

Т.С. Сабина, В.Г. Багаев, И.Ф. Алексеев

Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии,
Москва, Российская Федерация

Перспективы применения лечебных свойств ксенона в педиатрии

Контактная информация:

Багаев Владимир Геннадьевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации

Адрес: 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22, тел.: +7 (495) 633-58-27, e-mail: bagaev61@mail.ru

Статья поступила: 25.07.2018 г., принята к печати: 07.09.2018 г.

Обзор посвящен экспериментальным и клиническим исследованиям применения инертного газа ксенона в лечении терапевтических состояний у взрослых, а также перспективам его применения у детей. Терапевтическое воздействие ксенона на организм основано на лечебных свойствах инертного газа. По анестезирующим свойствам он близок к «идеальному анестетику», но помимо этого обладает органо- и нейропротективными, а также антистрессорными свойствами, доказанными в эксперименте и клинически. Интерес к применению ксенона в педиатрии продиктован тем, что в терапевтических концентрациях до 30% он не токсичен, эффективен в лечении постгипоксических и травматических поражений центральной нервной системы, болевых синдромов и стрессовых состояний.

Ключевые слова: обезболивание ксеноном, нейропротекция ксеноном, антистрессорный эффект ксенона.

(Для цитирования: Сабина Т.С., Багаев В.Г., Алексеев И.Ф. Перспективы применения лечебных свойств ксенона в педиатрии. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (5): 390–395. doi: 10.15690/pf.v15i5.1961)

ВВЕДЕНИЕ

Инертный газ ксенон (Xe) был открыт в 1898 г. британскими химиками, Нобелевскими лауреатами Ramsay и Travers. Xe (Xenos) в переводе с греческого означает «чужой» или необычный, относится к инертным газам. Впервые наркотические свойства Xe были выявлены К. Меуер в 1935 г., затем, в 1947 г., подтверждены нашим соотечественником Н. Лазаревым [1, 2]. Вторая половина XX века была посвящена экспериментально-клиническим исследованиям по применению Xe в качестве анестетика [3, 4]. Ксенон-кислородная (Xe:O₂) наркозная дыхательная смесь в концентрации 70:30% обеспечивает пациенту надежную антиноцицептивную защиту, необходимый уровень седации, стабильность гемодинамики и не вызывает когнитивных нарушений [4, 5]. Благодаря выполненному в 2014 г. клиническому исследованию «Оценка эффективности и безопасности медицинского ксенона у детей» данный инертный газ был разрешен к применению в России в качестве компонента анестезиологического пособия при плановых операциях у детей, начиная с 1 года жизни [6].

Предлагаемый обзор литературы посвящен экспериментальным и клиническим исследованиям по применению уникального природного нетоксичного инертного газа в терапии взрослых пациентов и перспективам использования его лечебных свойств у детей.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА КСЕНОНА

Интересным направлением применения Xe в терапии критических состояний являются постгипоксические состояния. Глобальная церебральная ишемия-гипоксия возникает вслед за внезапной остановкой сердца, после которой запускается механизм некроза и апоптоза нервной ткани [7, 8]. У выживших пациентов отмечаются постоянная или транзиторная разной степени выраженности когнитивная дисфункция, нейроповеденческие расстройства [9, 10]. Механизм повреждающего воздействия на мозг гипоксии известен: возникающий дефицит глюкозы и кислорода приводит к накоплению лактата и развитию ацидоза, который сам является повреждающим фактором [11]. Кислородно-глюкозный дефицит активизирует эксайтотоксичность, при которой происходит гиперстимуляция глутаматных

Tatiana S. Sabinina, Vladimir G. Bagaev, Iliia F. Alekseev

Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russian Federation

Prospects for Applying Xenon Curative Properties in Pediatrics

The review discusses experimental and clinical trials on applying noble gas Xenon to treat therapeutic conditions in adults, as well as the prospects for its applying in children. Xenon therapeutic effects on the body are based on the healing properties of a noble gas. Xenon is close to the 'ideal anesthetic' by its anesthetic properties; but in addition, it possesses organo- and neuroprotective as well as anti-stress properties which have been proved in experiment and clinically. Xenon in pediatric practice is an attractive agent because it is non-toxic, effective for the treatment of posthypoxic and traumatic impairments of the central nervous system, pain syndromes and stress conditions at its therapeutic concentration up to 30%.

Key words: xenon anesthesia, xenon neuroprotection, xenon antistress effect.

(For citation: Sabinina Tatiana S., Bagaev Vladimir G., Alekseev Iliia F. Prospects for Applying Xenon Curative Properties in Pediatrics. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (5): 390–395. doi: 10.15690/pf.v15i5.1961)

NMDA-рецепторов, что в итоге приводит к гибели нейронов через апоптоз и некроз [12]. Механизм нейропротективного эффекта Хе при церебральной ишемии заключается в снижении высвобождения нейротрансмиттеров, индуцированных ишемией, а также в его антагонизме с NMDA-рецепторами [13, 14]. Хе путем блокирования NMDA-рецепторов, первично включенных в инициацию и развитие апоптоза, предотвращает механизм гибели нейронов [15]. Нейропротективные свойства инертного газа начинают проявляться при гипоксии, инсульте в дозировках прекондиционирования [16, 17]. Терапия Хе позволяет уменьшить периваскулярное воспаление и размер инфаркта и улучшить тем самым неврологический исход [18]. Индикатором нейронального повреждения является высвобождаемая лактатдегидрогеназа, поэтому эффективность терапии Хе оценивается именно по снижению данного фермента [14].

Учитывая результаты терапии Хе в лечении постгипоксических состояний у взрослых, необходимо проведение исследований по оценке эффективности инертного газа у детей, перенесших гипоксию.

ПРОФИЛАКТИКА НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ-ИШЕМИИ КСЕНОНОМ

Особое место в педиатрии занимает пренатальная гипоксия с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением мозга. Гипоксически-ишемическое поражение мозга встречается у 1–2 на 1000 новорожденных [14]. Риск его развития предугадать сложно, так что методов профилактики на сегодняшний день не существует [19]. Нейроны развивающегося мозга значительно отличаются от зрелых волокон отсутствием или низкой экспрессией рецепторов к возбуждающим медиаторам, а также незрелостью систем антиоксидантной защиты и поддержания ионного гомеостаза [20]. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия является одной из основных причин заболеваемости и смертности у новорожденных [21]. Учитывая высокий риск развития гипоксического и травматического повреждения мозга у новорожденных, у исследователей возникла идея прекондиционирования Хе матерей с целью снижения возможных мозговых инсультов у новорожденных [22]. Исследования *in vivo* субнестетических доз Хе в концентрации 50% показали многообещающие результаты при неонатальной гипоксии-ишемии [23]. Эффект прекондиционирования Хе был продемонстрирован в эксперименте у новорожденных крыс, пострадавших от гипоксии-ишемии: у животных снижался размер инфаркта мозга и улучшались неврологические исходы [24].

На сегодняшний день доказанным средством нейропротекции при гипоксически-ишемическом поражении мозга является только гипотермия, механизм действия которой заключается в снижении высвобождения глутамата и глицина, связанного с NMDA-рецепторами [25, 26]. Несмотря на то, что в исследовании D. Ma и соавт. [27] было установлено усиление нейропротективного эффекта ксенон-кислородной смеси в сочетании с гипотермией, более поздние работы опровергли данный синергизм при неонатальной гипоксии (в эксперименте) [28].

Учитывая стоимость инертного газа, перспективными считаются исследования по снижению концентрации Хе при сохранении его нейропротективного эффекта в терапии. В эксперименте доказано, что прекондиционирование севофлюраном, так же как и Хе, демонстрирует нейропротективный эффект, уменьшая тем самым повреждение мозга [22]. Авторы исследования предло-

жили проведение прекондиционирования комбинацией этих газов с целью обеспечения длительной нейропротекции при асфиксии у новорожденных. Ведутся экспериментальные исследования по применению Хе у животных с травмой мозга: отмечено улучшение неврологического исхода и снижение объема контузии [25]. Благодаря своим нейропротективным свойствам Хе в концентрации 50% предотвращает развитие вторичного повреждения мозга [29].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

В многочисленных исследованиях доказано, что анальгетические свойства Хе проявляются независимо от возраста, в том числе у детей, за счет блокирования NMDA-рецепторов в нейронах задних рогов спинного мозга, а также на уровне коры [30, 31]. Если для анестезии у взрослых и детей используется смесь газов Хе:O₂ в концентрации 70:30%, то в терапии достаточно концентрации Хе до 33% [32]. При этом пациент находится в ясном сознании и способен контактировать с врачом. У взрослых пациентов при лечении болевых синдромов на догоспитальном и госпитальном этапах успешно зарекомендовала себя методика аутоанальгезии Хе в концентрации Хе:O₂=50:50% [33]. Ее отличают простота применения и безопасность, а также эффективность обезболивания при травматических повреждениях, стенокардии, болезненных перевязках, обработке ожоговой поверхности у взрослых [34]. Способ проведения ингаляционной аутоанальгезии, при которой больной насыщается ксенон-кислородной смесью в концентрации от 30:70 до 50:50% через портативное устройство, запатентованы отечественными авторами (патент № 2271815 с приоритетом от 21.11.2003). Данная методика вполне могла бы использоваться у детей в терапии болевых синдромов, при перевязках ран (ожоговые, укушенные, огнестрельные и т.д.). Данный вид анальгезии привлекателен в педиатрии отсутствием токсичности, зависимости и привыкания, а также обеспечением, помимо обезболивания, стойкого и продолжительного антистрессорного эффекта.

ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Ксенон-кислородные ингаляции являются одним из быстрых и эффективных методов коррекции посттравматических стрессовых расстройств у взрослых пациентов [35]. Проведенные исследования показали, что у детей после дорожно-транспортных происшествий и при ожогах в 6,5–29,0% случаях возникает острая реакция на стресс в течение первого месяца после травмы [36]. У 14,3–25,0% детей после травмы ответная стрессорная реакция формировалась в течение 2 мес, а в 10,0% случаев — в течение 6–15 мес [36, 37]. При отсутствии лечения посттравматических стрессовых расстройств у детей может развиваться хроническая форма заболевания [37]. Применение фармакотерапии в лечении посттравматических стрессовых расстройств не всегда бывает успешным, так как при приеме препаратов возникают утомляемость и сонливость, нарушение памяти, страдают моторные и когнитивные функции [38]. Проведенные исследования показали, что вдыхание субседативных концентраций Хе подавляет долгосрочную память о страхе в период реактивации памяти [39]. Ингаляции Хе корректируют мозговые и соматические дисфункции, снижают уровень тревожности, устраняют болевой синдром, улучшают настроение, нормализуют сон. В своей работе H. Hemmings и J. Mantz [40] продемонстрировали, что анксиолитический эффект Хе реализуется путем

ингибирования NMDA- и AMPA-рецепторов в миндалине, обеспечивая тем самым механизм снижения страха. Ю. Бубеевым с соавт. [41] для лечения взрослых пациентов с посттравматическими стрессовыми расстройствами была предложена методика лечения с использованием Xe в концентрации 45–55%. Позднее метод был зарегистрирован как новая медицинская технология «Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки «КсеМед» [42]. Терапия Xe по разработанной технологии позволяла улучшить состояние пациентов с симптомами стресса, приводила к регрессии стрессовой симптоматики в течение 6 и более месяцев [43].

Об эффективности терапии Xe при посттравматических стрессовых расстройствах свидетельствуют также исследования Т. Игошиной с соавт. [44]: у пациентов статистически достоверно уменьшаются проявления тревожного, психосоматического и депрессивного симптомов. Ингаляции Xe вызывают торможение в гипоталамической области и третьей извилине коры головного мозга, разрывают патологические нервные функциональные связи, что ведет к стиранию патологической памяти нервных клеток, а за счет улучшения микроциркуляции и доставки O₂ изменяется метаболизм этих клеток [45]. Терапия Xe по сравнению с лечением бензодиазепинами имеет преимущества в лечении панических расстройств: отличается хорошей переносимостью сеансов, быстрым и стойким эффектом (до 6 мес) и отсутствием зависимости [46]. В отличие от взрослых пациентов дети больше подвержены стрессу, чем обусловлена ежедневная работа психологов в посттравматическом периоде после минно-взрывной травмы, автотравмы и укусов собак. Отработанная методика лечения посттравматических стрессовых расстройств у взрослых пациентов должна пройти клинические исследования у детей, а при получении положительных результатов — внедриться в программу их реабилитации.

В последнее время интерес к терапии Xe проявляет взрослая амбулаторная стоматология, так как пациенты после ингаляции инертным газом отмечают уникальный клинико-эмоциональный эффект от процедуры [47]. Проблема «стоматологического стресса» продолжает оставаться актуальной и у детей, поэтому антистрессорный эффект Xe будет полезен в детской стоматологии.

Учитывая антистрессорный эффект, методика с применением Xe требует дальнейших исследований у детей и в случае эффективности должна быть на вооружении не только у анестезиологов, но и психологов, входящих в состав бригад МЧС (Министерство Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий), медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи.

«Реанимационный делирий» является одной из серьезных проблем в лечении реанимационных больных. Он сопровождается психомоторным возбуждением, агитацией, галлюцинациями, изменением сознания и психического статуса [48, 49]. Исследования показали, что причину делирия являются структурные повреждения ретикулярной формации, вентролатеральных отделов гипоталамуса и лобных долей головного мозга [50]. Использование в посттравматическом периоде бензодиазепинов, лоразепама, пропофола, наркотических анальгетиков, а также их сочетания только увеличивает риск развития делирия [51, 52]. Исследование, проведенное Б. Цыганковым с соавт. [53] у наркологических

больных, показало, что Xe благодаря своим свойствам будет эффективен не только в наркологии, но и психиатрии, неврологии, а также в терапии сосудистых, посттравматических и эпилептиформных расстройств.

ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОНА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

В общей популяции распространенность эпилепсии среди детей составляет 0,7–1% [54]. Особую проблему представляют резистентные к фармакотерапии эпилептические синдромы, в лечении которых все активнее используются нейрохирургические операции — передняя темпоральная лобэктомия, ограниченная темпоральная резекция и стимуляция блуждающего нерва [55–58]. Но ни фармакотерапия, ни хирургические методы лечения не могут решить проблему припадков при эпилепсии. Известно, что Xe реализует противосудорожный эффект через блокирование NMDA-рецепторов и усиление ГАМКергического торможения в нервной системе, что позволяет считать его газообразным транквилизатором [59]. Компанией Xenon Pharmaceuticals Inc. (Бернаби, Канада) было запланировано исследование по оценке эффективности Xe в лечении резистентных форм эпилепсии у взрослых и детей [60]. Авторы планируют оценить терапию Xe у детей с ранней эпилепсией в условиях малоэффективности традиционных методов лечения. Особенно опасна ранняя (от рождения до 18 мес жизни) эпилепсия с припадками, поскольку дети обречены на инвалидность, не способны передвигаться, говорить и самостоятельно глотать пищу. Несомненно, представляет огромный интерес проведение аналогичного исследования и в России у детей с резистентными к фармакотерапии формами эпилепсии.

СПОСОБЫ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ КСЕНОНА В ОРГАНИЗМ

Проводить терапевтические сеансы Xe в стационарных условиях можно с помощью наркозных аппаратов, совмещенных с наркозной приставкой «КНП-01» (ООО «Акела», Россия). Существуют также терапевтические комплексы для ингаляций Xe КТК-01 и КТК-02. В 2010 г. компанией «НК «Биология Газ Сервис» (Россия) для ксеноновых ингаляций в стоматологии был разработан аппарат «СТАКИ».

Ведется разработка высокотехнологичных терапевтических комплексов для работы с Xe. Учитывая хорошую растворимость Xe в жирах, для взрослых пациентов были разработаны «ксеноновые коктейли» на основе инертного газа и сливок: их прием вызывал седацию, покраснение лица, легкую оглушенность и дискоординацию [61]. Эффективность сливочных коктейлей была продемонстрирована у онкологических больных: обеспечивались необходимая анальгезия, седация; повышалась физическая и эмоциональная активность; улучшался сон [62]. Данный способ введения Xe в желудочно-кишечный тракт вполне мог бы быть использован у детей — в виде сиппинга (от англ. sip feeding — прием питательных смесей через рот) или через зонд. Проблемой широкого применения данных коктейлей у детей будет технология их приготовления, поскольку обогащение смесей Xe происходит при избыточном давлении инертного газа в 3 атмосферы. Не менее интересным методом введения ксенон-масляных растворов у детей был бы ректальный способ. Но все вышеперечисленные способы энтерального введения невозможны без экспериментально-клинических исследований у детей, т.к. требуют уточнения

дозировки инертного газа, длительности курса терапии, оценки безопасности и эффективности. Другие методы доставки Xe в организм в виде масел, внутривенных и подкожных инфузий находятся в стадии разработки, и для детей в ближайшем будущем будут неприменимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный литературный обзор по изучению лечебных свойств Xe показал нейропротективные эффекты инертного газа при гипоксическом и травматическом повреждении головного мозга.

Перспективной является идея проведения прекодиционирования Xe матерей перед родами при угрозе развития гипоксии внутриутробного ребенка с целью профилактики гипоксически-ишемического повреждения мозга у новорожденного.

Учитывая анальгетические, антистрессорные и оргопротективные свойства, а также отсутствие токсичности инертного газа, он, несомненно, будет востребован при обезболивании у детей с длительным болевым синдромом (при обширном раневом процессе, ожогах и т.д.) и невротическими состояниями.

Для уточнения эффективности и безопасности данных методик в педиатрии потребуются проведение кли-

нических исследований, что возможно только с разрешения этического и фармакологического комитета Минздрава РФ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CONFLICT OF INTEREST

Not declared.

ORCID

В.Г. Багаев

<https://orcid.org/0000-0003-3773-5185>

Т.С. Сабина

<https://orcid.org/0000-0001-9896-1798>

И.Ф. Алексеев

<https://orcid.org/0000-0002-5823-3574>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meyer K., Hemmi H. *Beiträge zur theorie der narcose. Biochem Z.* 1935;277:1–2.
2. Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Мадорская Р.Я. О наркотическом действии ксенона // *Физиологический журнал СССР.* — 1947. — №34 — С. 131–134. [Lazarev NV, Lyublina EI, Madorskaya RYa. O narkoticheskom deistvii ksenona. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR.* 1947;(34):131–134. (In Russ).]
3. Cullen SC, Gross EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science.* 1951;113(2942):580–582.
4. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. *Ксенон в анестезиологии: Клинико-эксперим. исслед.* — М.: Пульс; 2000. — 391 с. [Burov NE, Potapov VN, Makeev GN. *Ksenon v anesteziologii: Kliniko-eksperim. issled.* Moscow: Pul's; 2000. 391 p. (In Russ).]
5. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, et al. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet.* 1990;335(8703):1413–1415.
6. Багаев В.Г., Амчелавский В.Г., Хмельницкий К.Е., и др. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности ЛС «Ксемед» при общей анестезии у детей // *Российский вестник неотложной детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* — 2012. — №4 — С. 70–78. [Bagaev VG, Amchelslavskii VG, Khmel'nitskii KE, et al. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti LS «Ksemed» pri obshchei anestezii u detei. *Rossiiskii vestnik neotlozhnoi detskoï khirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 2012;(4):70–78. (In Russ).]
7. Stiell IG, Wells GA, Field B, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2004;351(7):647–656. doi: 10.1056/NEJMoa040325.
8. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2004;351(7):637–646. doi: 10.1056/NEJMoa040566.
9. Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest.* 2006;130(3):869–878. doi: 10.1378/chest.130.3.869.
10. Fries M, Nolte KW, Coburn M, et al. Xenon reduces neurohistopathological damage and improves the early neurological deficit after cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2420–2426. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181802874.
11. Xiang Z, Yuan M, Hassen GW, et al. Lactate induced excitotoxicity in hippocampal slice cultures. *Exp Neurol.* 2004;186(1):70–77. doi: 10.1016/j.expneurol.2003.10.015.
12. Smith WS. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(1 Pt 2):S3–12. doi: 10.1097/01.rvi.0000108687.75691.0c.
13. Dinse A, Föhr KJ, Georgieff M, et al. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurons. *Br J Anaesth.* 2005;94(4):479–485. doi: 10.1093/bja/aei080.
14. Chakkarapani E, Thoresen M, Hobbs CE, et al. A closed-circuit neonatal xenon delivery system: a technical and practical neuroprotection feasibility study in newborn pigs. *Anesth Analg.* 2009;109(2):451–460. doi: 10.1213/ane.0b013e3181aa9550.
15. Natale G, Cattano D, Abramo A, et al. Morphological evidence that xenon neuroprotects against N-methyl-DL-aspartic acid-induced damage in the rat arcuate nucleus: a time-dependent study. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1074:650–658. doi: 10.1196/annals.1369.063.
16. Esencan E, Yuksel S, Tosun YB, et al. Xenon in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia. *Med Gas Res.* 2013;3(1):4. doi: 10.1186/2045-9912-3-4.
17. Rizvi M, Jawad N, Li Y, et al. Effect of noble gases on oxygen and glucose deprived injury in human tubular kidney cells. *Exp Biol Med.* 2010;235(7):886–891. doi: 10.1258/ebm.2010.009366.
18. Smith WS. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(1 Pt 2):S3–12. doi: 10.1097/01.rvi.0000108687.75691.0c.
19. Sanders RD, Maze M. Xenon: from stranger to guardian. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18(4):405–411. doi: 10.1097/01.aco.0000174957.97759.f6.
20. Zhu C, Qiu L, Wang X, et al. Involvement of apoptosis-inducing factor in neuronal death after hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain. *J Neurochem.* 2003;86(2):306–317.
21. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(5):449–459. doi: 10.1080/14737175.2017.1259567.
22. Luo Y, Ma D, leong E, et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology.* 2008;109(5):782–789. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181895f88.
23. Dworschak M. Pharmacologic neuroprotection — is xenon the light at the end of the tunnel? *Crit Care Med.* 2008;36(8):2477–2479. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818113d2.
24. 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):501–506. doi: 10.1161/01.STR.0000198867.31134.ac.
25. Thoresen M, Hobbs CE, Wood T. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(4):707–714. doi: 10.1038/jcbfm.2008.163.
26. Kelen D, Robertson NJ. Experimental treatments for hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):369–377. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.011.
27. Ma D, Hossain M, Chow A, et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol*. 2005;58(2):182–193. doi: 10.1002/ana.20547.
28. Sabir H, Osredkar D, Maes E, et al. Xenon combined with therapeutic hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia in neonatal rats. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156759. doi: 10.1371/journal.pone.0156759.
29. Campos-Pires R, Armstrong SP, Sebastiani A, et al. Xenon improves neurological outcome and reduces secondary injury following trauma in an in vivo model of traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2015;43(1):149–158. doi: 10.1097/CCM.0000000000000624.
30. Giacalone M, Abramo A, Giunta F, Forfori F. Xenon-related analgesia: a new target for pain treatment. *Clin J Pain*. 2013;29(7):639–643. doi: 10.1097/AJP.0b013e31826b12f5.
31. Ma D, Sanders RD, Halder S, et al. Xenon exerts age-independent antinociception in Fischer rats. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1313–1318. doi: 10.1097/00000542-200405000-00040.
32. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Молчанов И.В., и др. *Наркоз ксеноном*. Методические рекомендации [интернет]. — М.: РМАПО; 2003. С. 20. [Burov NE, Potapov VN, Molchanov IV, et al. *Narkoz ksenonom*. Metodicheskie rekomendatsii [Internet]. Moscow: RMAPO; 2003. 20 s. (In Russ).] Доступно по: <http://www.esus.ru/php/content.php?id=781>. Ссылка активна на 12.08.2018.
33. Генов П.Г., Смирнова О.В., Тимербаев В.Х. Ксенон для послеоперационного обезболивания. А почему бы и нет? // *Анестезиология и реаниматология*. — 2011. — №3 — С. 74–77. [Genov PG, Smirnova OV, Timerbaev VKh. Xenon for postoperative analgesia: why not? *Anesteziol Reanimatol*. 2011;(3):74–77. (In Russ).]
34. Патент РФ на изобретение № 2271815 от 2003 г. Буров Н.Е., Антонов А.А. *Способ аутоанальгезии ксенон-кислородной смесью*. [Patent RUS № 2271815 ot 2003 g. Burov N.E., Antonov A.A. *Sposob autoanal'gezii ksenon-kislородnoi smes'yu*. (In Russ).] Доступно по: <http://allpatents.ru/patent/2271815.html>. Ссылка активна на 13.09.2018.
35. Герасимова Ю.Ю., Ермаков М.Ю. Нейропротективные эффекты субнаркологических и наркотических концентраций медицинского ксенона // *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. — 2017. — Т.3. — №3 — С. 21–24. [Gerasimova YY, Ermakov MA. Neuroprotective effects subanesthetic and drug concentrations medical xenon. *Vestnik soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2017;3(3):21–24. (In Russ).]
36. Meiser-Stedman R, Smith P, Glucksman E, et al. The posttraumatic stress disorder diagnosis in preschool- and elementary school-age children exposed to motor vehicle accidents. *Am J Psychiatry*. 2008;165(10):1326–1337. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07081282.
37. Scheeringa MS, Wright MJ, Hunt MP, Zeanah CH. Factors affecting the diagnosis and prediction of PTSD symptomatology in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):644–651. doi: 10.1176/ajp.2006.163.4.644.
38. Арана Дж., Розенбаум Дж. *Руководство по психофармакотерапии*. / Пер. с англ. под ред. проф. С.Н. Мосолова. 4-е изд. — Москва; 2004. — 216 с. [Arana Dzh, Rozenbaum Dzh. *Rukovodstvo po psikhofarmakoterapii*. Transl. from English ed by prof. S.N. Mosolova. 4th ed. Moscow; 2004. 216 p. (In Russ).]
39. Carlson AP, Brown AM, Zager E, et al. Xenon enhanced cerebral blood flow at 28% xenon provides uniquely safe access to quantitative, clinically useful cerebral blood flow information: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(7):1315–1320. doi: 10.3174/ajnr.A2522.
40. Hemmings HC, Mantz J. Xenon and the pharmacology of fear. *Anesthesiology*. 2008;109(6):954–955. doi: 10.1097/ALN.0b013e31818d4964.
41. Бубеев Ю.А., Котровская Т.И., Кальманов А.С. *Ксенон-кислородная газовая ингаляция для коррекции негативных последствий стресса*. В сб.: Ксенон и инертные газы в медицине: Материалы конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2008. — С. 4–9. [Bubeev YuA, Kotrovskaya TI, Kal'manov AS. *Ksenon-kislorodnaya gazovaya ingyalyatsiya dlya korrektsii negativnykh posledstviy stressa*. In: *Ksenon i inertnye gazy v meditsine: Materialy konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdenii MO RF*. Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko; 2008. pp. 4–9. (In Russ).]
42. Игошина Т.В. Коррекция связанных со стрессом невротических расстройств методом ингаляции субнаркологических доз ксенона в условиях санатория // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2013. — №4 — С. 37–42. [Igoshina TV. Correction of stress-induced neurotic disorders using inhalations with subnarcotic xenon doses in sanatorium rehabilitation. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2013;(4):37–42. (In Russ).]
43. Давыдова Н.С., Наумов С.А., Костромитина Г.Г., и др. Кислородно-ксеноновые ингаляции в поликлинической практике // *Поликлиника*. — 2013. — №5–2 — С. 48–51. [Davydova NS, Naumov SA, Kostromitina GG, et al. *Kislородno-ksenonovye ingyalyatsii v poliklinicheskoi praktike*. *Poliklinika*. 2013;(5–2):48–51. (In Russ).]
44. Игошина Т.В., Счастливец Д.В., Котровская Т.И., Бубеев Ю.А. Динамика ЭЭГ-паттернов при коррекции стресс-реакций методом ингаляции ксенона // *Вестник восстановительной медицины*. — 2017. — №1 — С. 116–121. [Igoshina TV, Schastlivtseva DV, Kotrovskaya TI, Bubeev YA. EEG dynamics in the elimination of stress reactions by inhalation of xenon. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2017;(1):116–121. (In Russ).]
45. Буров Н.Е., Потапов В.Н. *Ксенон в медицине: очерки по истории и применению медицинского ксенона*. — М.: Пульс; 2012. — С. 406. [Burov NE, Potapov VN. *Ksenon v meditsine: ocherki po istorii i primeneniyu meditsinskogo ksenona*. Moscow: Pul's; 2012. P. 406. (In Russ).]
46. Dobrovolsky A, Ichim TE, Ma D, et al. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study. *J Transl Med*. 2017;15(1):137. doi: 10.1186/s12967-017-1237-1.
47. Рабинович С.А., Заводиленко А.А., Бабиков А.С. Обезболивание и седация ксенон-кислородной смесью в стоматологии // *Стоматология*. — 2014. — Т.93. — №2 — С. 70–73. [Rabinovich SA, Zavodilenko LA, Babikov AS. Anesthesia and sedation by admixture of xenon-oxygen in dentistry. Part I. *Stomatologija*. 2014;93(2):70–73. (In Russ).]
48. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1907–1915. doi: 10.1007/s00134-008-1177-6.
49. McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, Gallagher J. Intensive care unit syndrome: a dangerous misnomer. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):906–909. doi: 10.1001/archinte.160.7.906.
50. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, et al. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):781–795. doi: 10.1007/s00134-009-1397-4.
51. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, et al. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1629–1634. doi: 10.1001/archinte.167.15.1629.
52. Mirski MA, Lewin III JJ, LeDroux S, et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1505–1513. doi: 10.1007/s00134-010-1874-9.
53. Цыганков Б.Д., Шапов 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 —

- C. 11–14. [Tzigankov BD, Shamov SA, Rykhletskiy PZ, Davletov LA. The possibilities of xenon application in complex therapy of psychopathologic disorders in patients of narcologic profile. *Russian medical journal*. 2013;(4):11–14. (In Russ).]
54. Sidenvall R, Johannessen S, Blennow G, et al. *Epidemiology*. In: Paediatric epilepsy. Sillanpaa M, Johannessen S, Blennow G, Dam M, eds. Petersfield; 1990. P. 1–8.
55. Shields WD, Duchowny MS, Holmes GL. *Surgically remediable syndromes of infancy and early childhood*. In: Surgical treatment of epilepsies. *Engel J Jr, ed*. 2d ed. N.Y.: Raven Pres; 1993. P. 35–48.
56. Keogan M, McMackin D, Peng S, et al. Temporal neocortectomy in the management of intractable epilepsy: long-term outcome and predictive factors. *Epilepsia*. 1992;33(5):852–861. doi: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb02193.x.
57. Olivier A. *Surgery of extratemporal epilepsy*. In: The treatment of epilepsy: principles and practice. Wyllie E, ed. 2d ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. P. 1060–1073.
58. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr*. 1999;134(5):563–566. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70241-6.
59. Ананьев В.Н. Рецепторные механизмы действия нейтральных газов на поглощение кислорода организмом // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — №11–1 — С. 11–16. [Ananov VN. Receptor mechanisms of neutral gas in oxygen consumption. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(11–1):11–16. (In Russ).]
60. *Xenon pharmaceuticals advances second proprietary epilepsy product into the clinic with initiation of XEN901 phase 1 clinical trial* [Elektronnyi resurs]. Available from: . Ссылка активна на 01.08.2018.
61. Потапов В.Н., Потапов А.В., Коробов А.В., и др. *Научные предпосылки при разработке новых лекарственных форм на основе ксенона марки «КсеМед»*. В сб.: Ксенон и инертные газы в медицине: Материалы конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2008. — С. 106–118. [Potapov VN, Potapov AV, Korobov AV, et al. *Nauchnye predposylki pri razrabotke novykh lekarstvennykh form na osnove ksenona marki «KseMed»*. In: Ksenon i inertnye gazy v meditsine: Materialy konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdenii MO RF. Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko; 2008. pp. 106–118. (In Russ).]
62. Николаев Л.Л., Буров Н.Е., Потапов В.Н., и др. *Применение сливочных и масляных ксеноновых коктейлей у онкологических больных*. В сб.: Ксенон и инертные газы в медицине: Материалы конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2008. — С. 79–86. [Nikolaev LL, Burov NE, Potapov VN, et al. *Primenenie slivochnykh i maslyanykh ksenonovykh koktejlei u onkologicheskikh bol'nykh*. In: Ksenon i inertnye gazy v meditsine: Materialy konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdenii MO RF. Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko; 2008. pp. 79–86. (In Russ).]