

АДАПТАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ МНОГОКРАТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОНА

Н. В. Стряпко¹, Т. Г. Сазонтова¹, В. И. Потиевская², А. А. Хайруллина¹,
И. Б. Вдовина¹, А. Н. Куликов¹, Ю. В. Архипенко¹, И. В. Молчанов²

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, лаборатория адаптационной медицины

² ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования,
кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва

Adaptation Effect of Repeated Xenon Application

N. V. Stryapko¹, T. G. Sazontova¹, V. I. Potievskaya², A. A. Khairullina¹,
I. B. Vdovina¹, A. N. Kulikov¹, Yu. V. Arkhipenko¹, I. V. Molchanov²

¹ Laboratory of Adaptation Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, M. V. Lomonosov Moscow State University

² Department of Anesthesiology and Reanimatology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Цель — оценка эффекта добавки ксенона к кислородным смесям. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ многократного применения ксенон-кислородной газовой смеси с содержанием ксенона 50%, кислорода — 40% и азота — 10% с кислородной смесью с 40% кислорода на поведенческие параметры, характеризующие ориентировочно-исследовательскую активность и компоненту стресса и тревожности у крыс Вистар, а также уровень свободнорадикального окисления и белков срочной защиты. **Результаты.** Многократное действие гипероксической смеси повышает уровень тревожности животных, интенсивность свободнорадикальных процессов и активность ферментов антиоксидантной защиты в печени, включение ксенона в состав кислородной смеси компенсирует многократное действие гипероксии. **Заключение.** Результаты свидетельствуют о снижении уровня тревожности поведения животных и адаптационном эффекте многократного применения ксенона, включенного в кислородные смеси. **Ключевые слова:** ксенон, кислород, гипероксия, стресс, адаптация, поведение, крысы Вистар, HSPs, свободнорадикальное окисление, антиоксидантные ферменты.

Objective: to investigate the effect of xenon addition to oxygen mixtures. **Materials and methods.** The repeated use of a xenon-oxygen gas mixture containing 50% xenon, 40% oxygen, and 10% nitrogen versus an oxygen mixture containing 40% oxygen on behavioral parameters characterizing orientative-exploratory activity, stress, and anxiety in Wistar rats, as well as the level of free radical oxidation and urgent protection proteins was comparatively analyzed. **Results.** Repeated exposure to the hyperoxic mixture increases the level of anxiety in animals and enhances the intensity of free radical processes and the activity of liver antioxidant protection enzymes; incorporation of xenon into the oxygen gas mixture levels off the multiple action of hyperoxia. **Conclusion.** The findings are suggestive of the lower level of anxiety in animals and the adaptation effect of repeated application of xenon incorporated into oxygen mixtures. **Key words:** xenon, oxygen, hyperoxia, stress, adaptation, behavior, Wistar rats, HSPs, free radical oxidation, antioxidant enzymes.

Введение

В последние десятилетия ингаляционный анестетик ксенон применяют при оперативных вмешательствах, в том числе в кардиохирургии, гинекологии, урологии, офтальмологии [1–3]. Несмотря на то, что самым распространенным применением ксенона является его использование в качестве ингаляционного анестетика при хирургических операциях, все больший интерес вызывают его адаптационные свойства. Изве-

Introduction

Inhalational anesthetic xenon is being used in different operations, including cardiac surgery, gynecology, urology, ophthalmology [1–3] during last ten years. In spite of the most known applications of xenon in volatile anesthesia during surgery, the adaptive effects of the gas have attracted more and more attention. It has been demonstrated that xenon provides not only analgesic properties but also suppresses the development of distress

Адрес для корреспонденции:

Сазонтова Татьяна Геннадьевна
E-mail: yva1950@gmail.com

Correspondence to:

Sazontova Tatiana Gennadievna
E-mail: yva1950@gmail.com

тно, что наряду с анальгетическим действием ксенон подавляет стрессорную составляющую хирургического вмешательства [4, 5]. Распределяясь с током крови, ксенон в первую очередь оказывает влияние на органы с наибольшим кровоснабжением, такие как мозг и надпочечники, в результате происходит снижение уровня катехоламинов и обеспечивается стабильность гемодинамических показателей во время операции [6, 7]. В 2010 г. получено разрешение МЗСР РФ на использование новой медицинской технологии — применения ксенона при лечении стрессовых состояний («Методика коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанная на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки «КсеМед» ФС №2010/227 от 17.06.2010 г.). Ксенон-кислородные смеси начали использовать для коррекции стрессовых расстройств в различных областях медицины [8–14], показано нейропротекторное действие ксенона [15, 16]. В настоящее время появляются данные, указывающие на адаптационные эффекты ксенона [6, 12], хотя механизмы их остаются мало изучены. Не акцентируется внимание на том, что ингаляция ксенона происходит всегда в сочетании с гипероксической смесью, которая сама по себе является индуктором окислительного стресса. Особенно актуальной является роль гипероксии при ведении пациентов, находящихся на пролонгированной искусственной вентиляции легких, так как содержание кислорода во вдыхаемой смеси составляет обычно не менее 40% [17]. Генерация активных форм кислорода при этом не только обеспечивает внутриклеточную редокс-сигнализацию [18], но может вести к развитию стрессовых и гипоксических состояний, поэтому представляется важным поиск методов повышения резистентности организма к повреждающему действию гипероксии. На основании вышесказанного можно предположить, что применение ксенона окажет предупреждающее действие от побочных эффектов применения кислорода даже при его многократном использовании. В задачу исследования помимо проверки этого предположения входил поиск звеньев редокс-сигнализации, отвечающих за эти процессы, поскольку существуют лишь единичные статьи [8] об участии компонентов внутриклеточной сигнализации в эффектах ксенона. **Цель работы** — оценка эффектов многократного применения ксенон-кислородной смеси, проведенной в сравнении с контролем и кислородной смесью с таким же содержанием кислорода.

Материал и методы

Работа проведена на крысах самцах Вистар массой 200–230 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария ФФМ МГУ. Ингаляции ксеноном проводили с помощью газовой смеси с составом $\text{Xe}:\text{O}_2:\text{N}_2=50:40:10\%$. 13 дней, по 1 часу в день ($13 \text{ Xe}/\text{O}_2$). Газовая смесь создавалась с помощью портативного аппарата АИН «КСИН-Аврора» (АТОМ-МЕД ЦЕНТР) и подавалась в гермокамеру, где находились животные, по закрытому контуру с адсорбером для поглощения углекислого газа. Газовый состав смеси в камере контролировался с

component of a surgery [4, 5]. Xenon is spread by blood and exerts influence on organs with maximal blood circulation, such as brain and adrenal glands, resulting in catecholamine level decrease and stabilization of hemodynamic parameters during surgery [6, 7]. In 2010 Ministry of Public Health of Russian Federation approved a new medical technology for application of xenon in the treatment of stress-induced conditions («Method of correction of acute and chronic stress disturbances based on inhalation of therapeutic doses of medical xenon «XeMed» FC №2010/227 of 17.06.2010»). Xenon-oxygen mixtures has been successfully employed in antistress correction in different fields of medicine [8 – 14], and neuroprotective action of xenon was also revealed [15, 16]. Recent investigations have demonstrated the pro-adaptive effect of xenon [6, 12], however, the mechanisms of the effects are still far from the clarification. The effects of the simultaneous use inhalation of xenon and hyperoxic mixture containing oxygen, which itself induces oxidative stress are currently under investigated. The role of hyperoxia is especially actual in patients on prolonged mechanical lung ventilation because the inhaled mixture usually contains not less than 40% oxygen [17]. Increase of reactive oxygen species (ROS) provides not only intracellular redox-signalization [18], but also can lead to development of hypoxic and stress conditions. That is why search of methods increasing the human body resistance to damaging action of hyperoxia is very important. Therefore, it is reasonable to suppose that xenon may have a pro-adaptive value by preventing adverse effects of oxygen even during prolonged use. Currently there are only few articles devoted to clarification of the role of intracellular signalization in xenon action [8]. The aim of this study was to verify this supposition in experimental setting and define key events of redox-signalization responsible for these processes. This study was focused on evaluation of effects of adaptation to repeated action of xenon-oxygen mixture in rats compared to non-treated animals and rats receiving oxygen mixture with the same oxygen concentration.

Materials and Methods

Male Wistar rats 200–230 g weight were used in the study. The animals were kept in the standard conditions in the vivarium of Department of Fundamental Medicine of Moscow State University. Xenon inhalations were performed by means of xenon-oxygen gas mixture containing 50% xenon, 40% oxygen and 10% nitrogen during 13 days one hour per day ($13 \text{ Xe}/\text{O}_2$). Gaseous mixture was created with portable apparatus «AIN XIN – Aurora» (ATOM-MED CENTER) and was delivered in termal camera by closed circuit equipped with carbon dioxide absorbent. Gaseous mixture composition was controlled by gas analyzer for xenon and oxygen (GKM-03). In the comparative group inhalations were performed with the same content of oxygen in the mixture $\text{O}_2:\text{N}_2 = 40:60\%$ in the same regimen (13 O_2). On the 14th day we performed elevated cruciform labyrinth test (ECL) for evaluation of anxiety component of the behavior of animals and their locomotor, orient and exploratory activity. All the video data were evaluated using the program EthoVision. Immediately after performing the test all the animals were narcotized and organs were withdrawn.

Таблица. Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты в печени при многократном действии кислородной и ксенон-кислородной смесей

Table. Antioxidant protection enzymes activity changes in liver after repeated action of oxygen and xenon mixtures

Group	Cat	GR	SOD
Control	0,23	0,05	1,5
13 O ₂	0,27	0,11*	2,27*
13 Xe/O ₂	0,24	0,05	1,27

Примечание. Cat – каталаза, нмоль H₂O₂/мин/мг; GR – глутатионредуктаза, нмоль NADPH/мин/мг; SOD – супероксиддисмутазы, у. е.; 13O₂ – 13-кратные сеансы дыхания кислородной смесью с содержанием O₂ 40%; 13 Xe/O₂ – 13-кратные сеансы дыхания ксенон-кислородной смесью с содержанием O₂ – 40%, ксенона – 50%. * – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем (Mann-Whitney U Test). Group – группы; Control – контроль.

Note. Cat – catalase, nmol H₂O₂/min/mg; GR – glutathione reductase nmol NADPH/min/mg; SOD – superoxide dismutase, c. e.; 13 O₂ – 13 sessions of inhalation of oxygen mixture containing 40% O₂; 13 Xe/O₂ – 13 sessions of inhalation of xenon-oxygen mixture containing 40% O₂ and 50% xenon; * – significance of comparisons with control ($P < 0,05$; Mann-Whitney U-test).

помощью газоанализатора кислорода и ксенона ГКМ-03. В группе сравнения ингаляции проводили с тем же процентным содержанием кислорода в смеси O₂:N₂ = 40:60%, в том же режиме (13 O₂). На 14-й день эксперимента проводили тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) для выявления и оценки тревожного компонента в поведении животных, а также определения уровня двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, обрабатывая видеоматериалы по программе EthoVision. Сразу после окончания теста животных наркотизировали и проводили забор органов.

Интенсивность свободнорадикального окисления оценивали по скорости накопления продуктов перекисного окисления липидов при его индукции *in vitro* в системе 15 нмоль аскорбата + 10 нмоль FeSO₄ по принятой модификации [19], регистрируя тиобарбитурат (ТБК)-активные продукты по максимуму спектра поглощения. Активность ферментов антиоксидантной защиты определяли в линейной области: каталазы – по потреблению H₂O₂, 240 нм; глутатионредуктазы – НАДФН, 340 нм; супероксиддисмутазы – по степени ингибирования скорости образования супероксида в системе ксантин-ксантиоксидаза, в условных единицах, по образованию формазана из NBT, 560 нм. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0, согласно рекомендациям по проведению биомедицинской статистики [20]. Независимые выборки сравнивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни, результаты представляли в виде медианы.

Результаты и обсуждение

В контроле наблюдали увеличение массы тела к окончанию эксперимента на 19% от исходной, в то время как у животных, получавших курс из 13 ингаляций кислородной смесью (13 O₂) – на 9%. Применение 13 ингаляций ксенон-кислородной смесью (13 Xe/O₂) привело к достоверному, относительно контроля и группы 13 O₂ – ($p < 0,05$; Mann-Whitney U Test), приросту массы тела на 27%.

Многократное применение кислородной смеси – (13 O₂) приводит к повышению интенсивности свободнорадикального окисления в ткани печени (рис. 1) – через 45 мин после индукции окисления уровень накопления продуктов окисления достоверно возрастает более чем на 70%, что сопровождается значительной активацией ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы (таблица).

Добавка ксенона к ингаляционной смеси предупреждает эти процессы, в результате интенсивность свободнорадикальных процессов и активность фермен-

The intensity of free radical oxidation was assessed by the rate of accumulation of free radical oxidation products by induction *in vitro* in the system Fe²⁺ ascorbate according to the accepted modification [19] with registration of thiobarbituric acid active substances (TBARS) by maximum of uptake spectrum. Antioxidant protection enzymes activity were determined in the linear area: catalase – by H₂O₂ uptake, 240 nm; glutathione reductase – NADPH, 340 nm; superoxide dismutase – by inhibition of superoxide rate production in the system xantin-xantioxidase according to formazane production from NBT, 560 nm.

Data were entered into the statistical package STATISTICA 6.0 according to the recommendations on biomedical statistics [20]. In the case of non-dependent samples, the Mann-Whitney U-test was applied, the results were presented like mediana.

Results and Discussion

In the control group 19% increase of the animals' weight was observed at the end of the experiment. In the animals received the course of oxygen inhalations (13 O₂) we observed only 9% increase in body mass. Application of 13 xenon-oxygen inhalations (13 Xe/O₂) contributed to significant (27%) weight increase ($p < 0,05$; Mann-Whitney U-test).

Repeated application of oxygen mixture enhances the intensity of free radical oxidation in liver tissue (Fig. 1) – in 45 minutes after oxidation induction we observed significant (more than 70%) increase in level of accumulation of free radical oxidation products accompanied by significant activation of antioxidant protection enzymes (superoxide dismutase and glutathione reductase) (Table).

Xenon addition to the inhaling mixture prevents these processes and as a result the activity of free oxidation processes and antioxidant protection enzymes and results in no difference from the control group (Fig. 1, Table).

We also used the behavior test ECL for further evaluation of the difference between effects of oxygen and xenon-oxygen mixtures on the organism. General run of the animals (Fig. 2 a) after the course of inhaling oxygen mixture (13 O₂) increased 1.5 fold comparatively with the control group ($p < 0,05$), mean locomotor speed – increased 1.7 fold ($p < 0,05$) (Fig. 2b). This fact characterizes not only orient and exploratory activity increase but also the rise of anxiety level in the behavior of the animals.

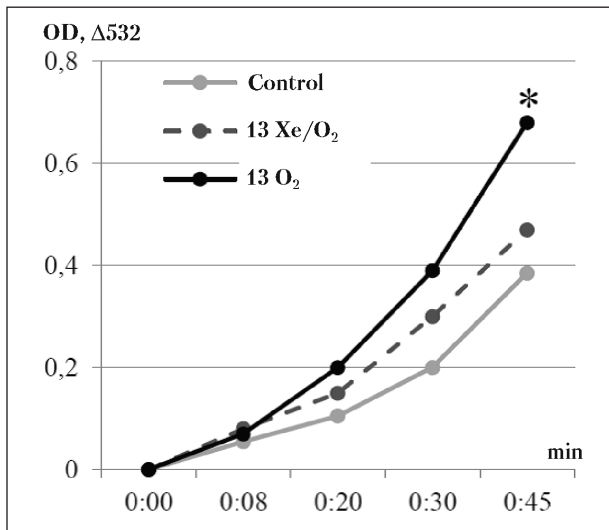


Рис. 1. Динамика накопления ТБК-активных продуктов свободнорадикального окисления при его индукции *in vitro* в печени.

Группы: Контроль; 13 O₂ – многократные сеансы дыхания кислородной смесью с 40%; 13 Xe/O₂ – многократные сеансы дыхания ксенон-кислородной смесью с содержанием кислорода 40%, ксенона – 50%. По оси ординат – OD, Δ532 – оптическая плотность при 560–532 нм, представлена медиана. * – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) от контроля (Mann-Whitney U-test).

Fig. 1. Dynamics of TBARS accumulation during its induction *in vitro* in liver.

Groups: Control, 13 O₂ – repeated sessions of 40% oxygen inhalations ; 13 Xe/O₂ – repeated sessions of 40% oxygen and 50% xenon mixture inhalations. Ordinate: ODΔ532 – variables of optic density by 532 nm, * – significance of comparisons with control ($P < 0.05$; Mann-Whitney U-test), represented in the figure by median.

тов антиоксидантной защиты достоверно не отличаются от контроля (рис. 1, таблица).

Для дальнейшего выявления разницы между действием кислородной и ксенон-кислородной смесей на организм в целом применили поведенческий тест в приподнятом крестообразном лабиринте. Общий пробег животных (рис. 2 а), получавших курс дыхания кислородной смесью (13 O₂), по сравнению с контролем достоверно увеличился в 1,5 раза ($p < 0,05$), средняя скорость движения – в 1,7 раза ($p < 0,05$) (рис. 2 б), что характеризует не только повышение ориентировочно-исследовательской активности, но и наличие компонента тревожности в поведении. Добавление ксенона к дыхательной смеси привело к достоверному уменьшению этих параметров до контрольного уровня и имело антистрессорную направленность (рис. 2).

Эти данные подтверждаются и изменениями других параметров. Происходит значительное достоверное увеличение времени, проведенного на открытых лучах и в центре лабиринта у группы 13 O₂ и достоверное возвращение к контрольным значениям после добавления ксенона (рис. 3 а, б). Многократное увеличение количества выходов на открытые лучи ПКЛ и времени, проведенного на открытых лучах в группе животных, получавших курс ингаляций кислородной смесью (в 3 и

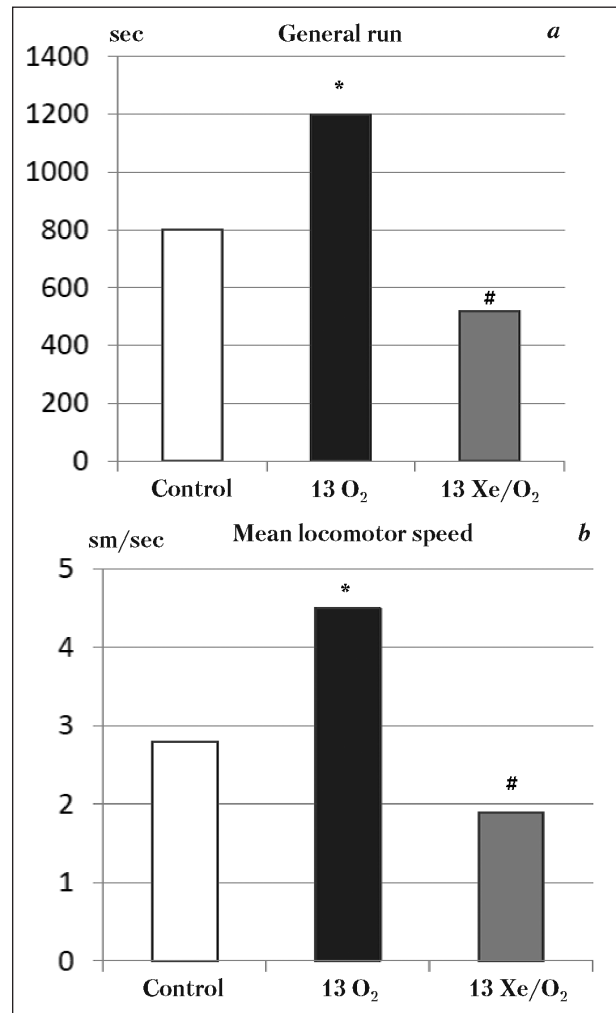


Рис. 2. Общий пробег животных (а); средняя скорость движения животных (б).

Обозначения групп – см. рис. 1; * – $p < 0,05$ от контроля; # – $p < 0,05$ от 13O₂.

Fig. 2. General run of the animals (а); mean locomotor speed of the animals (б).

The names of the groups – as in the Fig. 1; * – $P < 0.05$ compared with the control group, # – $P < 0.05$ compared with 13O₂ group.

Xenon addition to the inhaling mixture contributed to significant reduction of these variables to the level of the control group and thus possesses antistress effect (Fig. 2).

The obtained data are confirmed by the changes of the other parameters. Duration of the presence in the open sleeves and in the center of the labyrinth was significantly increased in the group 13 O₂ and significantly reduced to the control data after xenon addition (Fig. 3 а, б). Quantity of approaches into the open sleeves and duration of the presence in the open sleeves increased many times (3 and 3.5) in the group of the animals after the course of inhaling oxygen mixture. The results reflect enormous activation of orient and exploratory components of behavior motivated by psychoemotional instability but not evaluation of the environment, so the animals became anxious.

The same changes take place in the next group of parameters of behavior activity directly connected with the anxiety behavior level: quantity of sights (Fig. 3 с) and approach-

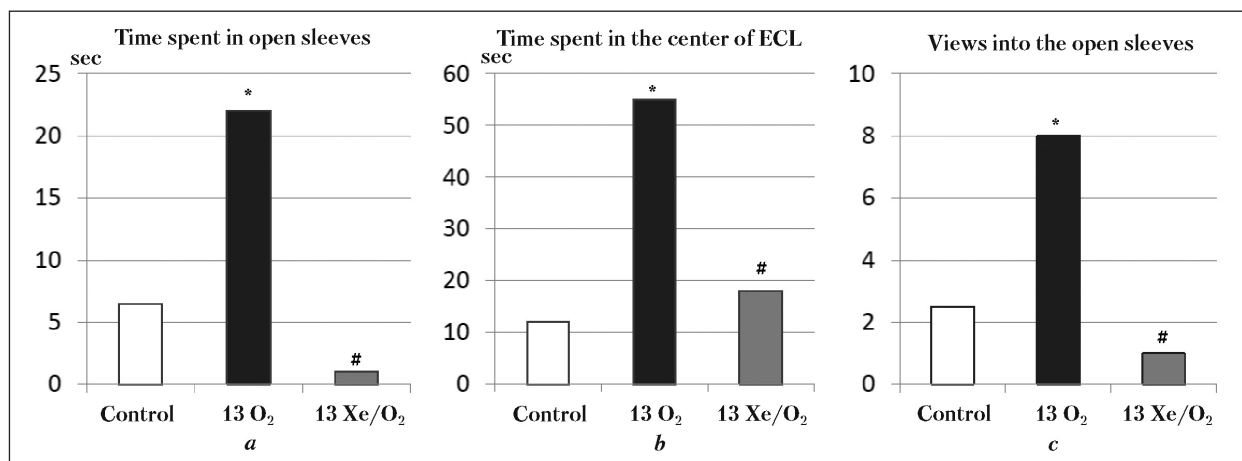


Рис. 3. Время нахождения животных в открытых лучах приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) (а); время нахождения животных в центре ПКЛ (b); взгляды на открытые лучи ПКЛ (с).

Обозначения групп – см. рис. 1; * – $p < 0,05$ от контроля; # – $p < 0,05$ от 13 O₂

Fig. 3. Duration of the presence of the animals in the open sleeves of elevated cruciform labyrinth (ECL) (a); duration of the presence of the animals in the center of ECL (b); sights into the open sleeves of ECL (c). The names of the groups – as in the Fig. 1; * – $P < 0.05$ compared with the control group, # – $P < 0.05$ compared with 13O₂ group.

3,5 раза), говорит о резкой активации уровня ориентировочно-исследовательского компонента поведения, мотивацией которого является не столько оценка окружающей среды, сколько психоэмоциональная нестабильность, свидетельствующая о наличии компоненты тревожности в поведении животных.

Аналогичные изменения происходят и в следующей группе параметров поведенческой активности, напрямую связанных с уровнем тревожности поведения: количестве взглядов (рис. 3 с) и выходов на открытые лучи. По сравнению с контролем в группе животных, получивших 13 сеансов дыхания кислородной смесью (13 O₂), количество взглядов и выходов достоверно больше ($p < 0,05$) в 3,2 и 3 раза. При этом в группе животных, получивших 13 сеансов дыхания ксенон-кислородной смесью (13Xe/O₂) по сравнению с контролем, количество выходов уменьшилось вдвое, а взглядов – восьмикратно, что говорит как о полной компенсации в ксенон-кислородной смеси стрессогенного действия кислорода, так и о наличии компоненты торможения, что следует учитывать при пролонгированных ингаляциях ксенон-кислородной смесью (рис. 2, 3 а и с). Кроме того, при многократном действии 40% O₂ достоверно ($p < 0,05$) уменьшено время неподвижности, а количество эпизодов движения возрастает, животные становятся более беспокойными, что подтверждает повышения уровня тревожности в этой группе. Добавка ксенона, несмотря на такое же содержание кислорода в ксенон-кислородной смеси даже при многократном ее использовании, полностью снимает компоненты стресса и тревожности, индуцированные кислородом.

Существенный интерес представляют индивидуальные значения выходов на открытые лучи (рис. 4). В контроле преобладают животные, которые выходят на открытые лучи 1–2 раза за время тестирования. После многократного дыхания кислородной смесью отмечается значительно более высокая активность животных –

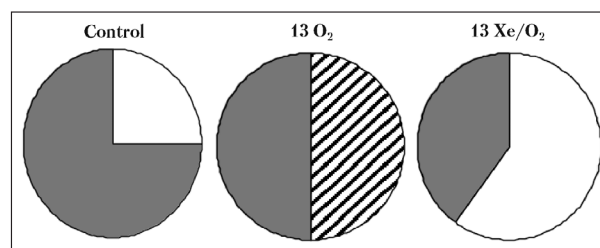


Рис. 4. Выходы на открытые лучи приподнятого крестообразного лабиринта ПКЛ, %.

Обозначения групп – см. рис. 1; белый – нет выходов; серый – выходов 1–2; полоска – выходов > 2.

Fig. 4. Approaches into the open sleeves of elevated cruciform labyrinth (ECL), %.

The names of the groups – as in the fig. 1; white – no approaches; grey – 1–2 approaches; stripes – > 2 approaches.

es into the open sleeves. The quantity of sights and approaches into the open sleeves was significantly much increased in the group of the animals after 13 sessions of inhaling oxygen mixture (13 O₂) in comparison with the control (3.2 and 3 times, $p < 0.05$). In the group of the animals after 13 sessions of inhaling xenon-oxygen mixture (13 Xe/O₂) the quantity of approaches reduced 2 times and the quantity of sights reduced 8 times. This fact reflects complete compensation of negative stress component of oxygen by xenon in xenon-oxygen mixture and presence of inhibition component. These findings should be taken in consideration in the case of prolonged inhalations of xenon-oxygen mixture (Fig. 2, 3 a and c). Besides the repeated action of 40% O₂ significantly decreased ($p < 0.05$) the time of immobility and the quantity of locomotor episodes were increased, i.e. the animals became more restless. This confirms the increase of the anxiety level in this group. Xenon addition completely eliminates the stress and anxiety induced by oxygen in spite of the same concentration of the oxygen in the xenon-oxygen mixture.

The interesting data were obtained when analyzing of individual values of approaches into the open sleeves (Fig. 4).

нет ни одного животного, которое не выходит на открытые лучи, появляются животные, количество выходов которых достигает четырех. При дыхании ксенон-кислородной смесью в адаптационном режиме преобладают животные, которые не выходят на открытые лучи, что свидетельствует о полной компенсации кислород-индуцированной стрессорной и тревожной компонент поведения.

Таким образом, многократное действие гипероксической смеси вызывает у животных активацию свободнорадикальных процессов в ткани печени, повышение компоненты тревожности поведения. Включение в состав газовой смеси наряду с той же концентрацией кислорода дополнительно ксенона в концентрации 50% нивелирует действие кислорода, при этом показатели поведенческой активности оказываются в пределах контрольных значений, достоверно повышается масса тела и нормализуется баланс про- и антиоксидантов в печени животных при многократном применении ксенон-кислородной смеси по сравнению с контролем или многократным действием 40% кислородной смеси. Полученные данные могут быть использованы для обоснования проверки этих эффектов в клинике с целью включения ксенона в газовые смеси при ИВЛ в ОРИТ и более широкого его применения в анестезиологии.

Литература

1. Козлов И.А. Ксенон при кардиохирургических операциях. Комплексный анализ. *Вестн. интенс. терапии.* 2007; 3: 45–53.
2. Дзыбинская Е.В., Степанова О.В., Козлов И.А. Ксенон как компонент анестезиологического пособия для ранней активизации больных после реваскуляризации миокарда. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (4): 38–45.
3. Буров Н.Е., Потанов В.Н. Ксенон в медицине: очерки по истории и применению медицинского ксенона. М.: Пульс; 2012: 640.
4. Буров Н.Е. Применение ксенона в медицине. Ксенон и инертные газы в медицине. Мат-лы 1-ой конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. 24 апреля 2008 г. М.; 2008: 10–29.
5. Буров Н.Е. Представления о механизме анестезиологических и лечебных свойств ксенона. *Анестезиология и реаниматология.* 2011; 2: 58–62. PMID: 21692221
6. Наумов С.А., Хлусов И.А. Адаптационные эффекты ксенона. *Интенсивная терапия.* 2007; 1: 10–16.
7. Chakkarapani E., Thoresen M., Liu X., Walloe L., Dingley J. Xenon offers stable haemodynamics independent of induced hypothermia after hypoxia – ishaemia in newborn pigs. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (2): 316–323. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2442-7>. PMID: 22160201
8. Weber N.C., Toma O., Wolter J.I., Obal D., Mülleneim J., Preckel B.B., Schlack W. The noble gas Xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 144 (1): 123–132. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706063>. PMID: 15644876
9. Кальманов А.С. Коррекция острых стрессовых расстройств у военнослужащих с помощью ингаляции субнаркологических доз ксенона. *Военно-мед. журнал.* 2008; 329 (7): 37.
10. 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. *Лечебная физкультура и спортивная медицина.* 2010; 6: 22–29.
11. Клименко Н.В., Запорожан В.В., Колесникова Г.А., Колесников Е.Ю. Применение медицинского ксенона «КсеМед» в наркологической практике. Ксенон и инертные газы в отечественной медицине. Мат-лы 2-ой конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. 22 апреля 2010 г. М.; 2010: 118–125.
12. Кальманов А.С., Бубеев Ю.А., Котровская Т.И. Применение специальных газовых смесей на основе медицинского ксенона марки

Most animals in the control group came into the open sleeves 1–2 times during the test. The activity of the animals was much higher after the repeated inhaling of oxygen mixture — there was no animals without approaches into the open sleeves, animals with four approaches appeared. Most animals after inhaling xenon-oxygen mixture in adaptive regimen did not enter into the open sleeves. This fact reflects the complete compensation of oxygen-induced stress and anxious component of behavior.

Conclusion

Repeated action of hyperoxic mixture enhances activation of free radical processes and increase of anxious component of behavior in animals. Addition of 50% concentration of xenon in gaseous mixture with the same concentration of oxygen eliminates the effects of oxygen and parameters of behavior activity return to the level of control group. It is associated with significant increase of body weight and normalization of pro- and antioxidant balance in liver of the animals after repeated application of xenon-oxygen mixture in comparison to the control or repeated action of 40% oxygen mixture. The obtained results may be used as a base for developing a clinical trials protocol with the aim of inclusion of xenon in gaseous mixtures for mechanical lung ventilation in ICU and more wide application in anesthesiology.

References

1. Kozlov I.A. Xenon pri kardiokhirurgicheskikh operatsiyakh. Kompleksnyi analiz. [Xenon during cardiac surgery. Comprehensive analysis]. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2007; 3: 45–53. [In Russ.]
2. Dzybinskaya E.V., Stepanova O.V., Kozlov I.A. Xenon kak komponent anesteziologicheskogo posobiya dlya rannei aktivizatsii bolnykh posle revaskulyarizatsii miokarda. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Xenon as component of anesthetic maintenance for early activation of patients after myocardial revascularization. *General Reanimatology.*] 2009; 5 (4): 38–45. [In Russ.]
3. Burov N.E., Potapov V.N. Xenon v meditsine: ocherki po istorii i primeniyu meditsinskogo ksenona. [Xenon in medicine: Essays on the history and use of medical xenon]. Moscow: Puls; 2012: 640. [In Russ.]
4. Burov N.E. Primenenie ksenona v meditsine. Ksenon i inertnye gazy v meditsine. Materialy 1-oi konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdenii MO RF. 24 aprelya 2008 g. [Use of xenon in medicine. Xenon and inert gases in medicine. Proceedings of the 1st Conference of Anesthesiologists/Resuscitation Specialists of the Healthcare Facilities of the Ministry of Defense of the Russian Federation. 24 April, 2008]. Moscow; 2008: 10–29. [In Russ.]
5. Burov N.E. Predstavleniya o mekhanizme anesteziologicheskikh i lechebnykh svoistv ksenona. [Concept of mechanisms of anesthetic and therapeutic properties of xenon]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2011; 2: 58–62. PMID: 21692221. [In Russ.]
6. Naumov S.A., Khlusov I.A. Adaptatsionnye efekty ksenona. [Adaptation effects of Xenon]. *Intensivnaya Terapiya.* 2007; 1: 10–16. [In Russ.]
7. Chakkarapani E., Thoresen M., Liu X., Walloe L., Dingley J. Xenon offers stable haemodynamics independent of induced hypothermia after hypoxia – ishaemia in newborn pigs. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (2): 316–323. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2442-7>. PMID: 22160201
8. Weber N.C., Toma O., Wolter J.I., Obal D., Mülleneim J., Preckel B.B., Schlack W. The noble gas Xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 144 (1): 123–132. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706063>. PMID: 15644876
9. Kalmanov A.S. Korrektsiya ostrykh stressovykh rasstroystv u voennosluzhashchikh s pomoshchyu ingalyatsii subnarkoticheskikh doz ksenona. [Correction of acute stress disorders with inhaled subnarcotic xenon doses in armed forces personnel]. *Voенно-Meditsinsky Zhurnal.* 2008; 329 (7): 37. [In Russ.]
10. Bukhtiyarov I.V., Kalmanov A.S., Kislyakov Yu.Yu., Nikiforov D.A.,

- «КсеМед» для коррекции функционального состояния операторов после 50-часовой депривации сна. Ксенон и инертные газы в отечественной медицине. Мат-лы 3-ей конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. 27 апреля 2012 г. М.; 2012: 71–75.
13. Курбангалiev P.I., Aveytseva T.Yu., Potapkin Yu.M. Опыт применения ксенонкислородной газовой смеси в лечении головной боли напряжения и панических атак. Ксенон и инертные газы в медицине. Мат-лы 3-ей конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. 27 апреля 2012 г. М.; 2012: 78–79.
 14. Молчанов И.В., Потиевская В.И., Пулина Н.Н., Шебзухова Е.Х. Лечение больных с острым коронарным синдромом ингаляциями ксенона. *Доктор.Ру*. 2012; 10 (78): 35 – 40.
 15. Ma D., Hossain M., Pettet G.K., Luo Y., Lim T., Akimov S., Sanders R.D., Franks N.P., Maze M. Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006; 26 (2): 199–208. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600184>. PMID: 16034370
 16. 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. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000198867.31134.ac>. PMID: 16373643
 17. Марочков А.В., Липницкий А.Л., Акулич Н.В. Влияние различных концентраций кислорода, применяемых во время многокомпонентной эндотрахеальной анестезии на структурно-функциональные параметры эритроцитов. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 11–16.
 18. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Роль свободнорадикальных процессов и редокс-сигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2005; 91 (6): 636–655. PMID: 16119444
 19. Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г., Заржецкий Ю.В., Волков А.В., Мороз В.В. Тканеспецифичность ответа системы про- и антиоксидантов после реанимации. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (3): 46–53.
 20. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: изд-во РАМН; 2000: 114.
- Поступила 07.11.2013**
11. Klimchenko N.V., Zaporozhan V.V., Kolesnikova G.A., Kolesnikov E.Yu. Primenenie meditsinskogo ksenona "KseMed" v narkologicheskoy praktike. Ksenon i inertnye gazy v otechestvennoy meditsine. Materialy 2-oi konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdenii MO RF 22 aprelya 2010 g. [Use of the medical xenon XeMed in narcological practice. Xenon and inert gases in Russian medicine. Proceedings of the 2nd Conference of Anesthesiologists/Resuscitation Specialists of the Healthcare Facilities of the Ministry of Defense of the Russian Federation. 22 April, 2010]. Moscow; 2010: 118–125. [In Russ.]
 12. Kalmanov A.S., Bubeyev Yu.A., Kotrovskaya T.I. Primenenie spetsialnykh gazovykh smesi na osnove meditsinskogo ksenona marki «KseMed» dlya ksenon i inertnye gazy v meditsine. Materialy 3-ei konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdenii MO RF 27 aprelya 2012 g. [Use of special gas mixtures based on the medical xenon XeMed to correct the functional state of operators after 50-hour sleep deprivation. Xenon and inert gases in medicine. Proceedings of the 3rd Conference of Anesthesiologists/Resuscitation Specialists of the Healthcare Facilities of the Ministry of Defense of the Russian Federation. 27 April, 2012]. Moscow; 2012: 71–75. [In Russ.]
 13. Kurbangaliev R.I., Aveytseva T.Yu., Potapkin Yu.M. Opyt primeneniya ksenonokislородnoi gazovoi smesi v lechenii golovnoi boli napryazheniya i panicheskikh atak. Ksenon i inertnye gazy v meditsine. Materialy 3-ei konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdenii MO RF 27 aprelya 2012 g. [Experience with xenon-oxygen gas mixture in the treatment of tension headache and panic attacks. Xenon and inert gases in medicine. Proceedings of the 3rd Conference of Anesthesiologists/Resuscitation Specialists of the Healthcare Facilities of the Ministry of Defense of the Russian Federation. 27 April, 2012]. Moscow; 2012: 78–79. [In Russ.]
 14. Molchanov I.V., Potievskaya V.I., Pulina N.N., Shebzukhova E.Kh. Lechenie bolnykh s ostrym koronarnym sindromom ingalyatsiyami ksenona. [Inhaled xenon treatment of patients with acute coronary syndrome]. *Doktor.Ru*. 2012; 10 (78): 35 – 40. [In Russ.]
 15. Ma D., Hossain M., Pettet G.K., Luo Y., Lim T., Akimov S., Sanders R.D., Franks N.P., Maze M. Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006; 26 (2): 199–208. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600184>. PMID: 16034370
 16. 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. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000198867.31134.ac>. PMID: 16373643
 17. Marochkov A.V., Lipnitsky A.L., Akulich N.V. Vliyanie razlichnykh kontsentratsii kisloroda, primenyaemykh vo vremya mnogokomponentnoi endotrakhealnoi anestezii na strukturno-funktsionalnye parametry eritrotsitov. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of different oxygen concentrations used during multicomponent endotracheal anesthesia on the structural and functional parameters of red blood cells. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (6): 11–16. [In Russ.]
 18. Sazonova T.G., Arkhipenko Yu.V. Rol svobodnoradikalnykh protsessov i redoks-signalizatsii v adaptatsii organizma k izmeneniyu urovnya kisloroda. [The role of free radical processes and redox-signalization in adaptation of the organism to changes in oxygen level]. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal Imeni I.M.Sechenova*. 2005; 91 (6): 636–655. PMID: 16119444. [In Russ.]
 19. Zhukova A.G., Sazonova T.G., Zarzhetskiy Yu.V., Volkov A.V., Moroz V.V. Tkanespetsifichnost otveta sistemy pro- i antioksidantov posle reanimatsii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Tissue specificity of a response of the pro- and antioxidative system after resuscitation. *General Reanimatology*]. 2005; 1 (3): 46–53. [In Russ.]
 20. Platonov A.E. Statisticheskiy analiz v meditsine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, kompyuternye metody. [Statistical analysis in medicine and biology: tasks, terminology, logics, computer-aided methods]. Moscow: izd-vo RAMN; 2000: 114. [In Russ.]
- Submitted 07.11.2013**