксенона в лечении больных неврологического профиля // Инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей: материалы IV ежегодной научно-практической конференции с международным участием (г. Москва, 13 ноября 2013г.). С.75-81. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.akela.ru/admin/data/b/3/Опыт\\_применениya\\_ksenona\\_v\\_lechenii\\_bolnyx\\_nevrologicheskogo\\_profilya.pdf](http://www.akela.ru/admin/data/b/3/Опыт_применениya_ksenona_v_lechenii_bolnyx_nevrologicheskogo_profilya.pdf) (дата обращения: 19.01.2023).

7. Герасимова Ю.Ю., Ермаков М.А. Нейропротективные эффекты субнаркологических и наркотических концентраций медицинского ксенона // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017. № 3:3 (18). С.21-24.

8. Alexander Dobrovolsky, Thomas E. Ichim, Daqing Ma, Santosh Kesari and Vladimir Bogin. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study. J. Transl Med. 2017. vol. 15. no. 137. P. 1-10. DOI: 10.1186/s12967-017-1237-1.

9. Zhaosheng Jin, Ornella Piazza, Daqing Ma, Giuliana Scarpati, Edoardo De Robertis. Xenon anesthesia and beyond: pros and cons. Minerva Anestesiologica. Jan 2019. vol. 85. no. 1. P. 83-89. DOI: 10.23736/s0375-9393.18.12909-9.

10. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Николаев Л.Л., Шпичко А.И., Братищев И.В., Марченко Л.Ю., Хусаинов Ш.Ж., Черпаков Р.А., Шпичко Н.П. Влияние ксенона на провоспалительную активацию и апоптоз нейтрофилов человека в условиях *ex vivo* // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021. № 10(3). С.511-520. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-511-520.

11. Давыдова Н.С., Наумов С.А., Костромитина Г.Г., Собетова Г.В., Еремин В.С., Рабинович С.А., Бабилов А.С. Кислородно-ксеноновые ингаляции в поликлинической практике // Поликлиника. 2013. № 5. С.48-51.

12. Васильев С.В., Владимиров С.А. Возможности клинического использования субнаркологических доз ксенона // Медицина и образование в Сибири. 2012. № 6. С.50.

13. Николаев Л.Л., Петрова М.В., Молчанов И.В. Ингаляционная анестезия ксеноном как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 57. С. 6-9. [Электронный ресурс]. URL: <https://klinika.rmapo.ru/wp-content/uploads/2014/05/Химиотерапи-Не.pdf> (дата обращения:

20.01.2023).

14. Федоров С.С., Хадарцев А.А., Федоров С.Ю., Антонов А.А., Могильников С.В., Потапов А.В., Никаноров Б.А. Особенности изменений показателей системной гемодинамики в результате воздействия ксенон - кислородной смеси // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 2. С.266. [Электронный ресурс]. URL: [http://akela.ru/admin/data/4/a/Fedorov\\_S.S.\\_Osobennosti\\_izmenenij\\_pokazatelej\\_sistemnoj\\_gemodinamiki\\_v\\_rezultate\\_vozdejstviya\\_ksenon-kislorodnoj\\_smesi.pdf](http://akela.ru/admin/data/4/a/Fedorov_S.S._Osobennosti_izmenenij_pokazatelej_sistemnoj_gemodinamiki_v_rezultate_vozdejstviya_ksenon-kislorodnoj_smesi.pdf) (дата обращения: 14.01.2023).
15. Yimeng Xia, Hongwei Fang, Jindong Xu, Chenfei Jia, Guorong Tao, Buwei Yu. Clinical efficacy of xenon versus propofol. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018. vol.97. no.20. P. 1-6. DOI: 10.1097/md.00000000000010758.
16. Stoppe C., Cremer J., Rex S. et al. Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with multiple chemical sensitivity. *Br. J. Anaesth.* 2011. vol.107. no. 4. P.645-647. DOI: 10.1093/bja/aer285.
17. Esposito C., Marra A., Vargas M., Corcione A. Xenon anaesthesia in a patient with susceptibility to malignant hyperthermia: A case report. *European Journal of Anaesthesiology*. 2016. no.33. P.147-50. DOI: 10.1097/eja.0000000000000302.
18. Овчинников Б.М. Терапия микродозами смесей благородных газов с кислородом для активного долголетия – путь к бессмертию // Евразийский Союз Ученых. 2016. № 7(28). С.45-47.
19. Быков М.В., Багаев В.Г., Амчславский В.Г. Гемодинамические эффекты при анестезии ксеноном у детей // Педиатрическая фармакология. 2014. № 11(3). С.42–47.
20. Мясникова В.В., Сахнов С.Н., Дереза С.В., Кузнецов И.В., Порядина О.В., Черкасова И.В. Ксеноновая ларингомасочная анестезия в офтальмохирургии // Анестезиология и реаниматология. 2018. № 4. С.64-68. DOI: 10.17116/anaesthesiology201804164.
21. Мясникова В.В., Сахнов С.Н., Черкасова И.В. Кардиопротективный эффект ксеноновой анестезии у пожилых пациентов при офтальмохирургических вмешательствах // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 2(137). С.54-58.
22. Смольников П.В., Бугровская О.И., Благовидов Д.Ф., Шветский Ф.М., Рошин И.Н., Гребенкина М.А., Перов О.И., Антанян Г.К. Опыт применения комбинированной общей анестезии на основе ингаляции газонаркотической смеси ксенона и кислорода в амбулаторной хирургии // Вестник интенсивной терапии. 2014. №1. С.17-20.
23. Буров Н.Е., Потапов В.Н. Ксенон в медицине: очерки по истории и применению медицинского ксенона. М.: Пульс, 2012 639 с.
24. Фальтин В.В., Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Шалыгина К.В., Путеев И.П. Стресс-ответ

при комбинированной анестезии ксеноном и дексмедетомидином при радикальных операциях по поводу рака желудка // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018. № 2. С.40-45. DOI: 10.21320/1818-474x-2018-2-40-45.

25. Фальтин В.В., Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Шалыгина К.В., Путеев И.П. Состояние гемостаза при использовании комбинированной анестезии ксеноном и дексмедетомидином // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины. 2018. С.342-343.

26. Olli Arola, Antti Saraste, Ruut Laitio, Juhani Airaksinen, Marja Hynninen, Minna Bäcklund, Emmi Ylikoski, Johanna Wennervirta, Mikko Pietilä, Risto O. Roine, Veli-Pekka Harjola, Jussi Niiranen, Kirsi Korpi, Marjut Varpula, Harry Scheinin, Mervyn Maze, Tero Vahlberg, Timo Laitio, Sami Virtanen, Riitta Parkkola, Jani Saunavaara, Juha Martola, Heli Silvennoinen, Marjaana Tiainen, Juha Grönlund, Outi Inkinen, Päivi Silvasti, Eija Nukarinen, Klaus T. Olkkola Inhaled Xenon Attenuates Myocardial Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Xe-Hypotheca Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2017. vol.70. no.21. P.2652-2660. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1088.

27. Павлова Р.А., Овчинников Д.Н., Федоров С.Ю., Могильников С.В. Влияние ксенон - кислородных ингаляционных воздействий на сократительную способность миокарда у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда. 2012 [Электронный ресурс]. URL: [http://akela.rU/admin/data/5/2/Pavlova\\_R.A.\\_Vliyanie\\_ksenonkislородnyh\\_ingalyacionnyh\\_vo\\_zdeystvij\\_na\\_sokratitelnyu\\_sposobnost\\_miokarda\\_u\\_pacientov\\_v\\_ostrom\\_periode\\_infarkta\\_miokarda.pdf](http://akela.rU/admin/data/5/2/Pavlova_R.A._Vliyanie_ksenonkislородnyh_ingalyacionnyh_vo_zdeystvij_na_sokratitelnyu_sposobnost_miokarda_u_pacientov_v_ostrom_periode_infarkta_miokarda.pdf). (дата обращения: 08.01.2023).

28. Молчанов Н.В., Потиевская В.И., Пулина Н.Н., Шебзухова Е.Х. Лечение ингаляциями ксенона больных острым коронарным синдромом // Инертные газы в медицине. Сб. трудов. 2012. С.85-89.

29. Мамедов М.Н., Родионова Ю.В., Явелов И.С., Смирнова М.И., Дудинская Е.Н., Потиевская В.И. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. № 20(3). С.2849. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2849.

30. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020. vol.5. no.7. P.811-8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

31. Лазарев В.В., Голубев Б.И., Брюсов Г.П., Цыпин Л.Е., Ильина Е.С., Холин А.А., Усачева Е.Л. Ксенон в терапии суперрефрактерного эпилептического статуса. Клинический случай // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 4. С.123–127. DOI: 10.21320/1818-474x-2019-4-123-127.

32. Lavour J., Le Nogue D., Lemaire M. The noble gas xenon provides protection and trophic

stimulation to midbrain dopamine neurons. *Journal of Neurochemistry*. 2017. vol.142. no.1. P. 14–28. DOI: 10.1111/jnc.14041.

33. Потиевский М.Б. Влияние ингаляций ксенон-кислородной смеси на уровень послеоперационной боли у онкологических пациентов // *Медицинский алфавит*. 2020. № 1(1). С.49-50.

34. Розенко Д.А., Шихлярова А.И., Попова Н.Н., Вереникина Е.В., Меньшенина А.П., Арджа А.Ю., Шульга А.В. Оценка эффективности купирования послеоперационной боли и нормализация адаптационного статуса у пациенток с онкопатологией репродуктивной системы // *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020. №2(1). С.14-25. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-1-2.

35. Клокова О.А., Мясникова В.В., Сахнов С.Н., Дамашаускас Р.О. Новый подход к профилактике операционных осложнений при коррекции сложного миопического астигматизма методом ReLEx® SMILE // *Офтальмохирургия*. 2017. № 4. С.50–54. DOI: 10.25276/0235-4160-2017-4-50-54.

36. Сабина Т.С., Багаев В.Г., Амчславский В.Г., Багаева Ю.В., Быков М.В., Аверьянов С.Н., Новикова Т.С., Раушенбах Н.Г. Первый опыт применения ксенона в лечении тяжелой травмы у детей // *Медицинский алфавит*. 2019. № 31(2). С.41-45. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-31(406)-41-45.

37. Рогова К.В., Логинова В.В. Запрещенный список ВАДА 2016 года с комментариями // *Спортивная медицина*. 2015. №(4). С.103-107.

38. Ломовцева А.В., Шписман М.Н., Агаркова Л.А. Эффективность лечебного наркоза ксеноном в комплексной терапии плацентарной недостаточности // *Современные наукоемкие технологии*. 2012. №(8). С.31-32.

39. Цыганков Б.Д., Шамов С.А., Рыхлецкий П.З., Давлетов Л.А. Возможности применения ксенона в комплексной терапии психопатологических расстройств у больных наркологического профиля // *Российский медицинский журнал*. 2013. № 4. С.11-13.

40. Куликов А.Ю., Кулешов О.В., Лебединский К.М. Критические инциденты и безопасность ксеноновой анестезии при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости // *Вестник интенсивной терапии*. 2016. № 3. С. 22-26.

41. Бухтияров И.В., Кальманов А.С., Кисляков Ю.Ю., Никифоров Д.А., Чистов С.Д., Шветский Ф.М., Бубеев Ю.А. Исследование возможности применения ксенона в тренировочном процессе для коррекции функционального состояния спортсменов // *Спортивная медицина*. 2010. № 6(78). С.22-29.

42. Шветский Ф.М., Потиевская В.И., Смольников П.В., Чижов А.Я. Коррекция функционального состояния врачей анестезиологов-реаниматологов ингаляциями ксенона //

Вестник РУДН, серия Экология и безопасность жизнедеятельности. 2016. №4. С.96-104.

43. Блощинский И.А., Галушкина Е.А., Кириллов А.Н., Набоков Н.Л., Рогованов Д.Ю. Коррекция функционального состояния операторов подводных технических систем с применением ксенон - кислородной газовой смеси // Экология человека. 2013. №5. С.29-35.