

НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ КСЕНОНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

О.В. СТРЕПЕТОВА¹, О.С. КУЛІВЕЦЬ¹,
С.М. ЯРОСЛАВСЬКА¹, Н.О. ВОЛОШИНА¹, Я.М. СУСАК¹,
М.В. МАКСИМЕНКО¹, Н.Б. ЧАБАНОВИЧ²,
К.А. ХИЖНЯК³

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² ДУ «Науково-практичний Центр ендovasкулярної
нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ, Україна

³ Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ, Україна

***Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest).**

*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає ніякого конфлікту інтересів).

***No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures.**

*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації фінансування.

*Дата подачі рукопису / **Date of submission** — 23.08.2023

*Дата ухвалення / **Date of acceptance** — 13.09.2023

Проведено системний аналіз наукових досліджень, присвячених вивченню нейропротекторних властивостей ксенону, для визначення можливості його застосування для захисту нейрональних тканин за різних патологічних станів і нейродегенеративних розладів. Пошук здійснювали у вільно доступних наукометричних базах даних, таких як PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus тощо. Критеріями залучення в аналіз були публікації, в яких йшлося про роль ксенону в захисті нейрональних тканин, дослідження нейропротекторних властивостей ксенону на тваринних і клітинних моделях, клінічні дослідження, що демонструють нейропротекторний потенціал ксенону в доступних англomовних джерелах. Літературу проаналізовано для виявлення ключових відкриттів, методології дослідження та результатів, пов'язаних із нейропротекторними властивостями ксенону. Це передбачало аналіз методів дослідження, моделей, використаних для оцінки впливу ксенону на нейрональні структури, обсягу та якості отриманих даних. Додатково розглянуто фармакологічні властивості ксенону, зокрема його фізико-хімічні характеристики, механізми дії на молекулярному рівні та фармакокінетику. Наведено результати досліджень впливу ксенону на стан васкуляризації головного мозку після його травматичного ушкодження та потенціалу ксенону для запобігання подальшим ушкодженням. Обговорено дослідження, що оцінюють вплив ксенону на неврологічний дефіцит після ішемічного інсульту та його потенційну ефективність як протизапального й нейропротекторного засобу. Висвітлено дію

ксенону на білу речовину мозку в пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом та його потенціалу для зменшення ушкоджень. Проаналізовано дані досліджень щодо використання ліпосомальної форми ксенону для поліпшення стану після інсульту, психічного здоров'я та впливу ксенону на мікробіофлору кишківника. Наведено результати досліджень ефективності повторних ін'єкцій ксенону для поліпшення сенсомоторних та нейропсихічних функцій у пацієнтів після інсульту, а також використання ксенону як одного з компонентів інтенсивної терапії при алкогольному отруєнні та потенційні переваги такого підходу. На підставі аналізу літературних джерел зроблено висновок про те, що ксенон є перспективним засобом для захисту структур головного мозку при травматичних ушкодженнях та ішемічних ураженнях, що поліпшує реабілітацію. Він зменшує запалення та підвищує цілісність гематоенцефалічного бар'єра, що сприяє відновленню функцій головного мозку.

Ключові слова: ксенон; мозкова тканина; травматичні ушкодження; ішемічний інсульт; запалення; гематоенцефалічний бар'єр; нейропротекція; неврологічний дефіцит; когнітивні показники; реабілітація; мікробіофлора кишківника.

Перелік скорочень

NMDA	N-метил-D-аспаратат
ГІУМ	Гіпоксично-ішемічне ураження мозку
ЕР	Ендоплазматичний ретикулум
ІЛ	Інтерлейкін
ІРТ	Ішемічно-реперфузійна травма
ЛС	Лихоманкові судоми
НУКШ	Неврологічні ураження після коронарного шунтування
САК	Субарахноїдальний крововилив
ТЛС	Тривалі лихоманкові судоми

Удосконалення методів нейропротекторної терапії залишається актуальним завданням для курації пацієнтів з різною патологією в інтенсивній терапії. Дослідження нейропротекторних властивостей ксенону зумовлено його потенційною здатністю захищати нервову тканину від ушкоджень. Це може відкрити нові можливості для застосування ксенону в неврології та нейрохірургії. Розуміння механізмів дії ксенону сприятиме розробці нових методів лікування та профілактики неврологічних захворювань.

Ксенон – це благородний газ, який розглядають як потенційно ефективний агент для нейропротекції в інтенсивній терапії

та медицині загалом. Основні чинники, що зумовлюють інтерес до використання ксенону в нейропротекторній терапії:

1. Захист від ішемії. Використання ксенону зменшує ризик ішемії мозку, тобто недостатнього постачання мозку киснем, що може виникати під час інсультів або серцевих нападів. Це особливо важливо в інтенсивній терапії, оскільки пацієнти можуть перебувати в стані шоку або після тяжких операцій [1].

2. Протизапальні властивості. Ксенон має протизапальні ефекти, які можуть бути корисні для захисту нервової тканини від запалення, що може виникнути під час інфекційних процесів або інших патологічних станів [2].

3. Можливість застосування в критичних станах. Ксенон досліджують як потенційний нейропротектор у критичних станах (травматичні ушкодження мозку, аневризми судин головного мозку, гострі порушення кровообігу та інші стани, за яких існує ризик неврологічного ушкодження [3–6].

СТРСПЕТОВА Олена Вадимівна

к. мед. н., лікар анестезіолог-реаніматолог

доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця

Адреса: Україна, 01601, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13

Тел. роб.: +38 (050) 157-95-72

E-mail: elenarajering@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1398-4091

4. Безпечність і відсутність побічних ефектів. Ксенон вважають відносно безпечним, оскільки він не має значного впливу на дихальну та серцево-судинну системи, що робить його привабливим для застосування в інтенсивній терапії [7].

5. Індивідуальний підхід. Ксенон слід використовувати індивідуально, оскільки реакція на нього може відрізнитися. Це відкриває можливості для персоналізованого лікування неврологічних станів [8].

6. Широкий спектр застосування. Ксенон можна застосовувати в різних галузях медицини (інтенсивна терапія, нейрохірургія, неонатологія тощо) [9].

Тривають клінічні дослідження ефективності та безпечності використання ксенону у випадках, коли необхідна нейропротекція. Отримано попередні обнадійливі результати, але необхідно провести додаткові дослідження, щоб встановити стандарти дозування та режими застосування [4–6] і довести ефективність використання ксенону як нейропротектора.

Метою огляду літератури є системний аналіз наукових досліджень, присвячених вивченню нейропротекторних властивостей ксенону, для визначення можливості застосування ксенону для захисту нейрональних тканин за різних патологічних станів та нейродегенеративних розладів. Пошук здійснювали у вільно доступних наукометричних базах даних, таких як PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus тощо. Критеріями залучення в аналіз були публікації, в яких йшлося про роль ксенону в захисті нейрональних тканин, дослідження нейропротекторних властивостей ксенону на тваринних і клітинних моделях, клінічні дослідження, що демонструють нейропротекторний потенціал ксенону в доступних англійських джерелах.

Ксенон – це хімічний елемент, який може бути використаний як анестетик у медичній практиці. Особливість фармакології ксенону полягає в його взаємодії з рецепторами N-метил-D-аспартату (NMDA), які відіграють ключову роль у передачі сигналів у нервовій системі. Ксенон впливає переважно на рецептори NMDA, незначно – на рецептори γ -амінобутилсульфату, що відрізняє його від інших загальних анестетиків. Виявлено, що ксенон не конкурент-

но інгібує рецептори NMDA, знижуючи активований ними потенціал збудження. Він взаємодіє з рецепторами NMDA на різних рівнях (гліцинові рецептори), що може призводити до інгібування їхньої активності. Також ксенон є активатором кальцієвих каналів, що може впливати на загальну анестезію та нейропротекцію [10].

Фармакологічні властивості

Молекулярні механізми нейропротекції ксенону пов'язані з його впливом на клітинні та сигнальні шляхи в нейронах, що сприяє зменшенню пошкоджень та підтримці функціонування нервової тканини. До ключових механізмів належать:

- блокування NMDA-рецепторів. Ксенон впливає на рецептори NMDA, які беруть активну участь у передачі сигналів у нервовій системі. Він може інгібувати активацію цих рецепторів, що зменшує надходження іонів кальцію в нейрони та запобігає надмірній активації, яка може спричинити нейрональне пошкодження;

- зменшення запальних процесів. Ксенон впливає на запальні процеси в нейронах, знижуючи вироблення запальних медіаторів, таких як цитокіни та прооксиданти. Це сприяє зменшенню ступеня запальних реакцій, які можуть спричинити подальше ушкодження нервової тканини;

- захист мітохондрій. Ксенон може захистити мітохондрії («енергетичні центри» клітин) від пошкоджень, зокрема знижує витік іонів кальцію з мітохондрій, що підтримує їхню функцію та зменшує ризик розвитку апоптозу (програмованої клітинної смерті);

- стимулювання біосинтезу нейропептидів. Ксенон сприяє виробленню нейропептидів, які захищають нейрони та сприяють їхньому виживанню.

Відомо, що ксенон впливає на декілька молекулярних механізмів, що зумовлює його кардіопротекторний ефект. До цих механізмів належать:

- активація мітоген-активованих протеїнази, зокрема екстрацелюлярно-регульованої кінази, яка відіграє важливу роль у регулюванні росту, проліферації та виживанні клітин. Ця активація сприяє захисту серцевої тканини від ушкоджень під час ішемії;

- регуляція активності білка теплового шоку-27, який є частиною системи захисту клітини від стресу. Підвищена активація цього білка може знизити рівень ішемії в тканинах серця;

- інші молекулярні шляхи: регуляція біологічно-активних речовин, які впливають на здатність клітин реагувати на стрес, та зменшення викиду запальних цитокінів під час ішемії.

Ксенон володіє потенціалом щодо зменшення інтраопераційних нейрокогнітивних порушень, оскільки він не впливає на рецептори γ -аміномасляної кислоти.

Експерименти на мишах виявили, що використання ксенону перед анестезією ізофлураном значно зменшує втрату пам'яті, спричинену анестезією під час хірургічного втручання.

Тривале дослідження на мишах, яким завдавали контрольованого удару по корі головного мозку, не виявило суттєвих відмінностей за когнітивними показниками між групами ксенону та контрольною через 20 міс після травми.

Дослідження на пацієнтах показали, що ксенонова анестезія допомагає не лише прискорити відновлення після анестезії, а й зменшити вплив на когнітивну дисфункцію після операції порівняно із севофлураном. Дані рандомізованого контрольованого клінічного дослідження підтвердили зменшення кількості випадків післяопераційних нейрокогнітивних порушень у разі ксенонової анестезії. Однак в інших дослідженнях не підтверджено позитивний вплив ксенонової анестезії на післяопераційні нейрокогнітивні порушення, зокрема в пацієнтів віком понад 65 років. У дослідженнях на дітях також не вдалося підтвердити значущий вплив ксенону на нейрокогнітивну функцію.

Ксенон виявився ефективним для нейропротекції при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії новонароджених та інших неврологічних станах унаслідок пригнічення NMDA-рецепторів та запобігання нейронному апоптозу.

Зростає інтерес до вивчення нових підходів до захисту мозкової тканини після травматичних ушкоджень та ішемічних подій [10]. Важливим потенційним агентом є ксенон, який в майбутньому можна

буде використовувати для зменшення негативних наслідків після травматичного ушкодження головного мозку та ішемічних порушень.

Вплив ксенону на васкуляризацію головного мозку після травматичного ушкодження

Виявлено 18 досліджень із використанням ксенону. Моделі травми головного мозку: ішемічні ураження головного мозку після зупинки серця, неврологічні ураження після коронарного шунтування (НУКШ), травматичні ураження головного мозку та ішемічний інсульт. Загальний ефект від застосування ксенону (СА (cardiac arrest), ТВІ (traumatic brain injury), інсульт – гіпоксичні та травматичні ушкодження головного мозку) – 34,1 %, при НУКШ, зупинці серця, травматичних ураженнях головного мозку, інсульті – 27,4 %. Ксенон, як із моделлю НУКШ, так і без неї, був ефективнішим порівняно з аргонном [3].

Ксенон зменшує оксидативний стрес (процес пошкодження і загибелі клітин тіла людини в результаті окиснення), нейродегенерацію, спричинену рецепторами NMDA, поліпшує трофіку нервових клітин, спричиняє нейропротекторні ефекти в холінергічних нейронах. Крім того, він забезпечує нейропротекцію, інгібуючи активацію мікроглії та зменшуючи ступінь пошкодження нейронів у гіпокампі. У хворих на хворобу Паркінсона ксенон може підтримувати і поліпшувати живлення дофамінергічних нейронів, запобігаючи пошкодженню дофамінергічних нейронів і астроцитів [11].

Вплив ксенону на неврологічний дефіцит після ішемічного інсульту

У дослідженні розглядали можливість використання ксенону для поліпшення неврологічного дефіциту після ішемічного інсульту. Основний результат дослідження – XeMBs (вивільнений із мікробульбашок за допомогою ультразвуку ксенон) мав великий потенціал після травматичного пошкодження мозку щодо поліпшення його стану. За даними магнітно-резонансної томографії та гістологічного дослідження виявлено, що в групі тварин, яка

отримувала ХеМВс, порівняно з контрольною групою був значуще меншим набряк головного мозку та загальний об'єм ушкоджень. Також зафіксували менш виразні реактивні зміни васкуляризації та запалення навколо зони ішемії в групі, яка отримувала ХеМВс. Основний висновок полягає в тому, що ХеМВс є потенційно ефективним для захисту мозку від наслідків травматичних ушкоджень [4, 6].

Вплив ксенону на білу речовину мозку у пацієнтів з аневризмальним субарахноїдальним крововиливом

Аневризмальний субарахноїдальний крововилив (САК), який є невідкладним неврологічним станом, часто вражає осіб молодшого віку, ніж ішемічний інсульт. Цей крововилив пов'язаний із високим ризиком смертності та постійної інвалідності. У дослідженні було проаналізовано нейропротекторний вплив ксенону, виявлений у численних попередніх дослідженнях на тваринах. Установлено, що ксенон може зменшити ушкодження білої речовини мозку після зупинки серця за межами стаціонару. У пацієнтів, які отримували ксенон, ушкодження білої речовини було менш виразним (глобальна фракційна анізотропія, яку оцінювали за допомогою магнітно-резонансного зображення, була значно вищою в групі, яка отримувала ксенон, порівняно з контрольною групою) [5].

Унікальні характеристики ксенону як нейропротектора й анестетика полягають в тому, що він діє як неконкурентний інгібітор іонотропних підтипів рецепторів глутамату. Ксенон також впливає на виділення інгібувальних нейротрансмітерів і на багато інших білків, зв'язаних із незв'язаних із мембраною. В огляді ідентифіковано декілька внутрішньоклітинних сигнальних шляхів та факторів транскрипції, які впливають на початок дії ксенону й можуть сприяти наркозу та нейропротекції. Ксенон володіє унікальним потенціалом як нейропротектор завдяки широкому спектру молекулярних мішеней та переносності, антагонізує збудливу глутаматергічну передачу як антагоніст NMDA-рецепторів, знижує збудливість через мішені клітинної мембрани, а також впливає на білкові

сигнальні каскади та транскрипцію генів, сприяючи виживанню клітин. Дія ксенону не обмежується зменшенням ексцитабельності (здатності клітин до сприйняття стимулів) через мембранні мішені, оскільки він також впливає на сигнальні каскади білків і транскрипційні фактори генів, що сприяє виживанню клітин [12].

Вплив ксенону, інкапсульованого в ліпосоми, на постінсультні порушення, психічний стан і мікрофлору кишківника

Досліджено вплив ксенону, інкапсульованого в ліпосоми, на порушення сенсорно-моторних функцій і фенотипи тривожності та депресії, спричинені інсультом. Ішемічний інсульт у щурів спричиняли обструкцію середньої мозкової артерії на 6 год із наступною реперфузією. Лікування ксенон-ліпосомами (6 мг/кг маси тіла внутрішньовенно) проведено декілька разів, починаючи з 2-ї години після ішемії, упродовж 6 год, а також одноразово протягом наступних 3 днів. У щурів, які перенесли ішемічний інсульт, виявили порушення сенсорно-моторних функцій у тестах на сенсорну стимуляцію вусами та на ротароді. У цих тварин констатували менше відходів, вони провели менше часу на відкритих гілках піднятого плюс-лабіринту та більше плавали в пасивному режимі в примусовому тесті на плавання на гілці на 28-й і 35-й день після пошкодження відповідно. Повторне внутрішньовенне лікування ксенон-ліпосомами поліпшувало зміни поведінки.

Аналіз мікрофлори кишківника (последовне секвенування гена 16S рибосомної РНК) виявив зменшення кластерів *Clostridium* XI, XIVa, XVIII та вмісту бактерій *Lactobacillus* і збільшення кількості *Prevotella* в групі, що отримувала ксенон-ліпосоми. Крім того, у цій групі зафіксовано збільшення рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у плазмі (у 5 разів) на 35-й день після ішемії, тоді як вміст ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 та MCP-1 (monocyte-chemoattracting protein-1) не змінився. Ці дані свідчать про безпечність лікування ксенон-ліпосомами, відновлення функцій і зворотне регулювання постінсультної травми головного мозку в тривалій моделі ішемії, а отже, про

перспективність застосування цієї стратегії лікування в пацієнтів з інсультом [13].

Поліпшення постінсультної сенсорно-моторної та нейропсихіатричної дисфункції при застосуванні повторних ін'єкцій ксенону

У дослідженні вивчено основні механізми дії ксенону, який захищає спинний мозок від ішемічно-реперфузійної травми (ІРТ). У щурів моделювали ІРТ обтурацією черевної артерії протягом 85 хв. Ксенон (50 %) застосовували через 1 год після 1-ї години реперфузії. У визначених часових точках реперфузії (2, 4, 6 і 24 год) проводили магнітно-резонансну томографію спинного мозку для оцінки часу піку травми спинного мозку після ІРТ. Щоденно впродовж 5 днів до ІРТ внутрішньочеревно вводили інгібітор стресу ендоплазматичного ретикулу (ЕР) натрію 4-фенілбутират (50 мг/кг маси тіла). Через 4 год після реперфузії проводили аналіз функції рухів, фарбування тканин спинного мозку (імунофлуоресцентне, гематоксилином і еозином, за Нісслем), оцінку показників полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з реверсивною транскрипцією та використовували заходи щодо захисту мозку. У щурів з моделлю ІРТ спостерігали набряк спинного мозку, який досягав піку через 4 год після реперфузії. ІРТ активувала стрес ЕР у нейронах. Посткондиціонування ксеноном значно поліпшило функцію задніх кінцівок, зменшило ступінь апоптозу нейронів, збільшило кількість нормальних нейронів та сприяло виділенню білка, пов'язаного зі стресом ЕР, у спинному мозку. Уведення інгібітору стресу ЕР 4-РВА суттєво зменшило апоптоз, спричинений стресом ЕР після ІРТ. Посткондиціонування ксеноном пригнічувало активацію стресу ЕР, що сприяло полегшенню ІРТ завдяки інгібуванню апоптозу нейронів [14].

Захист від гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку. Вплив ксенону на автофагію у новонароджених щурів

Мало відомо про те, як ксенон може впливати на гіпоксично-ішемічне ураження мозку (ГІУМ) у новонароджених щурів. У дослідженні використано модель новонароджених щурів для вивчення

потенційного впливу ксенону на автофагію (процес перетравлення клітиною власних органел і ділянок цитоплазми – природне очищення клітин) нейронів і тяжкість ГІУМ.

У новонароджених щурів лінії Sprague–Dawley спричиняли ГІУМ. Їх рандомізували для проведення «лікування» ксеноном або легкої гіпотермії (32 °С) протягом 3 год. Ступінь ГІУМ, автофагію нейронів і функцію нейронів у декількох особин із кожної групи оцінювали з використанням гістопатології, імунохімії, трансмісійної електронної мікроскопії, західного блот-аналізу, тестів «відкрите поле» та «трапеція» на 3-й і 28-й день після ГІУМ.

Порівняно з контрольною (бутафорською) групою Sham гіпоксія та ішемія призвели до збільшення об'єму церебрального інфаркту, тяжких уражень мозку, збільшення утворення автофагосом та експресії білка-регулятора автофагії Beclin-1, та асоційованого з мікротрубочками білка 1A/1B-легкого ланцюга 3 класу II (LC3-II) у мозку щурів. Це супроводжувалося порушеннями функцій нейронів. Терапія ксеноном та/або гіпотермією значно зменшила об'єм інфаркту та поліпшила неврологічні показники у щурів із ГІУМ, особливо ефективною була комбінована терапія. Ксенон помітно зменшив мінливість білків Beclin-1 та LC3-II, а також утворення автофагосом, спричинені ГІУМ. Припускають, що ксенон діяв як нейропротекторний чинник при ГІУМ, імовірно, через інгібування автофагії нейронів, спричиненої гіпоксією [15].

Вдихання ксенону зменшує нейронне ушкодження та запобігає епілепсії у молодих дорослих самців щурів Sprague–Dawley із лихоманковими судомами

Лихоманкові судоми (ЛС) зазвичай виникають у дитинстві та можуть призвести до незворотних ушкоджень нейронів, порушень когнітивної функції та збільшення ризику епілепсії в подальшому. Незважаючи на те, що антиепілептичні препарати лікують ЛС та полегшують їхній перебіг, ефективність цих препаратів для запобігання розвитку епілепсії є незадовільною. Крім того, застосування антиепілептичних препаратів може впливати на розвиток функцій мозку в дітей. У дослідженні

вивчали можливість використання ксенону для лікування тривалих ЛС і запобігання епілепсії у новонароджених спартанських щурів лінії Sprague–Dawley.

Тривалі ЛС (ТЛС) спричиняли гіпертермічною обробкою. Через 90 хв ТЛС тваринам проводили інгаляцію сумішшю 70 % ксенону, 21 % кисню та 9 % азоту протягом 60 хв. Рівень глутамату, показники мітохондріального окисного стресу, наявність мітофагії та ушкодження нейронів, а також судоми, функції навчання та пам'яті вимірювали в певні часові точки.

У період новонародження Тривалі ЛС спричинили спонтанні судоми, порушення навчання та пам'яті, що супроводжувалося підвищенням рівня глутамату, мітохондріального окисного стресу, мітофагії та ушкодженням нейронів. Лікування ксенонном зменшило ці зміни та ризик трансформації ТЛС в епілепсію в подальшому [16].

Седативний ефект ксенону, спричинений взаємодією з циклічним нуклеотид-зв'язувальним доменом каналів HCN_2 , які експресуються таламокортикальними нейронами вентробазального ядра в мишей

Результати дослідження свідчать, що седативні властивості ксенону певною мірою пов'язані з втручанням у циклічний нуклеотид-зв'язувальний домен каналів HCN_2 (hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium and sodium channel 2), що зменшує активність цих каналів у таламокортикальних нейронах. Це призводить до зменшення активності передачі сигналів у кору. Експерименти, проведені як *ex vivo*, так і *in vivo* з використанням мишиної моделі HCN_2EA , підтверджують, що модифікація місця зв'язування зменшує ефекти ксенону на клітинному та поведінковому рівнях. Ці результати дають уявлення про складні молекулярні механізми, що лежать в основі властивостей ксенону як анестетика [17].

Нейропротекторний ефект і можливе терапевтичне застосування ксенону при неврологічних захворюваннях

Ксенон є інертним газом зі стійкими хімічними властивостями та нейропротекторним ефектом у субанестетичних концентраціях. Основні механізми полягають у зменшенні екситотоксичності та

інгібуванні рецепторів NMDA й пов'язаних з ними ефектів, таких як антиоксидантні ефекти, зменшена активація мікроглії та кальційзалежні механізми, а також взаємодія з певними іонними каналами і гліальними клітинами. З огляду на нейропротекторну роль у великій кількості експериментальних та клінічних досліджень підтверджено значущий терапевтичний ефект ксенону в лікуванні неврологічних захворювань [18].

Нейропротекторний ефект ксенону в щурів із спричиненими каїновою кислотою загальними гострими судомами

Раніше доведено нейропротекторні властивості ксенону при епілепсії. Однак механізм цих захисних ефектів не повністю з'ясовано. У дослідженні оцінено вплив інгаляції ксенону на автофагію при ушкодженні нейронів, спричиненому генералізованими судомами.

Експериментально спричиняли генералізовані судоми в щурів за допомогою каїнової кислоти. Потім тваринам проводили інгаляцію сумішшю 70 % ксенону, 21 % кисню та 9 % азоту. Контрольна група отримувала суміш 79 % азоту та 21 % кисню. Також вводили інгібітори автофагії або індуктор автофагії перед введенням каїнової кислоти та ксенону для визначення ролі автофагії в захисних властивостях ксенону. Визначали рівень апоптозу, ушкодження нейронів і автофагії.

Інгаляція ксенону значно зменшила тяжкість ушкодження нейронів, спричиненого судомами. Цьому сприяло збільшення автофагії. Інгібування автофагії призвело до усунення нейропротекторних ефектів ксенону. Симуляція автофагії з використанням рапаміцину відтворила захисний вплив ксенону при генералізованих судоматах. Отримані результати підтверджують сильний нейропротекторний ефект ксенону при генералізованих судоматах, спричинених каїновою кислотою, і свідчать про те, що збільшення автофагії може бути основою захисних властивостей ксенону. Ксенон та індуктори автофагії можуть бути потенційно корисними для клінічного використання з урахуванням їхніх нейропротекторних ефектів при епілептичних судоматах [19].

Застосування ксенону в комплексі інтенсивної терапії алкогольної інтоксикації

Досліджено вплив ксенону на клініко-лабораторні показники у хворих з алкогольною інтоксикацією. За результатами дослідження виявлено зниження клінічних ознак захворювання та його ускладнень у групі, яка отримувала лікування ксеноном, порівняно з контрольною групою. Лабораторні дані підтверджують раніше відновлення показників $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ і кислотно-основного стану під впливом терапії ксеноном.

Досліджено вплив ксенону на рівень свідомості та вияви делірію у хворих з алкогольною інтоксикацією. Установлено, що інгаляційна терапія ксеноном сприяє поступовому відновленню рівня свідомості та зменшенню виявів делірію. Тривалість перебування хворих у стані алкогольного делірію була меншою в групі, яка отримувала терапію ксеноном [20].

Аналіз літератури дав змогу зробити такі висновки:

1. Ксенон є перспективним агентом для захисту тканин мозку при травматичних ушкодженнях та ішемічних подіях. У дослідженнях підтверджено його потенціал щодо зменшення негативних наслідків травматичного ушкодження головного

мозку та поліпшення реабілітаційних процесів.

2. Дослідження показали, що ксенон сприяє зменшенню запалення та поліпшує цілісність гематоенцефалічного бар'єра, що має важливе значення для забезпечення оптимальних умов для відновлення мозкової функції після ушкодження.

3. Ксенон є ефективним засобом для поліпшення неврологічних дефіцитів після ішемічного інсульту. Дослідження підтвердили його позитивний вплив на відновлення сенсорно-моторних функцій, зменшення рівня тривожності та депресії, поліпшення когнітивних показників та рухової координації.

4. Перевагою ксенону є відсутність негативного впливу на мікрофлору кишківника. Це забезпечує додаткову безпечність і стабільність відновлювальних процесів після мозкових ушкоджень.

Огляд літератури підтверджує, що ксенон може бути перспективним засобом для розробки нових стратегій нейропротекції та поліпшення результатів реабілітації при ушкодженнях головного мозку та ішемічних порушеннях. Проведення додаткових досліджень у цьому напрямі допоможуть визначити детальний механізм дії ксенону та сприятимуть розробці ефективних клінічних підходів до лікування пацієнтів із зазначеними станами.

References

1. Peng T, Booher K, Moody MR, et al. Enhanced cerebroprotection of xenon-loaded liposomes in combination with rtPA thrombolysis for embolic ischemic stroke. *Biomolecules*. 2023 Aug 16;13(8):1256. doi: 10.3390/biom13081256. PMID: 37627321; PMCID: PMC10452377.
2. Yang J, Chen C, Miao X, et al. Injury site specific xenon delivered by platelet membrane-mimicking hybrid microbubbles to protect against acute kidney injury via inhibition of cellular senescence. *Adv Healthc Mater*. 2023 Aug;12(20):e2203359. doi: 10.1002/adhm.202203359. Epub 2023 Apr 14. PMID: 36977502.
3. Liang M, Ahmad F, Dickinson R. Neuroprotection by the noble gases argon and xenon as treatments for acquired brain injury: a preclinical systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2022 Aug;129(2):200-18. doi: 10.1016/j.bja.2022.04.016. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35688658; PMCID: PMC9428918.
4. Hwang M, Chattaraj R, Sridharan A, et al. Can ultrasound-guided xenon delivery provide neuroprotection in traumatic brain injury? *Neurotrauma Rep*. 2022 Feb 22;3(1):97-104. doi: 10.1089/neur.2021.0070. PMID: 35317306; PMCID: PMC8935480.
5. Laaksonen M, Rinne J, Rahi M, et al. Effect of xenon on brain injury, neurological outcome, and survival in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage-study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 2023 Jun 19;24(1):417. doi: 10.1186/s13063-023-07432-8. PMID: 37337295; PMCID: PMC10280919.
6. Shin SS, Chattaraj R, Viaene AN, et al. Brain targeted xenon protects cerebral vasculature after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2023 Jul;40(13-14):1470-80. doi: 10.1089/neu.2022.0468. Epub 2023 May 4. PMID: 36927088.
7. Somvanshi M, Tripathi A, Gupta A, Satpathy F. Xenon: The Future Anaesthetic Agent. *Indian J Anesth Analg*. 2018;5:493-9. doi:10.21088/ijaa.2349.8471.5318.23

8. Qing K, Altes TA, Mugler JP 3rd, et al. Hyperpolarized xenon-129: A new tool to assess pulmonary physiology in patients with pulmonary fibrosis. *Biomedicines*. 2023 May 25;11(6):1533. doi: 10.3390/biomedicines11061533. PMID: 37371626; PMCID: PMC10294784.
9. Cavalheiro S, da Costa MDS, Barbosa MM, et al. Fetal neurosurgery. *Childs Nerv Syst*. 2023 Oct;39(10):2899-927. doi: 10.1007/s00381-023-06109-6. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37606832.
10. Yin H, Chen Z, Zhao H, Huang H, Liu W. Noble gas and neuroprotection: From bench to bedside. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 29;13:1028688. doi: 10.3389/fphar.2022.1028688. PMID: 36532733; PMCID: PMC9750501.
11. Wang YZ, Li TT, Cao HL, Yang WC. Recent advances in the neuroprotective effects of medical gases. *Med Gas Res*. 2019 Apr-Jun;9(2):80-7. doi: 10.4103/2045-9912.260649. PMID: 31249256; PMCID: PMC6607866.
12. McGuigan S, Marie DJ, O'Bryan LJ, et al. The cellular mechanisms associated with the anesthetic and neuroprotective properties of xenon: a systematic review of the preclinical literature. *Front Neurosci*. 2023 Jul 14;17:1225191. doi: 10.3389/fnins.2023.1225191. PMID: 37521706; PMCID: PMC10380949.
13. Dandekar MP, Yin X, Peng T, et al. Repetitive xenon treatment improves post-stroke sensorimotor and neuropsychiatric dysfunction. *J Affect Disord*. 2022 Mar 15;301:315-30. doi: 10.1016/j.jad.2022.01.025. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34990636.
14. Luo L, Wang Y, Tong J, Li L, Zhu Y, Jin M. Xenon postconditioning attenuates neuronal injury after spinal cord ischemia/reperfusion injury by targeting endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis. *Neurosurg Rev*. 2023 Aug 29;46(1):213. doi: 10.1007/s10143-023-02125-x. PMID: 37644159.
15. Sun M, An Z, Wei H, et al. Xenon attenuates hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting autophagy in neonatal rats. *Neuroreport*. 2023 Mar 22;34(5):273-9. doi: 10.1097/WNR.0000000000001888. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36881750.
16. Cheng Y, Zhai Y, Yuan Y, et al. Xenon inhalation attenuates neuronal injury and prevents epilepsy in febrile seizure Sprague-Dawley pups. *Front Cell Neurosci*. 2023 Aug 14;17:1155303. doi: 10.3389/fncel.2023.1155303. PMID: 37645594; PMCID: PMC10461106.
17. Kassab NED, Mehlfeld V, Kass J, Biel M, Schneider G, Rammes G. Xenon's sedative effect is mediated by interaction with the cyclic nucleotide-binding domain (CNBD) of HCN2 channels expressed by thalamocortical neurons of the ventrobasal nucleus in mice. *Int J Mol Sci*. 2023 May 11;24(10):8613. doi: 10.3390/ijms24108613. PMID: 37239964; PMCID: PMC10218445.
18. Zhang M, Cui Y, Cheng Y, Wang Q, Sun H. The neuroprotective effect and possible therapeutic application of xenon in neurological diseases. *J Neurosci Res*. 2021 Dec;99(12):3274-83. doi: 10.1002/jnr.24958. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34716615.
19. Zhu W, Zhu J, Zhao S, et al. Xenon exerts neuroprotective effects on kainic acid-induced acute generalized seizures in rats via increased autophagy. *Front Cell Neurosci*. 2020 Oct 6;14:582872. doi: 10.3389/fncel.2020.582872. PMID: 33132850; PMCID: PMC7573545.
20. Stryepetova Olena Vadimivna. Zastosuvannya ksenonu v kompleksi intensivnoyi terapiyi alkogolnoyi intoksikaciyi. Disertaciya kand. med. nauk: 14.01.30, DZ "Dnipropetr. med. akad. MOZ Ukrainini". Dnipropetrovs; 2015. 191 s. In Ukrainian.

NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF XENON. LITERATURE REVIEW

O.V. STRIEPETOVA¹, O.S. KULIVEC¹, S.M. YAROSLAVSKA¹, N.O. VOLOSHYNA¹, YA.M. SUSAK¹, M.V. MAKSYMENKO¹, N.B. CHABANOVYCH², K.A. HIZHNYAK³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²SO «Scientific-practical Center of endovascular neuroradiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

³Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

A systematic analysis of scientific research devoted to the study of neuroprotective properties of xenon was carried out to determine the possibility of its use for the protection of neuronal tissues in various pathological conditions and neurodegenerative disorders. The search was carried out in freely available scientometric databases, such as PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, etc. The criteria for inclusion in the analysis were publications that discussed the role of xenon in the protection of neuronal tissues, studies of the neuroprotective properties of xenon in animal and cellular models, clinical studies demonstrating the neuroprotective potential of xenon in available English-language sources. The literature was analyzed to identify key findings, research methodology, and outcomes related to the neuroprotective properties of xenon. This included an analysis of research methods, models used to assess the impact of xenon on neuronal structures,

and the volume and quality of the data obtained. In addition, the pharmacological properties of xenon are considered, in particular, its physicochemical characteristics, mechanisms of action at the molecular level, and pharmacokinetics. The results of studies of the influence of xenon on the state of vascularization of the brain after traumatic brain injury and the potential of xenon to prevent further injuries are presented. Studies evaluating the effects of xenon on neurological deficits after ischemic stroke and its potential efficacy as an anti-inflammatory and neuroprotective agent are discussed. The effect of xenon on the white matter of the brain in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and its potential to reduce damage are highlighted. Research data on the use of the liposomal form of xenon to improve the condition after a stroke, mental health, and the effect of xenon on the intestinal microbiota were analyzed. The results of studies on the effectiveness of repeated injections of xenon to improve sensorimotor and neuropsychic functions in patients after a stroke, as well as the use of xenon as one of the components of intensive therapy for alcohol poisoning and the potential advantages of such an approach are presented. Based on the analysis of literary sources, it was concluded that xenon is a promising tool for protecting brain structures in traumatic injuries and ischemic lesions, which improves rehabilitation. It reduces inflammation and increases the integrity of the blood-brain barrier, which helps restore brain function.

Key words: xenon; brain tissue; traumatic injuries; ischemic stroke; inflammation; blood-brain barrier; neuroprotection; neurological deficit; cognitive indicators; rehabilitation; intestinal microbial flora.