

Влияние ксенона на содержание ГСК-3 β , NF- κ B и Nrf2 в головном мозге крыс (экспериментальное исследование)

Е. Е. Беда, М. В. Габитов*, И. В. Редкин, И. А. Крюков, О. А. Гребенчиков

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: Е. Е. Беда, М. В. Габитов, И. В. Редкин, И. А. Крюков, О. А. Гребенчиков. Влияние ксенона на содержание ГСК-3 β , NF- κ B и Nrf2 в головном мозге крыс (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (3): 26–31. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-3-2563> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Михаил Валерьевич Габитов, gabitovmv@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния субанестетических концентраций ксенона на содержание ГСК-3 β , NF- κ B и Nrf2 в головном мозге интактных крыс.

Материалы и методы. Лабораторных животных разделили на группы: 1-я группа Контроль — ингаляция азот-кислородной смеси, $n=5$; 2-я группа Xe-70 — ингаляция ксенона в концентрации 70%, $n=5$; 3-я группа Xe-35 — ингаляция ксенона в концентрации 35%, $n=5$. После эвтаназии лабораторных крыс выполнили вестерн-блоттинг с последующим денситометрическим анализом тканей мозга на содержание фосфо-ГСК-3 β , NF- κ B и Nrf2.

Результаты. Ингаляция ксенон-кислородной смеси привела к статистически значимому увеличению фосфорилированной формы ГСК-3 β в группе Xe-70 (95% ДИ: 593723–1018826; $p=0,0001$; $r=0,72$) и Xe-35 (95% ДИ: 872807–458413; $p=0,0001$; $r=0,80$) по отношению к группе Контроль. Применение ксенона привело к значимому снижению количества NF- κ B в группе Xe-70 (95% ДИ: 205138–601617; $p=0,0005$; $r=0,95$) и Xe-35 (95% ДИ: 217700–608462; $p=0,0003$; $r=0,95$) по отношению к группе Контроль. Ингаляция ксенона привела к статистически значимому увеличению содержания белка Nrf2 в группе Xe-35 по отношению к группе Контроль (95% ДИ: 692532–260926; $p=0,0002$; $r=0,91$).

Заключение. Ксенон в субанестетических концентрациях значимо влияет на содержание ГСК-3 β , NF- κ B и Nrf2 в головном мозге интактных крыс.

Ключевые слова: ксенон; ГСК-3 β ; NF- κ B; Nrf2; головной мозг; крысы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Effects of Xenon on GSK-3 β , NF- κ B, and Nrf2 Levels in the Rat Brain: An Experimental Study

Evgeniy E. Beda, Mikhail V. Gabitov*, Ivan V. Redkin,
Ivan A. Kryukov, Oleg A. Grebenchikov

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Aim. To evaluate the impact of subanesthetic concentrations of xenon on the brain levels of GSK-3 β , NF- κ B, and Nrf2 in intact rats.

Materials and Methods. Male laboratory rats were randomly assigned to three groups ($N=5$ per group): the control group received inhalation of a nitrogen-oxygen gas mixture; the Xe-70 group received 70% xenon; and the Xe-35 group received 35% xenon. Following euthanasia, brain tissue samples were analyzed using Western blotting and densitometric quantification to assess levels of phosphorylated GSK-3 β , NF- κ B, and Nrf2.

Results. Inhalation of xenon-oxygen mixtures led to a statistically significant increase in phosphorylated GSK-3 β levels in both the Xe-70 group (95% CI: 593,723–1,018,826; $P=0.0001$; $R=0.72$) and the Xe-35 group (95% CI: 872,807–458,413; $P=0.0001$; $R=0.80$), compared with controls. Xenon exposure also resulted in a significant reduction in NF- κ B levels in the Xe-70 (95% CI: 205,138–601,617; $P=0.0005$; $R=0.95$) and Xe-35 (95% CI: 217,700–608,462; $P=0.0003$; $R=0.95$) groups. Furthermore, Nrf2 protein expression was significantly elevated in the Xe-35 group compared to controls (95% CI: 692,532–260,926; $P=0.0002$; $R=0.91$).

Conclusion. Subanesthetic xenon concentrations exert a significant modulatory effect on GSK-3 β , NF- κ B, and Nrf2 expression in the brain tissue of intact rats.

Keywords: xenon; GSK-3 β ; NF- κ B; Nrf2; brain; rats

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах/Information about the authors:Евгений Евгеньевич Беда/Evgeniy E. Beda: <https://orcid.org/0009-0008-4637-7598>Михаил Валерьевич Габитов/Mikhail V. Gabitov: <https://orcid.org/0009-0005-9615-6118>Иван Валерьевич Редкин/Ivan V. Redkin: <https://orcid.org/0000-0001-7008-2038>Иван Александрович Крюков/Ivan A. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0003-3121-2981>Олег Александрович Гребенчиков/Oleg A. Grebenchikov: <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>Read the full-text English version at www.reanimatology.com**Введение**

Комплекс биохимических реакций, с помощью которых клетки воспринимают, передают и интерпретируют сигналы, обеспечивает координацию важнейших процессов жизнедеятельности, таких как рост, дифференцировка, метаболизм и апоптоз. Сигнальные пути, как правило, формируются в виде каскадов: на каждом последующем уровне количество молекул белков, задействованных в передаче сигнала, увеличивается по мере удаления от исходного стимула. К основным компонентам таких структур относятся: рецепторы, связывающие молекулы (гормоны, цитокины и нейромедиаторы); киназы и адаптерные белки, передающие сигнал внутри клетки; эффекторные молекулы, которые запускают конечный ответ (активация генов, изменение метаболизма). Наиболее изучены следующие пути: PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK, Wnt, JAK-STAT, Hedgehog, Fas [1–5].

GSK3 — гликогенсинтаза-киназа 3 (glycogen synthase kinase 3) участвует в передаче сигналов через многие каскады, указанные выше. Две изоформы GSK3 (GSK3 α и GSK3 β), имеют 85% общую гомологию аминокислотной последовательности и демонстрируют высокую идентичность в доменах киназы. В отличие от большинства киназ, GSK3 имеет устойчивую активность киназы и инактивируется фосфорилированием серина (Ser21 и Ser9). GSK-3 β играет ключевую роль в регуляции клеточного метаболизма, пролиферации клеток, апоптоза и синаптической пластичности [6].

Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) — представитель семейства факторов транскрипции, являющийся главным регулятором антиоксидантного ответа. Он состоит из 605 аминокислот и включает семь функциональных доменов, обозначаемых как Neh1–Neh7. Nrf2 контролирует экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные и цитопротекторные белки (например, глутатион-S-трансфераза, гемоксигеназа-1), что позволяет клеткам противостоять окислительному стрессу и воспалению [7, 8].

NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) — один из универсальных факторов транскрипции, регулирующий воспалительный ответ клетки. Комплекс NF- κ B состоит из белков NFKB1, NFKB2, REL, RELB и RELB. Он контролирует экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β) и хемокинов, а также регулирует врожденные

и адаптивные функции, являясь ключевым медиатором иммунного ответа [9].

В последние годы проведение общей анестезии на основе ксенона при хирургических вмешательствах носит спорадический характер. Несмотря на пониженный спрос использования препарата для анестезии, наблюдается рост исследований, направленных на поиск и изучение его терапевтических свойств [10–15]. В первую очередь, это обусловлено тем, что применение ксенона в концентрациях, не вызывающих анестезию, т. е. субанестетических, потенциально снижает риск критических инцидентов (нарушение сознания, угнетение дыхания и др.), а также уменьшает расход дорогостоящего анестетика, при этом сохраняя его фармакологическую активность. Известно, что минимальная альвеолярная концентрация (МАК) ксенона у человека, по разным данным, составляет 63,1 и 71% [16, 17]. Интересно, что у лабораторных животных, МАК ксенона отличается в несколько раз: у мышей это 95%, а у крыс — 161% [18].

По данным многочисленных исследований, применение ксенона в субанестетических концентрациях вызывает органопротекторные эффекты. При этом, заслуживают внимания несколько молекулярных мишеней ксенона, представляющих интерес с точки зрения фармакодинамического взаимодействия. Ксенон способен ингибировать NMDA-рецепторы, активировать АТФ-чувствительные и двупоровые калиевые каналы TREK-1 и TASK-3, оказывая нейротекторный эффект; активировать сигнальные пути MAPK, PI3K/Akt, вызывая кардиопротекторный эффект; увеличивать экспрессию протеинкиназы B и HIF-1 α , приводя к ренопротекторному эффекту [19–26].

GSK-3 β , Nrf2 и NF- κ B — ключевые регуляторы клеточных процессов, в том числе и в головном мозге, играющие важную роль в поддержании гомеостаза, защите от стресса и регуляции воспаления. Их взаимодействие и баланс критически важны для нормального функционирования церебральных структур, а нарушение их активности связано с развитием нейродегенеративных и других патологических процессов.

Цель исследования — изучение влияния субанестетических концентраций ксенона на содержание GSK-3 β , NF- κ B и Nrf2 в головном мозге интактных крыс.

Материал и методы

Исследование выполнили на 15 крысах-самцах линии Wistar весом 250–350 г. Все экспериментальные работы провели в строгом соответствии с национальными и международными стандартами (рекомендации Коллегии Европейской экономической комиссии №33 от 14.11.2023; Директива Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях 2010/63/EU; руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными, а также правила оборудования помещений и организации процедур, ГОСТ 33215-2014). Крыс содержали в вентилируемых клетках при температуре 18–22°C, влажности 30–70%, суточном ритме — 09.00–21.00. Всем животным предоставляли гранулированный полнорационный комбикорм, воду подавали в неограниченном количестве через поилки, предварительно очищенную. Накануне эксперимента крысы не получали стандартное питание, но имели доступ к воде. Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом ФНКИЦ РР № 3/23/2 от 11.10.2023.

Лабораторных животных разделили на 3 группы: группа 1 ($n=5$) — контрольная группа с ингаляцией азот-кислородной смесью (азот 70%, кислород 30%) в течение 60 мин (группа Контроль);

группа 2 ($n=5$) — группа с ингаляцией ксенон-кислородной смесью (ксенон 70%, кислород 30%) в течение 60 мин (группа Хе-70);

группа 3 ($n=5$) — группа с ингаляцией ксенон-кислородной смесью (ксенон 35%, кислород 30%, азот 35%) в течение 60 мин (группа Хе-35).

Через 24 ч после завершения экспериментальной части работы выполнили эвтаназию лабораторных животных методом передозировки анестетика. Определение концентрации белка в мозговой ткани и вестерн-блоттинг провели по методу, описанному ранее О. А. Гребенчиковым и соавт. [27]. Для денситометрического анализа использовали программу ImageJ Software (National Institutes of Health, США), находящуюся в открытом доступе. Содержание ГСК-3 β , NF- κ B и Nrf2 выражали в условных единицах хемилюминесценции (у. е. хл.).

Данные обрабатывали статистически с использованием программы GraphPad Prism (GraphPad Software, Version 10.4.2, США). Нормальность распределения признака в выборках оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представили в виде Me [$Q1$;

$Q3$], где Me — медианное значение, $Q1$ — первый квартиль (25-й процентиль) и $Q3$ — третий квартиль (75-й процентиль). Для анализа данных, характеризующихся нарушением нормальности распределения хотя бы в одной из сравниваемых групп, применяли следующие методы: при парных сравнениях использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни с коррекцией Бонферрони для множественных сравнений; для сравнения трех групп применяли критерий Краскела–Уолиса как основной метод анализа. При попарных сравнениях использовали пост-хок анализ с тестом Данна и коррекцией Бонферрони. Для оценки величины эффекта рассчитывали отношение медиан с 95% доверительными интервалами методом непараметрического бутстрепа. Во всех данных принимали двусторонний уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Ингаляция ксенон-кислородной смеси привела к статистически значимому увеличению фосфорилированной формы ГСК-3 β в группе Хе-70 (95% ДИ: 593723–1018826; $p=0,0001$; $r=0,72$) и Хе-35 (95% ДИ: 872807–458413; $p=0,0001$; $r=0,80$) по отношению к группе Контроль (табл., рис. а, б) (r (effect size): 0,5–0,7 — крупный эффект, $>0,7$ — очень крупный эффект).

Полученные результаты не продемонстрировали статистически значимых различий между группами, получавшими ксенон-кислородные смеси различной концентрации (70 и 35% Хе). При сравнении содержания фосфо-ГСК-3 β между группами отметили более высокое значение показателя в группе Хе-70, однако, данные различия оказались незначимы (Хе-70 1485347 [1283380–1711439] против Хе-35 1406472 [1165272–1573930], $p=0,075$). Содержание NF- κ B между группами также не различалось (Хе-70 731687 [555120–912777] против Хе-35 745535 [531662–880721], $p=0,069$). При анализе Nrf2 в разных группах статистически значимых различий также не выявили ($p=0,089$).

По данным денситометрического анализа Вестерн-блотов установили, что ингаляция ксенон-кислородной смеси привела к статистически значимому снижению количества NF- κ B в группе Хе-70 (95% ДИ: 205138–601617; $p=0,0005$; $r=0,95$) и Хе-35 (95% ДИ: 217700–608462; $p=0,0003$;

Таблица. Содержание исследуемых показателей в ткани мозга крыс при ингаляции ксенон-кислородной смеси.

Показатели	Значение показателя в группах, у. е. хл.		
	Контроль	Хе-70	Хе-35
фосфо-ГСК-3 β	739898 [517983–868427]	1485347 [1283380–1711439]	1406472 [1165272–1573930]
p^*		0,0001	0,0001
NF- κ B	1157280 [871386–1294758]	731687 [555120–912777]	745535 [531662–880721]
p^*		0,0005	0,0003
Nrf2	1111432 [867718–1241235]	1306910 [220388–1800363]	1550695 [1289715–1785378]
p^*		0,087	0,0002

Примечание. Данные представили по результатам денситометрического анализа Вестерн-блотов; у. е. хл. — условные единицы хемилюминесценции; * — по сравнению с группой Контроль.

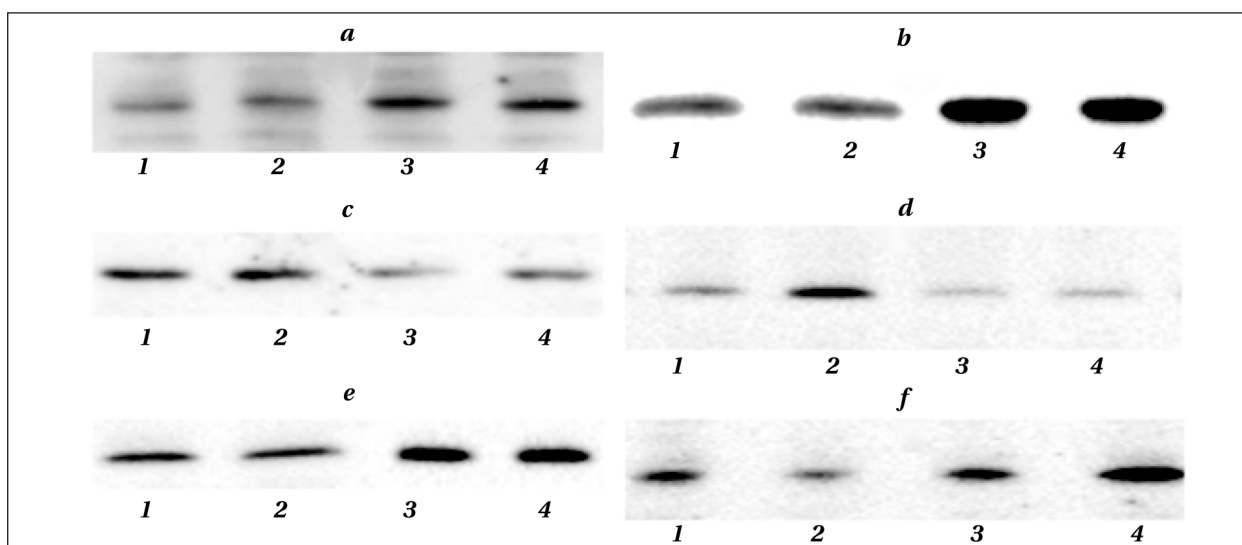


Рис. Вестерн-блоттинг: содержание фосфо-ГСК-3β, NF-κB и Nrf2 в исследуемых группах.

Примечание. *a, b* — фосфо-ГСК-3β; *c, d* — NF-κB; *e, f* — Nrf2; 1, 2 — образцы группы Контроль; 3, 4 — образцы экспериментальных групп.

$r=0,95$) по отношению к группе Контроль (табл., рис. *c, d*).

Ингаляция ксенон-кислородной смеси в группе Хе-70 привела к статистически незначимому увеличению содержания белка Nrf2, а в группе Хе-35 к статистически значимому его увеличению по отношению к группе Контроль (95% ДИ: 692532–260926; $p=0,0002$; $r=0,91$) (табл., рис. *e, f*).

Обсуждение

Определение модуляции ключевых сигнальных путей является перспективной стратегией в изучении препаратов, потенциально обладающих противовоспалительными, антиапоптотическими и цитопротекторными свойствами. Сегодня известно, что активная форма ГСК-3β способствует открытию митохондриальной поры, приводя к нарушению мембранного потенциала, активации каспаз, повреждению нейронов и апоптозу. Напротив, инактивация ГСК-3β через фосфорилирование связана с защитными механизмами, такими как снижение гибели клеток, усиление их выживаемости и уменьшение воспаления. Существует множество регуляторов вышестоящих функций ГСК-3β в ответ на различные сигналы: Wnt, фосфоинозитид 3-киназа (PI3K, Phosphoinositide 3-kinase) / Протеинкиназа B (AKT), ERK (extracellular-signal-regulated kinase) и p38 митоген-активированная киназа (MAPK, mitogen activated kinase). Таким образом, фармакологическое ингибирование ГСК-3β может представлять собой перспективный терапевтический путь в лечении как острых заболеваний ЦНС, так и хронических нейродегенеративных расстройств [28].

Применение ксенона в субанестетических концентрациях (35 и 70%) значительно увеличило содержание фосфорилированной формы ГСК-3β в головном мозге intactных крыс. Данный феномен свидетельствует о способности ксенона инактивировать этот фермент и, таким образом, моделировать цитопротекторный потенциал. В исследовании А. В. Ершова и соавт. [29] были получены сопоставимые данные — применение ксенон-кислородной смеси в субанестетической концентрации приводило к повышению фосфо-GSK-3β при моделировании ишемического инсульта.

По данным недавних исследований было показано, что фосфорилирование ГСК-3β приводит к повышенной экспрессии Nrf2 [30, 31]. По данным вестерн-блоттинга в нашем исследовании, ингаляция ксенона в концентрации 35% привела к значимому увеличению содержания Nrf2 в мозге лабораторных животных. Эти данные указывают на фармакологическую эффективность субанестетической концентрации ксенона при воздействии на сигнальный путь GSK-3β/Nrf2, способствующий защите клеток от окислительного стресса.

Сигнальный каскад с участием NF-κB регулирует экспрессию провоспалительных генов. Канонический путь NF-κB активируется IL-1R, семейством TNFR и toll-подобными рецепторами, а неканонический — субъединицами семейства TNF, включая лиганд CD40, В-клеточный активирующий фактор (TNFSF13B) и лимфотоксин. Подавление NF-κB уменьшает воспалительные реакции, снижает апоптоз, что крайне важно при аутоиммунных заболеваниях [32]. В исследовании S. R. Yang и соавт. [33] было показано, что применение ксенон-кислородной смеси (ксе-

нон 70%, кислород 30%) подавляло активацию NF-κB/NLRP3 инфламмосомы при моделировании острого волчаночного нефрита у мышей.

В исследованиях *in vitro* было показано, что ксенон модулирует сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, способствуя активации HIF-1α и подавлению NF-κB-зависимых провоспалительных и апоптотических сигналов. Это приводило к снижению апоптоза, за счет увеличения уровня Bcl-2 и ингибирования HMGB-1, а также к подавлению воспаления через модуляцию NF-κB-зависимых процессов [34]. Наше исследование показало, что ингаляция ксенон-кислородной смеси в концентрациях 35 и 70% значимо снижало содержание NF-κB в головном мозге лабораторных животных. Это позволяет предположить, что применение ксенона в субанестетических концентрациях демонстрирует противовоспалительные и антиапоптотические свойства препарата *in vivo*.

В завершении хотелось бы отметить, что полученные результаты не продемонстрировали статистически значимых различий по ГСК-3β,

NF-κB и Nrf2 между группами Xe-35 и Xe-70. По всей видимости, это свидетельствует или о малой выборке, или о нелинейной дозозависимости изучаемых показателей в диапазоне исследуемых концентраций и временных рамках применения ксенона.

Заключение

В результате исследования установили, что применение ксенона в субанестетических концентрациях вызывает значимое изменение содержания ГСК-3β, NF-κB и Nrf2 в головном мозге интактных крыс.

Активация Nrf2 и подавление GSK-3β/NF-κB под действием ксенона в субанестетических концентрациях могут улучшить исходы церебральных заболеваний за счет уменьшения воспаления и снижения гибели нейронов.

Все вышеизложенное подтверждает цитопротекторный эффект ксенона, но требует дальнейшего изучения его терапевтических свойств в более масштабных исследованиях с расширенным дизайном.

Литература

- Mousavikia S. N., Darvish L., Firouzjaei A. A., Toossi M. T. B., Azimian H. J. PI3K/AKT/mTOR targeting in colorectal cancer radiotherapy: a systematic review. *Gastrointest Cancer*. 2025; 56 (1): 52. DOI: 10.1007/s12029-024-01160-1. PMID: 39849185.
- Park J. I. MAPK-ERK pathway. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (11): 9666. DOI: 10.3390/ijms24119666. PMID: 37298618.
- Iluta S., Nistor M., Buruiana S., Dima D. Wnt signaling pathway in tumor biology. *Genes (Basel)*. 2024; 15 (12): 1597. DOI: 10.3390/genes15121597. PMID: 39766864.
- Hu Q., Bian Q., Rong D., Wang L., Song J., Huang H. S., Zeng J., et al. JAK/STAT pathway: extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023; 11: 1110765. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1110765. eCollection 2023. PMID: 36911202.
- Острова И. В., Гребенчиков О. А., Голубева Н. В. Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (3): 73–82. Ostrova I. V., Grebenchikov O. A., Golubeva N. V. Neuroprotective effect of lithium chloride in rat model of cardiac arrest. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (3): 73–82. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-73-82.
- Zhang J., Yang S. G., Zhou F. Q. Glycogen synthase kinase 3 signaling in neural regeneration *in vivo*. *J Mol Cell Biol*. 2024; 15 (12): mjad075. DOI: 10.1093/jmcb/mjad075. PMID: 38059848.
- Saha S., Buttar B., Panieri E., Profumo E., Saso L. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules*. 2020; 25 (22): 5474. DOI: 10.3390/molecules25225474. PMID: 33238435.
- Шиловский Г. А., Сорокина Е. В., Орловский И. В. Транскрипционный фактор NRF2 — мишень активирующих антиоксидантную систему клетки препаратов: перспективы применения при возрастных заболеваниях. *Клиническая геронтология*. 2021; 27 (11–12): 57–62. Shilovskiy G. A., Sorokina E. V., Orlovskiy I. V. Transcription factor NRF2 — a target of potential antioxidant drugs: prospects in treatment of age-related diseases. *Clinical Gerontology = Klinicheskaya Gerontologiya*. 2021; 27 (11–12): 57–62. (in Russ.). DOI: 10.26347/1607-2499202111-12057-062.
- Barnabei L., Laplantine E., Mbongo W., Rieux-Laucat F., Weil R. NF-κB: at the borders of autoimmunity and inflammation. *Front Immunol*. 2021; 12: 716469. DOI: 10.3389/fimmu.2021.716469. PMID: 34434197
- Боева Е. А., Гребенчиков О. А. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 44–59. Boeva E. A., Grebenchikov O. A. Organoprotective properties of argon (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 44–59. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-44-59.
- Kaufman M. J., Meloni E. G. Xenon gas as a potential treatment for opioid use disorder, alcohol use disorder, and related disorders. *Med Gas Res*. 2025; 15 (2): 234–253. DOI: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-24-00063. PMID: 39812023.
- Antonova V. V., Silachev D. N., Plotnikov E. Y., Pevzner I. B., Yakupova E. I., Pisarev M. V., Boeva E. A., et al. Neuroprotective effects of krypton inhalation on photothrombotic ischemic stroke. *Biomedicines*. 2024; 12 (3): 635. DOI: 10.3390/biomedicines12030635. PMID: 38540249.
- Гребенчиков О. А., Молчанов И. В., Шпичко А. И., Евсеев А. К., Шабанов А. К., Хусаинов Ш. Ж., Петриков С. С. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований. *Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020; 9 (1): 85–95. Grebenchikov O. A., Molchanov I. V., Shpichko A. I., Evseev A. K., Shabanov A. K., Khusainov S. Z., Petrikov S. S. Neuroprotective properties of xenon according to experimental studies. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» = Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2020; 9 (1): 85–95. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95.
- Бёда Е. Е., Габитов М. В., Гребенчиков О. А. Влияние ксенона в различных концентрациях на объем поражения головного мозга и выраженность неврологических нарушений у крыс при моделировании открытой черепно-мозговой травмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68 (1): 26–36. Beda E. E., Gabitov M. V., Grebenchikov O. A. The effect of xenon in various concentrations on the volume of brain damage and severity of neurological disorders in rat model of open traumatic brain injury. *Pathological Physiology and Experimental Therapy = Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2024; 68 (1): 26–36. (in Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.26-36.
- Шпичко А. И., Гребенчиков О. А., Молчанов И. В., Шабанов А. К., Шпичко Н. П., Каданцева К. К. Кардиопротективные свойства ксенона. *Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020; 9 (2): 266–271. Shpichko A. I., Grebenchikov O. A., Molchanov I. V., Shabanov A. K., Shpichko N. P., Kadanseva K. K. Cardioprotective properties of xenon. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» = Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2020; 9 (2): 266–271. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-266-107.
- Nakata Y., Goto T., Ishiguro Y., Terui K., Kawakami H., Santo M., Niimi Y., et al. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *J Am Soc Anesthesiol*. 2001; 94 (4):

- 611–614. DOI: 10.1097/00000542-200104000-00014. PMID: 11379681.
17. Cullen S. C., Eger E. D. II, Cullen B. F., Gregory P. Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology*. 1969; 31: 305–30. DOI: 10.1097/00000542-196910000-00003. PMID: 5811596.
18. Koblin D. D., Fang Z., Eger E. I., Laster M. J., Gong D., Ionescu P., Halsey M. J., et al. Minimum alveolar concentrations of noble gases, nitrogen, and sulfur hexafluoride in rats: helium and neon as nonimmobilizers (nonanesthetics). *Anesth Analg*. 1998; 87 (2): 419–424. DOI: 10.1213/00000539-199808000-00035. PMID: 9706943.
19. Политов М. Е., Подпругина С. В., Золотова Е. Н., Ногтев П. В., Азакина Ю. С., Жукова С. Г., Яворовский А. Г. Клиническое применение ксенона в субанестетических концентрациях (обзор). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 55–67. Politov M. E., Podprugina S. V., Zolotova E. N., Nogtev P. V., Agakina Yu. S., Zhukova S. G., Yavorovsky A. G. Clinical application of xenon in subanesthetic concentrations (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2025; 21 (2): 55–67. (in Russ&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2025-2-2554.
20. Veldeman M., Coburn M., Rossaint R., Clusmann H., Nolte K., Kremer B., Höllig A. Xenon reduces neuronal hippocampal damage and alters the pattern of microglial activation after experimental subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled animal trial. *Front Neurol*. 2017; 8: 511. DOI: 10.3389/fneur.2017.00511. PMID: 29021779.
21. Amer A. R., Oorschot D. E. Xenon combined with hypothermia in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a noble gas, a noble mission. *Pediatr Neurol*. 2018; 84: 5–10. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.009. PMID: 29887039.
22. Campos-Pires R., Onggradito H., Ujvari E., Karimi S., Valeo F., Aldhoun J., Edge C. J., et al. Xenon treatment after severe traumatic brain injury improves locomotor outcome, reduces acute neuronal loss and enhances early beneficial neuroinflammation: a randomized, blinded, controlled animal study. *Crit Care*. 2020; 24: 667. DOI: 10.1186/s13054-020-03373-9. PMID: 33246487.
23. Hollmén C., Parkkola R., Vorobyev V., Saunavaara J., Laitio R., Arola O., Hynninen M., et al. Neuroprotective effects of inhaled xenon gas on brain structural gray matter changes after out-of-hospital cardiac arrest evaluated by morphometric analysis: a sub-study of the randomized xe-hypotheca trial. *Neurocrit Care*. 2025; 42 (1): 131–141. DOI: 10.1007/s12028-024-02053-8. PMID: 38982000.
24. Brandao W., Jain N., Yin Z., Kleemann K. L., Carpenter M., Bao X., Serrano J. R., et al. Inhaled xenon modulates microglia and ameliorates disease in mouse models of amyloidosis and tauopathy. *Sci Transl. Med*. 2025; 17 (781): eadk3690. DOI: 10.1126/scitranslmed.adk3690. PMID: 39813317.
25. Filev A. D., Silachev D. N., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Babkina A. S., Grebenchikov O. A., Pisarev V. M. Effect of xenon treatment on gene expression in brain tissue after traumatic brain injury in rats. *Brain Sci*. 2021; 11 (7): 889. DOI: 10.3390/brainsci11070889. PMID: 34356124.
26. Кабиольский И. А., Симоненко С. Д., Сарычева Н. Ю., Дубынин В. А. Терапевтические эффекты инертных газов. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2024; 110 (10): 1582–1601. *Kabiolsky I. A., Simonenko S. D., Sarycheva N. Yu., Dubynin V. A. Therapeutic effects of inert gases. I. M. Sechenov Russian Journal of Physiology = Ross. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova*. 2024; 110 (10): 1582–1601. (in Russ.). DOI: 10.31857/S0869813924100033.
27. Гребенчиков О. А., Аврущенко М. Ш., Борисов К. Ю., Ильин Ю. В., Лихванцев В. В. Нейропротекторные эффекты севофлурана на модели тотальной ишемии-реперфузии. *Клиническая патофизиология*. 2014; 2: 57–62. Grebenchikov O. A., Avrushchenko M. Sh., Borisov K. Yu., Ilyin Yu. V., Likhvantsev V. V. Neuroprotective effects of sevoflurane on a total ischemia-reperfusion model. *Clinical Pathophysiology / Klinicheskaya Patofiziologiya*. (in Russ.). 2014; 2: 57–62.
28. Ruiz S. A., Rippin I., Eldar-Finkelman H. Prospects in GSK-3 signaling: from cellular regulation to disease therapy. *Cells*. 2022; 11 (10): 1618. DOI: 10.3390/cells11101618. PMID: 35626655.
29. Еришов А. В., Крюков И. А., Антонова В. В., Баева А. А. Влияние ксенона на активность гликоген-синтазы киназы-3β в перифокальной зоне ишемического инсульта (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 60–67. Ershov A. V., Krukov I. A., Antonova V. V., Baeva A. A. The effect of xenon on the activity of glycogen synthase kinase-3b in the perifocal zone of ischemic cerebral infarction (experimental study). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (2): 60–67. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2274.
30. Li Y., Chu L., Liu C., Zha Z., Shu Y. Protective effect of GSK-3β/Nrf2 mediated by dimethyl fumarate in middle cerebral artery embolization reperfusion rat model. *Curr Neurovasc Res*. 2021; 18 (4): 456–464. DOI: 10.2174/1567202618666211109105024. PMID: 34751118.
31. Niu Q., Sun W., Chen Q., Long Y., Cao W., Wen S., Li A., et al. Protective effects of ischemic postconditioning on livers in rats with limb ischemia-reperfusion via glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3β)/fyn/nuclear receptor-erythroid-2-related factor (Nrf2) pathway. *Med Sci Monit*. 2020; 26. DOI: 10.12659/MSM.923049. PMID: 32686659.
32. Yu H., Lin L., Zhang Z., Zhang H., Hu H. Targeting NF-kappaB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5 (1): 209. DOI: 10.1038/s41392-020-00312-6. PMID: 32958760.
33. Yang S. R., Hua K. F., Chu L. J., Hwu Y. K., Yang S. M., Wu C. Y., Lin T. J., et al. Xenon blunts NF-kappaB/NLRP3 inflammasome activation and improves acute onset of accelerated and severe lupus nephritis in mice. *Kidney Int*. 2020; 98 (2): 378–390. DOI: 10.1016/j.kint.2020.02.033. PMID: 32622527.
34. Zhao H., Huang H., Ologunde R., Lloyd D. G., Watts H., Vizcaychipi M. P., Lian Q., et al. Xenon treatment protects against remote lung injury after kidney transplantation in rats. *Anesthesiology*. 2015; 122: 1312–26. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000664. PMID: 25856291.

Поступила 14.03.2025

Принята 06.06.2025