

<https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-2-101-115>

УДК 616.12-089

© Агафонов Е.Г., Золотарева Л.С., Зыбин Д.И., Попов М.А., Мамешова Л.Ж., Рыбаков Д.А., Донцов В.В., Пронина В.П., Масленников Р.А., Марченко Л.Ю., Сигалева Е.Э., Шумаков Д.В., 2024

Обзор/Review



ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СМЕСЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ КИСЛОРОД И АРГОН, В ЦЕЛЯХ КАРДИОПРОТЕКЦИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ИБС

Е.Г. АГАФОНОВ¹, Л.С. ЗОЛОТАРЕВА, Д.И. ЗЫБИН, М.А. ПОПОВ, Л.Ж. МАМЕШОВА, Д.А. РЫБАКОВ, В.В. ДОНЦОВ¹, В.П. ПРОНИНА¹, Р.А. МАСЛЕННИКОВ¹, Л.Ю. МАРЧЕНКО⁴, Е.Э. СИГАЛЕВА⁴, Д.В. ШУМАКОВ¹

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, Россия

²НИИ Клинической хирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». 119991, Москва, Россия

⁴Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем РАН. 123007, Москва, Россия

Резюме

Введение. Использование инертных газов в качестве органопротективных агентов является новой методикой в различных областях медицины. Данный способ может эффективно применяться для защиты миокарда, которая может быть широко внедрена в клиническую практику, включая кардиохирургию. Смеси кислорода и аргона в различных концентрациях вводятся ингаляционно. Среди остальных газов аргон выделяется своей низкой стоимостью, доступностью, отсутствием наркотического эффекта и влияния на гемодинамику.

Цель исследования. Изучить эффекты ингаляции смесей кислорода и аргона с целью пре- (ПреК) и посткондиционирования (ПостК) на клеточных моделях и лабораторных животных, а также в клинических исследованиях.

Материалы и методы. Проведен обзор литературных источников среди отечественных и англоязычных публикаций. Использованы базы данных Pubmed, Web of Science, РИНЦ.

Результаты. Подтверждается защитный эффект аргона на кардиомиоциты и миокард в целом. Аргон не влияет на клетки мозга и почек. На клеточной модели показано, что скорость апоптоза уменьшается, а скорость пролиферации увеличивается, однако упоминаются случаи некроза. Сведения о периоперационном применении аргона отсутствуют.

Заключение. По результатам проведенного обзора, мы выяснили, что проблема является актуальной и необходимы дальнейшие исследования кислород-аргоновых смесей, в том числе возможности их применения в клинической практике с кардиопротективной целью.

Ключевые слова: аргон, кардиопротекция, преко́ндиционирование, постко́ндиционирование, систематический обзор

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Агафонов Е.Г., Золотарева Л.С., Зыбин Д.И., Попов М.А., Мамешова Л.Ж., Рыбаков Д.А., Донцов В.В., Пронина В.П., Масленников Р.А., Марченко Л.Ю., Сигалева Е.Э., Шумаков Д.В. Возможности применения смесей, содержащих кислород и аргон, в целях кардиопротекции в раннем послеоперационном периоде при ИБС. *Московский хирургический журнал*, 2024. № 2. С. 101–115. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-2-101-115>

Вклад авторов: Агафонов Е.Г., Зыбин Д.И., Попов М.А., Донцов В.В., Марченко Л.Ю., Шумаков Д.В. – концепция и дизайн исследования. Е.Г. Агафонов, Золотарева Л.С., Пронина В.П., Масленников Р.А., Марченко Л.Ю., Сигалева Е.Э., Попов М.А. – сбор и обработка материала. Агафонов Е.Г., Золотарева Л.С., Мамешова Л.Ж., Рыбаков Д.А. – написание текста. Агафонов Е.Г., Зыбин Д.И., Шумаков Д.В. – редактирование. Агафонов Е.Г., Золотарева Л.С., Шумаков Д.В. – Утверждение окончательного варианта.

ARGON-INDUCED PRECONDITIONING AND POSTCONDITIONING IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL ISCHEMIA

EVGENII G. AGAFONOV¹, LYUBOV S. ZOLOTAREVA², DMITRII I. ZYBIN¹, MIKHAIL A. POPOV¹, LINA ZH. MAMESHOVA³, DMITRII A. RYBAKOV³, VLADISLAV V. DONTSOV¹, VIKTORIA P. PRONINA¹, RUSLAN A. MASLENNIKOV¹, LILIYA YU. MARCHENKO⁴, ELENA E. SIGALEVA⁴, DMITRII V. SHUMAKOV¹

¹Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov (MONIKI). 129110, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University. 117997, Moscow, Russia

³Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University. 119991, Moscow, Russia

⁴State Scientific Center of the Russian Federation Institute of Biomedical Issues of the Russian Academy of Sciences 76A, p. 4 Horoshevskoe Sh. 123007, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The use of noble gases as organ-protective agents is a new method in various fields of medicine. This technique can be used effectively for myocardial protection and be widely introduced into clinical practice, including cardiac surgery. Mixtures of oxygen and argon in different concentrations are inhaled through the mask. Among other gases, argon stands out for its low cost, affordability, no narcotic effects, and no effects on hemodynamics.

The objective was to study effects of inhalation of argon oxygen mixtures for pre- (PreC) and post-conditioning (PostC) on cellular objects and laboratory animals, as well as in clinical studies.

Materials and methods. A review of literary sources among Russian- and English-language publications was conducted. Pubmed, Web of Science, RSCI databases were used.

Results. The protective effects of argon on cardiomyocytes and myocardium are confirmed. Argon does not affect brain and kidney cells. The cellular model shows that apoptosis rates are decreasing, and proliferation rates increase but mentions cases of necrosis. There is no information about the perioperative use of argon.

Conclusion. Based on our review, we found the problem to be relevant and further research on the effects of oxygen-argon mixtures is needed, including their potential use in clinical practice with cardioprotective purposes.

Key words: cardioprotection, argon, argon preconditioning, argon postconditioning, systematic review.

Conflict of interests: none.

For citation: Agafonov E.G., Zolotareva L.S., Zybin D.I., Popov M.A., Mameshova L.Zh., Rybakov D.A., Dontsov V.V., Pronina V.P., Maslennikov R.A., Marchenko L.Yu., Sigaleva E.E., Shumakov D.V. Argon-induced preconditioning and postconditioning in patients with myocardial ischemia. *Moscow Surgical Journal*, 2024, № 2, pp. 101–115. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-2-101-115>

Contribution of the authors: Contribution of the authors: Agafonov E.G., Zybin D.I., Popov M.A., Dontsov V.V., Marchenko L.Yu., Shumakov D.V. – study conception and design. Agafonov E.G., Zolotareva L.S., Popov M.A., Pronina V.P., Maslennikov R.A., Marchenko L.Yu., Sigaleva E.E. – obtaining and analyzing data. Agafonov E.G., Zolotareva L.S., Mameshova L.Zh., Rybakov D.A. – manuscript preparation. Agafonov E.G., Zybin D.I., Shumakov D.V. – editing. Agafonov E.G., Zolotareva L.S., Shumakov D.V. – final approval of the manuscript.

Введение

Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной смерти во всем мире, особенно в регионах с высоким уровнем дохода [1]. За последние несколько лет стратегии защиты миокарда при операциях на «открытом» сердце существенно улучшились, однако подобные операции по-прежнему связаны с высокой частотой осложнений в отношении как краткосрочных, так и долгосрочных результатов [2]. Для уменьшения степени повреждения при ишемии-реперфузии (И/Р) и, как следствие, улучшения исхода для пациентов применяются несколько методик: анестезиологическое preconditioning, оказывающее кардиопротективный эффект на миокард [3, 4], а также применение инертных газов: гелия, аргона и ксенона, имеющих разнообразные кардиопротективные свойства [5].

Органопротективные свойства аргона изучаются с 1998 года, с исследований воздействия гипоксических газовых смесей на организм млекопитающих. За последние 25 лет в ходе доклинических исследований получены сведения о кардиопротективных свойствах аргона при ишемии кардиомиоцитов [6].

В исследованиях Pagel PS и соавт. были впервые представлены доказательства preconditioning-эффектов аргона в модели ишемии/реперфузии миокарда *in vivo* [7]. Затем Lemoine S. и соавт. изучили postconditioning-свойства аргона,

так как именно процедура postconditioning требуется при экстренном купировании инфаркта миокарда [8]. Появляется все больше доклинических исследований, которые указывают на органопротективные свойства аргона [5, 7, 9, 10, 11, 12, 13], но механизмы его действия изучены недостаточно из-за неоднородности применяемых моделей.

Аргон является оптимальным вариантом для клинического применения из-за своей низкой стоимости и отсутствия системного гемодинамического действия [7]. Однако отсутствие на сегодняшний день клинических исследований побудило нас провести обзор с анализом публикаций доклинических исследований, в которых были выявлены кардиопротективные свойства аргона, что в будущем позволит приступить к его клиническому изучению.

Возможности применения смесей, содержащих кислород и аргон, в целях кардиопротекции в раннем послеоперационном периоде при ИБС

Благородные (инертные) газы ксенон, аргон и в некоторых случаях гелий – признанные цитопротекторы, и в настоящее время органопротективные свойства инертных газов являются предметом активных исследований. Большинство исследований показывают защитный эффект инертных газов при ишемическом-реперфузионном (И/Р) повреждении в широком диапазоне экспериментальных условий, органов и видов [14].

Инертные газы, вводимые до (преК) или после (постК) И/Р-повреждения, уменьшают гибель клеток, вероятно, за счет усиления эндогенных защитных механизмов или подавления молекул и процессов, которые могут усугубить И/Р-травму [15].

Состав и свойства смеси, содержащей кислород и аргон

Аргон (Ar) – газ из группы благородных газов, 18-й элемент таблицы Менделеева. Его доля в атмосфере составляет 0,9 %, и он является наиболее распространенным из инертных газов [15]. В медицине аргон применяется в виде кислородно-аргеновой смеси (КАС). Учитывая большую распространенность аргона в сравнении с другими благородными газами, затраты на его очистку намного ниже в сравнении с ксеноном [15], и его производство не требует больших финансовых ресурсов [16].

Механизм действия смесей, содержащих кислород и аргон

Аргон является «биологически» активным элементом и был тщательно изучен в доклинических исследованиях на предмет его цито- и органозащитных свойств. Вентиляция с использованием аргона была исследована на различных моделях острого заболевания в диапазоне концентраций от 20 % до 80 % и продолжительностью от нескольких минут до нескольких дней. В целом неоднократно наблюдались меньшая гибель клеток и лучшее функциональное восстановление после ишемии [12, 17, 18, 19, 20]. Аргон проявляет защитные свойства путем активации молекулярных путей, участвующих в выживании клеток, с результирующими **антиапоптотическими** эффектами и эффектами, способствующими выживанию [15, 21].

Из благоприятных эффектов аргона также выделяют его выраженное **антигипоксическое** действие, связанное с облегчением переноса кислорода из крови в клетки, улучшением его утилизации, приводящим к смещению порога развития терминальной гипоксии и отсрочке клеточной гибели, а также к расширению функционального потенциала клеток, тканей и организма в целом [5, 22, 23, 24].

Исследования *in vitro* с использованием органотипических культур или опухолевых клеток показали, что обработка аргоном также защищает от **ультрафиолетового облучения и цитотоксических агентов** [25, 26].

Аргон может защитить культивируемые нейроны от 90-минутного кислородно-глюкозного голодания [10], а также клетки эпителия дыхательных путей при И/Р-повреждении через активацию киназных защитных путей [27]. Применение нормоксической 50 % смеси аргона оказывало значительный защитный эффект против H_2O_2 -индуцированного апоптоза в эпителиальных клетках дыхательных путей, несмотря на небольшое вредное воздействие в виде некроза клеток. Эти эффекты опосредованы последовательной активацией путей JNK, p38 и ERK1/2 [27]. Fahlenkamp и др. [9] сообщили об индуцированной аргоном активации ERK1/2 в клеточной линии микроглии без какого-либо влияния на высвобождение цитокинов; активация нейронов и астроцитов была не эффективной, что указывает на то, что активация MAPK является общей клеточной реакцией, которая способствует выживанию клеток после стресса. Эти

механизмы могут включать защиту от иммунно-опосредованного повреждения. Известно, что данные пути плеiotропны, и ни один каскад не является преобладающим для защиты. Тем не менее, MAP-киназы активируются в зависимости от времени предварительным кондиционированием аргоном.

В литературе есть сообщения, раскрывающие некоторые вредные эффекты применения аргона *in vivo* – в клетках легких после И/Р-повреждения и после окклюзии средней мозговой артерии [27, 28]. Аргон обеспечивал цитопротекцию, но вызывал некроз некоторых клеток. Судьба клетки после окислительного стресса зависит от состояния активации множества сигнальных путей. По-видимому, аргон заметно нарушает апоптоз, но необратимо поврежденные клетки могут подвергнуться некрозу. В совокупности защитные эффекты аргона намного перевешивают вредные последствия, что приводит к значительно большей доле здоровых клеток.

Аргон имеет нейропротекторные свойства, продемонстрированные на моделях инсульта (окклюзия средней мозговой артерии) [29] и на моделях церебральной ишемии и черепно-мозговой травмы *in vitro* [11].

Хранение пересаженных почек в растворах, насыщенных аргоном, показало меньшее И/Р повреждение и улучшенную функцию трансплантата [30]. Благоприятное воздействие аргона на клеточный и тканевый метаболизм подтверждается исследованиями сохранения органов для трансплантации в растворе препаратов, содержащих аргон и ксенон. Показано, что пересадка почек, хранившихся в среде с аргоном, повышает выживаемость животных после трансплантации (7 против 3 из 8 свиней), способствует более быстрому восстановлению органной функции [31].

Доклинические данные указывают, что будущие клинические исследования роли ингаляционного применения аргона как органопротектора имеют хорошие перспективы.

Прекодиционирование аргоном

Mayer В и соавт. [32] исследовали влияние прекодиционирования (преК) аргоном на кардиомиоциты. Первично изолированные кардиомиоциты новорожденных крыс подвергали воздействию 50 % аргона в течение 1 ч, а затем сублетальной гипоксии (<1 % O_2) в течение 5 ч либо в первом (0–3 ч), либо во втором окне (24–48 ч) преК. Затем измеряли жизнеспособность и пролиферацию клеток. Эффекты, индуцированные аргоном, оценивали путем анализа экспрессии мРНК и белка после преК. ПреК аргоном не проявляло каких-либо кардиопротекторных эффектов в раннем окне преК, но приводило к значительному увеличению жизнеспособности клеток через 24 ч после преК по сравнению с необработанными клетками ($p=0,015$) независимо от пролиферации. ПреК аргоном значительно увеличивало экспрессию мРНК белка теплового шока (HSP) B1 (HSP27) ($p = 0,048$), супероксиддисмутазы 2 (SOD2) ($p = 0,001$), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) ($p < 0,001$) и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) ($p = 0,001$). Не было обнаружено различий в отношении активации киназ,

способствующих выживанию, в раннем и позднем окне преК. Полученные авторами данные являются доказательством воздействия аргона на выживаемость кардиомиоцитов во время второго окна преК, которое может быть опосредовано через индукцию HSP27, SOD2, VEGF и iNOS.

Qi H. и соавт. [33] показали в своем исследовании, что ПреК 30 % и 50 % аргоновой нормоксимической смесью защищает человеческие кардиомиоцито-подобные прогениторные клетки (ЧКМК) от апоптоза в условиях ишемии за счет действия аргона через пути ERK1/2, JNK и Akt. Предварительно на клетки воздействовали 30 % или 50 % аргоновой нормоксической смесью в течение 90 минут перед 16-ти часовой кислородно-глюкозной депривацией (КГД) и реперфузией. Предварительное воздействие нормоксической смеси 30 % и 50 % аргона в течение 90 мин приводило к значительному увеличению числа жизнеспособных клеток с $47,6 \pm 3,0$ % после КГД до $67,2 \pm 0,7$ Ar30 % + КГД и $69,3 \pm 3,0$ % Ar50 % + КГД ($P < 0,0001$ по сравнению с КГД) и сопутствующему снижению как раннего $9,9 \pm 5,4$ % Ar30 % + КГД и $8,7 \pm 0,7$ % Ar50 % + КГД, по сравнению с $18,8 \pm 4,4$ % КГД; $P < 0,01$ по сравнению с КГД, так и позднего клеточного апоптоза $14,5 \pm 2,4$ % Ar30 % + КГД и $10,3 \pm 1,2$ % Ar50 % + КГД по сравнению с $25,9 \pm 3,2$ % КГД; $P < 0,0001$ по сравнению с КГД. Эффект был обратным при применении ингибиторов MAPK и Akt во время воздействия аргона. Аргон 30 % снижал высвобождение ЛДГ на 33 % и митохондриальной ДНК (мтДНК) на 45 % (ЛДГ и мтДНК в супернатанте были значительно выше в культурах, которые не инкубировались в атмосфере аргона 30 % перед КГД ($P < 0,05$)). Высвобождение интерлейкина 1 β было снижено на 44 % после КГД и более чем на 90% во время реперфузии ЧКМК секретируют меньше воспалительного цитокина IL-1 β , особенно во время фазы реперфузии после OGD, когда они были предварительно обработаны аргоном ($P < 0,01$)). Наблюдалась тенденция к более высокому высвобождению VEGF во время реперфузии, когда клетки предварительно обрабатывали аргоном ($P < 0,05$). Полученные авторами данные доказали действие аргона через пути ERK1/2, JNK и Akt. Для оценки участия этих путей в защите аргоном были использованы специфические ингибиторы. Защитный эффект воздействия аргона блокировался в присутствии ингибиторов пути ERK или Akt и, в меньшей степени, пути JNK. U0126, ингибитор MEK1 (пути ERK), уменьшал долю здоровых клеток ($53,6 \pm 1,6$ % по сравнению с $67,2 \pm 0,7$ %; $P < 0,001$ по сравнению с аргоном 30 %) с ранним апоптозом $8,0 \pm 1,1$ %, с поздним апоптозом $24,2 \pm 2,5$ и $14,3 \pm 2,3$ % некротических клеток. MK2206 (ингибитор Akt) уменьшил долю здоровых клеток до $43,1 \pm 0,6$ % ($P < 0,0001$ по сравнению с аргоном 30 %) с $14,8 \pm 0,6$ % ранним апоптозом, $23,0 \pm 1,2$ % с поздним апоптозом и $19,1 \pm 2,3$ % некротических клеток. Ингибирование пути JNK с помощью SP600125 приводило к образованию $57,5 \pm 4,3$ % здоровых клеток ($P < 0,0001$ по сравнению с контролем), $2,6 \pm 0,6$ % ранних апоптотических, $16,8 \pm 0,8$ % поздних апоптотических и $22,8 \pm 3,9$ % некротических клеток. Исследование

показало, что защита миокарда от повреждения, связанного с И/Р, путем преК аргоном, по крайней мере, частично опосредуется фосфоактивацией путей MAPK и Akt. Аргон быстро активирует фосфорилирование JNK в течение 15 мин, а затем снова дефосфорилирует белок до уровня ниже изначального. Были также определены нижестоящие эффекторы активации MAPkinase. c-Jun, член семейства транскрипционных факторов белка-активатора-1 (AP-1), активируется путями ERK1/2 и JNK и участвует в пролиферации и прогрессировании клеточного цикла, при этом активность c-Jun сильно повышается при обработке аргоном. Активация Akt происходила посредством фосфорилирования Ser473.

Целью исследования Qi H. и соавт. [34] было изучение влияния преК аргоном на повреждение миокарда при И/Р и его механизм. Кардиомиоциты предварительно обрабатывали 50% аргоном и создавали клеточную модель КГД. Аргон усиливал пролиферацию кардиомиоцитов при КГД, снижал высвобождение ЛДГ в среде культивирования клеток, повышал экспрессию микроРНК miR-21 в клетках, снижал экспрессию белков-мишеней miR-21 PDCD4 и PTEN, снижал уровни факторов воспаления (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8)) и факторов окислительного стресса (активных форм кислорода (АФК) и малонового альдегида (МДА)), повышал содержание супероксиддисмутазы (СОД) и снижал скорость клеточного апоптоза. Авторы пришли к выводам, что преК аргоном ингибирует путь PDCD4/PTEN через miR-21, тем самым подавляя окислительный стресс АФК и предотвращая И/Р повреждение.

Savary G и соавт. [35] оценили, может ли аргон обеспечить системный эффект в модели полиорганной недостаточности, вызванной пережатием аорты. Кроликов под наркозом подвергали пережатию аорты (30 мин) и последующей реперфузии (300 мин). Их либо вентилировали обогащенным кислородом воздухом на протяжении всего протокола (доля вдыхаемого кислорода (FiO₂) = 30 %; контрольная группа) или смесью 30 % кислорода и 70% аргона (группы аргона). В первой группе, получавшей аргон («Argon-Total»), его введение начинали за 30 мин до ишемии и поддерживали на протяжении всего протокола. В двух других группах введение начинали либо за 30 минут до ишемии («Argon-Pre»), либо в начале реперфузии («Argon-Post») в течение 2 часов. На протяжении всего протокола оценивали конечные точки, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, почек и воспалительный ответ. По сравнению с контролем, шок был значительно ослаблен в группах Argon-Total и Argon-Pre, но не в группе Argon-Post (например, сердечный выброс = 62 ± 5 против 29 ± 5 мл/(мин кг) в группе Argon-Total и контрольной группе в конце наблюдения). Тяжесть шока и почечной недостаточности были меньше во всех группах аргона по сравнению с контрольной группой. Гистопатологическое исследование кишечника показало ослабление ишемических повреждений во всех группах с аргоном по сравнению с контрольной группой. Уровни транскрипции

в крови интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10 и индуцируемого гипоксией фактора 1 α существенно не различались между группами. Аргон ослаблял клинические и биологические изменения сердечно-сосудистой системы, почек и кишечника, но не воспалительную реакцию после пережатия аорты. Окно введения имело решающее значение для оптимизации защиты органов.

Pagel PS и соавт. было продемонстрировано, что воздействие аргона и гелия после окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии может обеспечить защиту миокарда за счет активации киназ, способствующих выживанию, и ингибирования открытия митохондриальной переходной поры [10]. Кролики, подвергнутые 30-минутной окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии и 3-часовой реперфузии, получали 0,9 % физиологический раствор (контроль) или три цикла 70 % He-, Ne- или Ar в 30% O₂, вводимых в течение 5 мин с 5-минутным введением 70 % N₂-30 % O₂ перед окклюзией, или три цикла короткой (5 мин) ишемии с 5-минутной реперфузией перед длительной окклюзией и реперфузией (ишемическое преК). Дополнительные группы кроликов получали селективные ингибиторы киназ. ПреК He и Ar значительно (P < 0,05) уменьшало размер инфаркта миокарда (23 % $\pm$ 4 %, 22 % $\pm$ 2 % площади левого желудочка подвержены риску) по сравнению с контролем (45 % $\pm$ 5 %). Ингибиторы киназ сами по себе не влияли на размер инфаркта, но эти препараты снижали гелий-индуцированную кардиопротекцию.

В исследовании Kiss A и соавт. крыс распределили в контрольную группу и группу, получавшую 3 цикла введения КАС (50 % аргона, 21 % кислорода и 29 % азота) в течение 5 мин с перерывами в 5 мин на вентиляцию газовой смесью без аргона (79 % азота и 21 % кислорода). В обеих группах сердца вырезали и затем оценивали в изолированной системе работающего сердца с перфузией эритроцитов. Холодовая ишемия (40C) в течение 60 мин вызывалась гистидин-триптофан-кетоглутаратной (ГТК) кардиоплегией, с последующей 40-минутной реперфузией. Оценивались функциональные параметры сердца. В образцах ткани левого желудочка определяли экспрессию ферментов, активирующихся в клетке при индуцированном стрессе. В конце реперфузии у крыс, preconditionированных аргоном, наблюдалось значительное ускорение восстановления сердечного выброса (101 $\pm$ 6 % против 87 $\pm$ 11 %; P < 0,01), ударного объема (94 $\pm$ 4 % против 80 $\pm$ 11 %; P = 0,001), внешней работы сердца (100 $\pm$ 6 % против 81 $\pm$ 13 %; P < 0,001) и коронарного кровотока (90 $\pm$ 13% против 125 $\pm$ 21 %; P < 0,01) по сравнению с контрольной группой ишемии-реперфузии. Эти результаты сопровождалось статистически значимым повышением уровня фосфокреатина миокарда и поддержанием уровня аденозинтрифосфата (АТФ).

Вышеизложенные исследования демонстрируют положительное влияние preconditionирования аргоном на кардиомиоциты при ишемии-реперфузии. Так, результаты Mayer B. и соавторов показали, что preconditionирование аргоном

оказывает кардиопротекторный эффект при И/Р через 24 часа, увеличение жизнеспособности клеток было связано с повышенной экспрессией HSP27, SOD2, VEGF и iNOS. Qi H. и соавторы выяснили, что preconditionирование аргоновой смесью защищает кардиомиоцитоподобные прогениторные клетки от апоптоза в условиях ишемии через активацию путей ERK1/2, Akt и двухфазную регуляцию JNK. Pagel PS и соавторы продемонстрировали, что воздействие аргона и гелия после окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии может обеспечить защиту миокарда за счет активации сигнальных киназ и ингибирования открытия mPTP у кроликов. Исследование Kiss A и соавторов показало, что preconditionирование КАС ускоряет восстановление сердечной функции у крыс после ишемии и реперфузии, что сопровождается улучшением метаболических показателей и снижением активации JNK и экспрессии белка HMGB1. Savary G и соавторы также показали, что использование аргона при И/Р может уменьшать повреждения других органов, таких как почки и кишечник, делая его потенциально полезным для профилактики полиорганной недостаточности.

Эти исследования указывают на потенциальную эффективность использования аргона в качестве органопротекторного средства, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы: preconditionирование аргоном для улучшения сердечной функции и снижения повреждений миокарда у пациентов с ИБС. Однако для определения точных механизмов действия аргона и его возможного применения в клинической практике необходимы дальнейшие исследования. Также необходимо продолжить изучение оптимальных параметров применения аргона (концентрация, продолжительность воздействия и т. д.) для оценки его безопасности и эффективности в клинической практике.

Посткондиционирование аргоном

ПостК КАС оказывает кардиопротекторное действие [8]. В исследовании Lemoine S и соавт. индуцировали ишемию и реперфузию у крыс и морских свинок *in vitro* с помощью временной перевязки коронарных артерий, и оценивали функции сердца с помощью магнитно-резонансной томографии, также в эксперименте исследовали воздействию гипоксии-реоксигенации на предсердия человека. Аритмии, вызванные И/Р, оценивали *in vitro* с использованием внутриклеточных микроэлектродов как на изолированном желудочке крысы, так и на модели пограничной зоны в желудочке морской свинки. В ушках предсердий человека оценивалась потеря контрактильности. В этих моделях постК индуцировали 5-минутным применением аргона во время реперфузии. В модели *in vivo* ишемия и реперфузия вызывали снижение фракции выброса левого желудочка (24 %), что предотвращалось постК аргоном. *In vitro* постК аргоном устраняло И/Р-индуцированные аритмии, такие как нарушения проводимости и аритмии по типу реентри.

Восстановление сократительной силы в ушках предсердий человека после И/Р было усилено в группе аргона, увеличившись с $51 \% \pm 2 \%$ в группе без постК до $83 \% \pm 7 \%$ в группе, получавшей аргон ($P < 0,001$). Этот эффект аргона не проявлялся в присутствии ингибиторов киназного пути спасения, что предполагает участие последнего при И/Р повреждении.

Полученные данные указывают на то, что постК КАС имеет терапевтический потенциал для ограничения зоны периперационного повреждения миокарда у пациентов с ОКС.

Анализ исследований пре- и посткондиционирования (ПреК и ПостК) аргонem in vitro и на животных моделях ишемии миокарда представлены в таблице 1.

Таблица 1

Исследования пре- и посткондиционирования (ПреК и ПостК) аргонem in vitro и на животных моделях ишемии миокарда

Table 1

Trials on pre- and postconditioning with (PreC and PostC) argon in vitro and on animal myocardial ischemic models

Автор, год/ Author, year	Статья/ Title of the article	Объект/ Object of study	Модель/ Model	Кол-во жи- вотных/ Number of animals	Критерии оценки/ Evaluation criteria	Результаты/ Results	Уровень значимости/ P-value
Mayer B et al., 2016 [32]	Аргон оказывает защитные эффек- ты на кардиоми- оциты во время второго окна ПреК/ Argon Induces Protective Effects in Cardiomyocytes during the Second Window of Preconditioning	In vitro, кар- диомиоциты новорож- денных крыс Wistar/ In vitro, isolated cardiomyocytes from neonatal Wistar rats	ПреК смесью 50 % Ar, 24% N ₂ , 21% O ₂ , 5% CO ₂ 1 ч, затем 5 ч гипоксии (<1% O ₂ , 5% CO ₂ , 95% N ₂) через 0–3 ч (1-е окно ПреК) или 24–48 ч (2-е окно ПреК)/ PreC with a mixture of 50% Ar, 24% N ₂ , 21 % O ₂ , 5 % CO ₂ for 1 hour, 5 hours of hypoxia (<1% O ₂ , 5 % CO ₂ , 95 % N ₂) within the first (0–3 h) or second (24–48 h) window of PreC	–	Жизнеспособ- ность кардио- миоцитов/ Cardiomyocytes viability	Увеличение жизнеспособности через 24–48 ч после ПреК(2-е окно ПреК)/ Increase of viability in cells that were exposed to hypoxia 24–48 h after PreC (second window of PreC)	P = 0,015
Savary G et al., 2018 [35]	Аргон ослабляет полиорганную недостаточность после эксперимен- тального пережа- тия аорты/ Argon attenuates multiorgan failure following experimental aortic cross-clamping	Самцы ново- зеландских кроликов/ Male New Zealand rabbits	1 группа – смесь 70 % Ar, 30 % O ₂ , начало за 30 мин до пережатия аорты, пережатие аорты на 30 мин, длитель- ность 2 ч 2 группа – длительность 6 часов, остальные параметры идентичны/ 1 group – gas mixture 70 % Ar, 30 % O ₂ , started 30 min before aortic cross- clamping, 30 min of aortic cross-clamping, total exposure of 2 h 2 group – total exposure of 6 h, other parameters stayed the same	32	Сердечный вы- брос/ Cardiac output	В конце процедуры сердечный выброс ↑ в 1 и 2 группах по сравне- нию с контролем(49 ± 5, 62 ± 5 против 29 ± 5 мл/ (мин*кг)/ At the end of the procedure, cardiac output was significantly improved in groups 1 and 2, compared with control (49 ± 5, 62 ± 5 vs. 29 ± 5 ml min ⁻¹ kg ⁻¹ , respectively)	P < 0,05

Продолжение Таблицы 1

Qi H et al., 2018 [33]	ПреК аргоном защищает человеческие миоцитоподобные клетки (ЧМК) от гибели, вызванной кислородно-глюкозной депривацией (КГД) путем активации АКТ и регуляции MAP-киназ./ Pretreatment with argon protects human cardiac myocyte-like progenitor cells from oxygen glucose deprivation-induced cell death by activation of AKT and differential regulation of MAP-kinases	In vitro, ЧМК/ In vitro, HCMs	Клетки предварительно обрабатывали 30% или 50% аргоном 90 мин, далее проводили КГД и реперфузию в течение 16 часов/ HCMs were pretreated with 30% or 50 % argon for 90 min, then HCMs were exposed to oxygen-glucose deprivation (OGD) and reperfusion for 16 h	–	Процент здоровых клеток/ некротизированных клеток/ The portion of healthy and necrotic cells	Антиапоптозный эффект ПреК аргоном. Процент здоровых клеток: контрольная группа – 47,6±3,0 %, ПреК аргоном – 67,2 ± 0,7 %/ The antiapoptotic effect of argon PreC. The portion of healthy cells – 47,6±3,0% (control group), argon PreC – 67,2 ± 0,7 %	P < 0,0001
Qi H et al., 2021 [34]	Аргон ингибирует реактивный кислородный окислительный стресс через miR-21-опосредованный PDCD4/PTEN путь для предотвращения сердечного повреждения от ишемии-реперфузии/ Argon inhibits reactive oxygen species oxidative stress via the miR-21-mediated PDCD4/PTEN pathway to prevent myocardial ischemia/reperfusion injury	In vitro, модель первично изолированных кардиомиоцитов линии H2C9/ In vitro, primary isolated cardiomyocytes H2C9	ПреК 50 % Ar 1 ч, затем КГД (1 % O ₂ , 5 % CO ₂ , 94 % N ₂) в течение 5 ч и 10 ч/ PreC with 50 % Ar for 1 hour, OGD (1% O ₂ , 5% CO ₂ , 94% N ₂) for 5 or 10 h	–	Жизнеспособность клеток, скорость апоптоза/ Viability of cells, apoptosis rates	ПреК аргоном улучшало пролиферацию клеток после КГД. ПреК аргоном уменьшало скорость апоптоза клеток, индуцированного КГД: (5 ч ПреК аргоном 1,99 ± 0,48 против 9,34 ± 1,05 в контрольной группе, P < 0,01. 10 ч ПреК аргоном 1,93 ± 0,11 против 9,04 ± 0,52 в контрольной, P < 0,01) Argon PreC improved proliferation ability. The apoptosis rate of cells in the argon + short-term hypoxia group was significantly lower than that in the short-term hypoxia group (5 h PreC – 1.99 ± 0.48 vs. 9.34 ± 1.05, P < 0.01, 10 h PreC – 1.93 ± 0.11 vs. 9.04 ± 0.52, P < 0.01)	P < 0,001

Продолжение Таблицы 1

Pagel P S et al., 2007 [7]	Благородные газы, не обладающие анестезирующими свойствами, защищают миокард от инфаркта, активируя сигнальные киназы, способствующие выживанию, и ингибируют изменение проницаемости митохондрий in vivo. Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition in vivo.	Самцы новозеландских кроликов/ Male New Zealand rabbits	30 мин окклюзии левой передней нисходящей (ЛПН) артерии и 3 часа реперфузии. В отдельных экспериментальных группах кролики получали 0,9 % физ. раствор (контроль), 3 цикла 70 % Ar-30 % O ₂ 5 мин, чередуя с 5 мин введением 70% N ₂ -30% O ₂ перед окклюзией ЛПН артерии/ 30-min left anterior descending (LAD) occlusion, 3 h of reperfusion In separate experimental groups, rabbits received 0,9% saline (control), 3 cycles of 70% Ar-30% O ₂ for 5 min interspersed with 5 min of 70 % N ₂ -30 % O ₂ before LAD occlusion	98	Размер инфаркта миокарда/ Myocardial Infarct Size	ПреК аргоном уменьшает размер инфаркта миокарда на 22 % ± 2%/ PreC with 70 % argon before LAD occlusion reduced myocardial infarct size (22 % ± 2 %)	P < 0,05
Kiss A et al., 2018 [6]	ПреК аргоном влияет на постинфарктное восстановление сердца после кардиopleгической остановки и глобальной холодовой ишемии/ Argon preconditioning enhances postischemic cardiac functional recovery following cardioplegic arrest and global cold ischaemia.	Крысы Sprague-Dawley Sprague-Dawley rats	3 цикла ингаляции Ar 50%, 21% O ₂ , 29% N ₂ 5 мин, чередуя с 5 мин ингаляции 79% N ₂ , 21% O ₂ . Далее сердца вырезали и в системе изолированного рабочего сердца с эритроцитарной перфузией и подвергали холодовой ишемии (4°C) в течение 60 мин, затем еще 40 мин проводили реперфузию/ 3 cycles of argon (50% Ar, 21% O ₂ and 29% N ₂) administered for 5 min interspersed with 5 min of a gas mixture (79 % N ₂ and 21% O ₂)/ The hearts were excised and then evaluated in an erythrocyte-perfused isolated working heart system. Cold ischaemia (4°C) for 60 min was induced, followed by 40 min of reperfusion	30	Функциональные параметры сердца/ Cardiac functional parameters	В конце реперфузии у крыс, преК Ar, восстановление сердечного выброса (101 ± 6 % против 87 ± 11 %; P < 0,01), ударного объема (94 ± 4 % против 80 ± 11%; P = 0,001).), внешней работы сердца (100 ± 6 % против 81 ± 13%; P < 0,001) и коронарного кровотока (90 ± 13 % против 125 ± 21 %; P < 0,01) по сравнению с контрольной группой И/Р / At the end of reperfusion, the rats preconditioned with Ar showed enhanced recovery of cardiac output (101 ± 6 % vs 87 ± 11 %; P < 0.01), stroke volume (94 ± 4 % vs 80 ± 11 %; P = 0.001), external heart work (100 ± 6% vs 81 ± 13%; P < 0.001) and coronary flow (90 ± 13 % vs 125 ± 21 %; P < 0.01) compared with the control IR group	P < 0,001

Продолжение Таблицы 1

Lemoine S et al., 2017 [8]	Воздействие аргона вызывает посткондиционирование при И/Р миокарда/ Argon exposure induces postconditioning in myocardial ischemia-reperfusion	In vivo, крысы самцы Wistar, in vitro, мышечные волокна трабекул (из ушек предсердий) человека In vivo, Wistar rats, in vitro, right atrial trabeculae (human)	In vivo 30 мин пережатие коронарной артерии, 20 мин ингаляция смесью 80 % Ar, 20 % O ₂ , начатая за 5 мин до реперфузии. In vitro 30 мин – гипоксия-реоксигенация (замена O ₂ на N ₂), 60 мин период восстановления 1 группа: 5 мин – постК Ar (70 %) 2 группа: 2 цикла ПостК Ar (2-ой через 5 мин после 1-ого)/ 30 min ischemia by coronary artery occlusion, 20 min inhalation of gas mixture 80 % Ar, 20% O ₂ , started 5 minutes before reperfusion. In vitro 30 min – hypoxia – reoxygenation (by replacing O ₂ with N ₂ in the buffer), followed by a 60 minutes oxygenated recovery period 1st group: 5 min – 70 % Ar PostC 2nd group: 2 cycles Ar PostC	26	Фракция выброса, сила сокращения Left ventricular ejection fraction, contractile force	In vivo И/Р вызвала снижение фракции выброса левого желудочка (24 %) и увеличение показателя движения стенок (36 %), что было предотвращено при постК аргоном. In vitro, аргон увеличивает сократительную способность мышечных клеток по сравнению с контролем контроль – 51% ± 2 % 1 цикл ПостК – 83 % ± 7 % 2 цикла ПостК – 80% ± 7 % In the in vivo model, I/R produced left ventricular ejection fraction decrease (24 %) and wall motion score increase (36 %) which was prevented when argon was applied in PostC. In vitro, argon PostC helps to recover contractile force in human atrial appendages after H/R was enhanced in the argon group: Control – 51 % ± 2 % 1 cycle PostC – 83 % ± 7 % 2 cycles PostC – 80 % ± 7 %	P < 0,001
----------------------------	---	---	--	----	---	--	-----------

Применение смесей, содержащих кислород и аргон для коррекции патофизиологических нарушений, лежащих в основе осложнений раннего послеоперационного периода при ИБС, preconditionирование и посткондиционирование аргоном у человека

Hafner С и соавт. исследовали влияние преК аргоном на повреждение, связанное с окислительным стрессом, такое как повреждение, возникающее во время И/Р, в эпителиальных клетках дыхательных путей. Они смоделировали острый окислительный стресс, применяя перекись водорода (H₂O₂) и предположили, что (1) предварительное кондиционирование аргоном уменьшит апоптотическое повреждение клеток и (2) эта цитопротекция опосредуется митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК). Они исследовали предварительное воздействие благородного газа аргона на H₂O₂-индуцированный окислительный стресс в эпителиальных клетках дыхательных путей. Преко́ндиционирование нормоксической смесью 50 % аргона в течение 30, 45 и 180 мин и 30 % аргона в течение 180 мин приводило к значительному увеличению количества жизнеспособных клеток и сопутствующему снижению как раннего, так и позднего апоптоза. Небольшое, но значительное

увеличение случаев некроза наблюдалось как вредное воздействие предварительного кондиционирования аргоном. Аргон активировал пути ERK1/2, JNK и p38, но не путь Akt. Таким образом, результаты исследований in vitro, проведенных Hafner С и соавт., предоставляют первые доказательства защиты легких от окислительного стресса путем кратковременного предварительного кондиционирования аргоном, опосредованного активацией множественных путей МАРК.

Однако, мета-анализ действия аргона при И/Р повреждении головного мозга, выполненный De Deken J и соавт., не показал органопротекторного действия [14]. Rizvi М и соавт. также сообщили об отсутствии защитного действия преК 75 % аргона на повреждения, вызванные депривацией кислорода/глюкозы в клетках канальцевых почек человека, тогда как 75 % ксенон был эффективен [36].

Таким образом, в исследованиях применения КАС, проведенных разными группами исследователей, выявлены противоречивые результаты в органопротекторном действии аргона. Работа Hafner С и коллег указывает на возможность снижения окислительного стресса в эпителиальных клетках дыхательных путей при преК аргоном. Однако, данные

De Deken J и Rizvi M не подтверждают органопротекторное действие аргона в отношении повреждений головного мозга и клеток почек. Эти результаты подчеркивают сложность влияния КАС на клеточные процессы при И/Р и обозначают

необходимость дальнейших исследований для раскрытия их механизмов действия.

Клинические исследования пре- и посткондиционирования аргоном представлены в таблице 2.

Таблица 2

Клинические исследования пре- и посткондиционирования аргоном

Table 2

Clinical trials on pre- and postconditioning (PreC and PostC) with argon

Автор, год/ Author, year	Название статьи/ Title of the article	Модель/ Model	Количество испытуемых/ Number of participants	Критерии оценки/ Evaluation criteria	Результаты/ Results	Уровень значимо- сти/ P-value
Grüne F et al., 2017 [37]	Аргон не влияет на кровообращение или метаболизм мужского человеческого мозга/ Argon does not affect cerebral circulation or metabolism in male humans	После общей анестезии – вдыхание КАС 70 % Ar/ 30 % O ₂ 15 мин перед оперативным вмешательством на коронарных артериях и 70 % N ₂ /30 % O ₂ в контрольной группе Under general anaesthesia – 15 min exposure to 70 % Ar/30 % O ₂ versus 70 % N ₂ /30 % O ₂ before coronary surgery	29	гемодинамические показатели: 1) индекс кровотока 2) среднее артериальное давление 3) среднее внутричерепное давление 4) церебральное перфузионное давление 5) артерио-венозная разница по кислороду, лактату и глюкозе/ Hemodynamic parameters: cerebral flow index arterial blood pressure intracranial pressure effective cerebral perfusion pressure arterio-jugular venous content differences of oxygen, lactate, glucose	аргон не оказывает значительного действия на мозговое кровообращение в сравнении с кислородно-азотной смесью/ When comparing inhalation of argon with oxygen-nitrogen gas mixture there were no significant and clinically relevant changes in cerebral blood flow	P < 0.05
Маркин А.А. и др., 2017 [60] Markin A.A. et al, 2017 [38]	Метаболические реакции организма при дыхании гипоксическими аргон-кислородными и азот-кислородными смесями Metabolic reactions of the body when breathing hypoxic argon-oxygen and nitrogen-oxygen gas mixtures	гипоксическая среда, 2 серии 1–5 и 6 –10 суток: 1) 1,2 атм, 12–12,8 % O ₂ , 87,2–88 % Ar, 2) 1,2 атм, 13 % O ₂ , 87 % N ₂ / Hypoxic environment, 2 runs of experiment: 1) 1,2 atm, 12–12,8 % O ₂ , 87,2–88 % Ar, 2) 1,2 atm, 13 % O ₂ , 87 % N ₂	6	биохимические показатели гипоксических изменений в крови/ Biochemical indicators of hypoxic changes in the blood	аргон-содержащая среда уменьшает проявление гипоксических изменений, по сравнению с азот-содержащей смесью: не отмечаются признаки повреждения митохондрий, снижение функции почек/ Argon-containing medium reduces hypoxic changes compared to nitrogen-containing mixture: no signs of mitochondrial damage, decreased kidney function	P < 0,05
Шахнович П.Г. и др., 2015 [61] Shakhnovich P.G. et al, 2015 [39]	Возможность коррекции показателей микроциркуляции в условиях гипоксии/ Possibility of microcirculation correction under hypoxia	гипоксическая среда, 2 группы: 1) 16 % O ₂ , 83 % N ₂ 2) 16 % O ₂ , 25 % Ar, 42 % N ₂ Hypoxic environment, 2 groups: 1) 16 % O ₂ , 83 % N ₂ 2) 16 % O ₂ , 25 % Ar, 42 % N ₂	12	1) систолическая (Vs) и диастолическая (Vd) скорость кровотока 2) индекс резистентности (Vs - Vd)/Vs * 100 %/ 1) systolic (Vs) and diastolic (Vd) blood flow velocity 2) resistance index (Vs - Vd)/Vs * 100 %	в аргон-содержащей среде систолическая скорость возросла, индекс резистентности снижился (в среде с кислородом и азотом индекс резистентности повышался)/ In the argon-containing medium, systolic blood flow velocity increased, resistance index decreased (in the oxygen and nitrogen environment resistance index increased)	P < 0.05

Продолжение Таблицы 2

Лысенко Е.А. и др., 2022 [62] Lysenko E.A. et al, 2022 [40]	Влияние дыхательных гипоксических газовых смесей (кислородно-азот- ной и кислород- но-азотно-арго- новой) в условиях барокамеры на показатели кле- точного иммуни- тета человека/ The influence of respiratory hypoxic gas mixtures (oxygen-nitrogen and oxygen- nitrogen-argon) in a pressure chamber on the state of the human cellular immunity	гипоксическая среда, 3 се- рии: 1) 0,02 МПа, 11,7–13,3 % O ₂ , 41,2–52,8 % N ₂ , 35–45 % Ar 2) 0,2 МПа, 4,7–5,3 % O ₂ , 49,5–60,1 % N ₂ , 35–45 % Ar 3) 0,02 МПа, 11,7–13,3% O ₂ , 86,2–87,8% N ₂ / Hypoxic environment, 3 runs of experiment: 1) 0,02 MPa, 11,7–13,3 % O ₂ , 41,2–52,8 % N ₂ , 35–45 % Ar 2) 0,2 MPa, 4,7–5,3 % O ₂ , 49,5–60,1 % N ₂ , 35–45 % Ar 3) 0,02 MPa, 11,7– 13,3 % O ₂ , 86,2–87,8 % N ₂	6	Абсолютное и относительное содержание лейкоцитов, лим- фоцитов, моноцитов, грану- лоцитов, В- и Т-лимфоцитов, НК-клеток/ Absolute and relative content of leukocytes, lymphocytes, monocytes, granulocytes, B- and T-lymphocytes, NK-cells	Добавление аргона в атмо- сферу барокамеры во время первой серии эксперимен- тов привело к увеличению гематокрита и содержания эритроцитов в крови/ The addition of argon to the atmosphere during the first series of experiments led to an increase in hematocrit and erythrocyte levels in the blood.	P < 0.05
--	---	---	---	--	---	----------

Применение смесей, содержащих кислород и инертные газы, в раннем послеоперационном периоде при ИБС

Данных о периоперационном применении смесей, содержащих кислород и инертные газы, у пациентов с ИБС нами в литературе не обнаружено.

Заключение

Таким образом, подтверждается острая потребность в изучении новых методик лечения и профилактики ИБС, являющейся основной причиной смерти от болезней системы кровообращения. Одним из таких методов, клинически доказавших свой положительный кардиопротективный эффект, является ингаляция смесями инертных газов и кислорода. На данный момент ингаляции благородными газами аргоном только начинают изучаться, вследствие чего клинических исследований, проведенных с участием людей, крайне мало. Органопротекторное действие в основном продемонстрировано на моделях И/Р повреждения на мелких животных. Поэтому изучение действия данных газовых смесей является перспективным и требует дальнейшего рассмотрения, необходима дополнительная информация о сроках, дозировке и сравнительной эффективности различных инертных газов.

Список литературы:

1. Bethesda M.D. *Nhlbi Morbidity and Mortality Chartbook*; National Heart, Lung and Blood Institute: Bethesda, MD, USA, 2002
2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J. et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: A report from the american heart association. *Circulation*, 2014. № 129, pp. e28–e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>

3. De Hert S.G. Volatile anesthetics and cardiac function. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth*, 2006, №10, pp. 33–42. <https://doi.org/10.1177/108925320601000107>

4. De Hert SG. Cardioprotection by volatile anesthetics: what about noncardiac surgery? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*, 2011, № 25, pp. 899–901. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.08.004>

5. Солдатов П.Э., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н., Федотов А.П., Чугуев А.П. Выживаемость лабораторных животных в аргон-содержащих гипоксических средах. *Авиакосмическая и экологическая медицина*, 1998. № 32 (4). С. 33–37

6. Kiss A., Shu H., Hamza O., Santer D., Tretter E.V., Yao S. et al. Argon preconditioning enhances postischaemic cardiac functional recovery following cardioplegic arrest and global cold ischaemia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2018, № 54, pp. 539–546. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy104>

7. Pagel P.S., Krolikowski J.G., Shim Y.H., Venkatapuram S., Kersten J.R., Weihs D. et al. Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition in vivo. *Anesth. Analg.*, 2007, № 105, pp. 562–569. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000278083.31991.36>

8. Lemoine S., Blanchart K., Souplis M., Lemaitre A., Legallois D., Coulbault L. et al. Argon exposure induces postconditioning in myocardial ischemia–reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2017, № 22, pp. 564–573. <https://doi.org/10.1177/1074248417702891>

9. Fahlenkamp A.V., Rossaint R., Haase H., Al Kassam H., Ryang Y.M., Beyer C., Coburn M. The noble gas argon modifies extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling in neurons and glial cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 2012, № 674, pp. 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.045>

10. Jawad N., Rizvi M., Gu J., Adeyi O., Tao G., Maze M., Ma D. Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble

gases in an in vitro model of neuronal injury. *Neurosci. Lett.*, 2009, № 460, pp. 232–236. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.069>

11. Loetscher P.D., Rossaint J., Rossaint R., Weis J., Fries M., Fahlenkamp A. et al. Argon: neuroprotection in in vitro models of cerebral ischemia and traumatic brain injury. *Crit. Care.*, 2009, № 13, pp. R206. <https://doi.org/10.1186/cc8214>

12. Brucken A., Cizen A., Fera C., Meinhardt A., Weis J., Nolte K. et al. Argon reduces neurohistopathological damage and preserves functional recovery after cardiac arrest in rats. *Br J Anaesth.*, 2013, № 110, pp. i106–i112. <https://doi.org/10.1093/bja/aes509>

13. Brucken A., Kurnaz P., Bleilevens C., Derwall M., Weis J., Nolte K. et al. Dose dependent neuroprotection of the noble gas argon after cardiac arrest in rats is not mediated by K(ATP)-channel opening. *Resuscitation*, 2014, № 85, pp. 826–832. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.02.014>

14. De Deken J., Rex S., Monbaliu D., Pirenne J., Jochmans I. The efficacy of noble gases in the attenuation of ischemia reperfusion injury: a systematic review and meta-analyses. *Crit. Care. Med.*, 2016, № 44, pp. e886–96. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001717>

15. Hafner C., Qi H., Soto-Gonzalez L., Doerr K., Ullrich R., Tretter E.V. et al. Argon Preconditioning Protects Airway Epithelial Cells against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress. *Eur. Surg. Res.*, 2016, № 57, pp. 252–262. <https://doi.org/10.1159/000448682>

16. COESA. U.S. *Standard Atmosphere 1976*. Washington DC: U.S. Government Printing Office; 1976; 1–241. Report No.: NOAA-S/T76-1562.

17. Боева Е. А., Гребенчиков О. А. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая реаниматология*, 2022, № 18. С. 44–59. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-44-59>

18. Ma S., Chu D., Li L., Creed J.A., Ryang Y.M., Sheng H. et al. Argon Inhalation for 24 Hours After Onset of Permanent Focal Cerebral Ischemia in Rats Provides Neuroprotection and Improves Neurologic Outcome. *Crit. Care Med.*, 2019, № 47, pp. e693–e699. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003809>

19. Nespoli F., Redaelli S., Ruggeri L., Fumagalli F., Olivari D., Ristagno G. A complete review of preclinical and clinical uses of the noble gas argon: Evidence of safety and protection. *Ann. Card. Anaesth.*, 2019, № 22, pp. 122–135. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_111_18

20. Schneider F.I., Krieg S.M., Lindauer U., Stoffel M., Ryang Y.M. Neuroprotective Effects of the Inert Gas Argon on Experimental Traumatic Brain Injury In Vivo with the Controlled Cortical Impact Model in Mice. *Biology (Basel)*, 2022, № 11, pp. 158. <https://doi.org/10.3390/biology11020158>

21. Ulbrich F., Kaufmann K.B., Meske A. et al. The CORM ALF-186 Mediates Anti-Apoptotic Signaling via an Activation of the p38 MAPK after Ischemia and Reperfusion Injury in Retinal Ganglion Cells. *PLoS One*, 2016, № 11, pp. e0165182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165182>

22. Вдовин А.В., Ноздрачева Л.В., Павлов Б.Н. Показатели энергетического метаболизма мозга крыс при дыхании гипоксическими смесями, содержащими азот или аргон. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 1998, № 125. С. 618–619.

23. Петров В.А., Иванов А.О., Киндзерский А.В., Майоров И.В. Способ экстренного купирования острых ишемических приступов с нарушением мозгового или коронарного кровообращения. Патент

на изобретение № RU 2748126 C1. Дата регистрации: 01.06.2020. Дата публикации: 19.05.2021.

24. Петров В.А., Иванов А.О., Кочубейник Н.В., Шатов Д.В. Способ вспомогательной терапии при лечении и реабилитации больных с нарушениями кислородного баланса организма. Патент на изобретение № RU 2661771 C2. Дата регистрации: 13.12.2016. Дата публикации: 19.07.2018.

25. Spaggiari S., Kepp O., Rello-Varona S., Chaba K., Adjemian S., Pype J. et al. Antiapoptotic activity of argon and xenon. *Cell Cycle*, 2013, № 12, pp. 2636–2642. <https://doi.org/10.4161/cc.25650>

26. Yarin Y.M., Amarjargal N., Fuchs J., Haupt H., Mazurek B., Morozova S.V., Gross J. Argon protects hypoxia-, cisplatin- and gentamycin-exposed hair cells in the newborn rat's organ of Corti. *Hear. Res.*, 2005, № 201, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.09.015>

27. Wu L., Zhao H., Wang T., Pac-Soo C., Ma D. Cellular signaling pathways and molecular mechanisms involving inhalational anesthetics-induced organoprotection. *J. Anaesth.*, 2014, № 28, pp. 740–758. <https://doi.org/10.1007/s00540-014-1805-y>

28. David H.N., Haelewyn B., Degoulet M., Colomb D.G. Jr., Risso J.J., Abbraini J.H. Ex vivo and in vivo neuroprotection induced by argon when given after an excitotoxic or ischemic insult. *PLoS One*, 2012, № 7, pp. e30934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030934>

29. Fahlenkamp A.V., Coburn M., de Prada A., Gereitzig N., Beyer C., Haase H. et al. Expression analysis following argon treatment in an in vivo model of transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Med. Gas. Res.*, 2014, № 4, pp. 11. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-4-11>

30. Irani Y., Pype J.L., Martin A.R., Chong C.F., Daniel L., Gaudart J. et al. Noble gas (argon and xenon)-saturated cold storage solutions reduce ischemia-reperfusion injury in a rat model of renal transplantation. *Nephron Extra*, 2011, № 1, pp. 272–282. <https://doi.org/10.1159/000335197>

31. Faure A., Bruzzese L., Steinberg J.G., Jammes Y., Torrents J., Berdahl S.V. et al. Effectiveness of pure argon for renal transplant preservation in a preclinical pig model of heterotopic autotransplantation. *J. Transl. Med.*, 2016, № 14, pp. 40. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0795-y>

32. Mayer B., Soppert J., Kraemer S., Schemmel S., Beckers C., Bleilevens C. et al. Argon Induces Protective Effects in Cardiomyocytes during the Second Window of Preconditioning. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, № 17, pp. 1159. <https://doi.org/10.3390/ijms17071159>

33. Qi H., Soto-Gonzalez L., Krychtiuk K.A., Ruhittel S., Kaun C., Speidl W.S. et al. Pretreatment with argon protects human cardiac myocyte-like progenitor cells from oxygen glucose deprivation-induced cell death by activation of AKT and differential regulation of mapkinases. *Shock*, 2018, № 49, pp. 556–563. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000998>

34. Qi H., Zhang J., Shang Y., Yuan S., Meng C. Argon inhibits reactive oxygen species oxidative stress via the miR-21-mediated PDCD4/PTEN pathway to prevent myocardial ischemia/reperfusion injury. *Bioengineered*, 2021, № 12, pp. 5529–5539. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1965696>

35. Savary G., Lidouren, F., Rambaud, J., Kohlhauer, M., Hauet, T., Brunneval, P. et al. Argon attenuates multiorgan failure following experimental aortic cross-clamping. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, № 84, pp. 1170–1179. <https://doi.org/10.1111/bcp.13535>

36. Rizvi M., Jawad N., Li Y., Vizcaychipi M.P., Maze M., Ma D. Effect of noble gases on oxygen and glucose deprived injury in human tubular kidney cells. *Exp. Biol. Med.* (Maywood), 2010, № 235, pp. 886–891. <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.009366>

37. Grüne F., Kazmaier S., Hoeks S.E., Stolker R.J., Coburn M., Weyland A. Argon does not affect cerebral circulation or metabolism in male humans. *PLoS One*, 2017, № 12, pp. e0171962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171962>

38. Маркин А.А., Журавлева О.А., Моруков Б.В., Кузичкин Д.С., Заболотская И.В., Вострикова Л.В. Метаболические реакции организма при дыхании гипоксическими аргон-кислородными и азот-кислородными смесями. *Физиология человека*, 2017. № 43. С. 466–473. <https://doi.org/10.7868/S0131164617040105>

39. Шахнович П.Г., Иванов А.О., Черкашин Д.В., Беляев В.Ф., Свистов А.В., Андрианов В.П., Загаров Е.С. Возможность коррекции показателей микроциркуляции в условиях гипоксии. *Вестник российской военно-медицинской академии*, 2015. № 3, С. 28–32

40. Лысенко Е.А., Шмаров В.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Кутько О.В., Шульгина С.М. и др. Влияние дыхательных гипоксических газовых смесей (кислородно-азотной и кислородно-азотно-аргоновой) в условиях барокамеры на показатели клеточного иммунитета человека. *Клеточная иммунология*, 2022, № 43, С. 643–653. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-643-653>

References:

1. Bethesda M.D. *Nhlbi Morbidity and Mortality Chartbook*; National Heart, Lung and Blood Institute: Bethesda, MD, USA, 2002

2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J. et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: A report from the american heart association. *Circulation*, 2014. № 129, pp. e28–e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>

3. De Hert S.G. Volatile anesthetics and cardiac function. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth*, 2006, №10, pp. 33–42. <https://doi.org/10.1177/108925320601000107>

4. De Hert SG. Cardioprotection by volatile anesthetics: what about noncardiac surgery? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*, 2011, № 25, pp. 899–901. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.08.004>

5. Soldatov P.E., D'iachenko A.I., Pavlov B.N., Fedotov A.P., Chuguev A.P. Survival of laboratory animals in argon-containing hypoxic gaseous environments. *Aviakosm. Ekolog. Med.*, 1998, № 32, pp. 33–37. (In Russ.)

6. Kiss A., Shu H., Hamza O., Santer D., Tretter E.V., Yao S. et al. Argon preconditioning enhances postischemic cardiac functional recovery following cardioplegic arrest and global cold ischaemia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2018, № 54, pp. 539–546. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy104>

7. Pagel P.S., Krolikowski J.G., Shim Y.H., Venkatapuram S., Kersten J.R., Weihrauch D. et al. Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition in vivo. *Anesth. Analg.*, 2007, № 105, pp. 562–569. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000278083.31991.36>

8. Lemoine S., Blanchart K., Souplis M., Lemaitre A., Legallois D.,

Coulbault L. et al. Argon exposure induces postconditioning in myocardial ischemia–reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2017, № 22, pp. 564–573. <https://doi.org/10.1177/1074248417702891>

9. Fahlenkamp A.V., Rossaint R., Haase H., Al Kassam H., Ryang Y.M., Beyer C., Coburn M. The noble gas argon modifies extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling in neurons and glial cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 2012, № 674, pp. 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.045>

10. Jawad N., Rizvi M., Gu J., Adeyi O., Tao G., Maze M., Ma D. Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble gases in an in vitro model of neuronal injury. *Neurosci. Lett.*, 2009, № 460, pp. 232–236. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.069>

11. Loetscher P.D., Rossaint J., Rossaint R., Weis J., Fries M., Fahlenkamp A. et al. Argon: neuroprotection in in vitro models of cerebral ischemia and traumatic brain injury. *Crit. Care.*, 2009, № 13, pp. R206. <https://doi.org/10.1186/cc8214>

12. Brucken A., Cizen A., Fera C., Meinhardt A., Weis J., Nolte K. et al. Argon reduces neurohistopathological damage and preserves functional recovery after cardiac arrest in rats. *Br J Anaesth.*, 2013, № 110, pp. i106–i112. <https://doi.org/10.1093/bja/aes509>

13. Brucken A., Kurnaz P., Bleilevens C., Derwall M., Weis J., Nolte K. et al. Dose dependent neuroprotection of the noble gas argon after cardiac arrest in rats is not mediated by K(ATP)-channel opening. *Resuscitation*, 2014, № 85, pp. 826–832. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.02.014>

14. De Deken J., Rex S., Monbaliu D., Pirenne J., Jochmans I. The efficacy of noble gases in the attenuation of ischemia reperfusion injury: a systematic review and meta-analyses. *Crit. Care. Med.*, 2016, № 44, pp. e886–96. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001717>

15. Hafner C., Qi H., Soto-Gonzalez L., Doerr K., Ullrich R., Tretter E.V. et al. Argon Preconditioning Protects Airway Epithelial Cells against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress. *Eur. Surg. Res.*, 2016, № 57, pp. 252–262. <https://doi.org/10.1159/000448682>

16. COESA. *U.S. Standard Atmosphere 1976*. Washington DC: U.S. Government Printing Office; 1976; 1–241. Report No.: NOAA-S/T76-1562.

17. Boeva E.A., Grebenchikov O.A. Organoprotective Properties of Argon (Review). *General reanimatology*, 2022, №18, pp. 44–59. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-44-59> (in Russ.)

18. Ma S., Chu D., Li L., Creed J.A., Ryang Y.M., Sheng H. et al. Argon Inhalation for 24 Hours After Onset of Permanent Focal Cerebral Ischemia in Rats Provides Neuroprotection and Improves Neurologic Outcome. *Crit. Care Med.*, 2019, № 47, pp. e693–e699. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003809>

19. Nespoli F., Redaelli S., Ruggeri L., Fumagalli F., Olivari D., Ristagno G. A complete review of preclinical and clinical uses of the noble gas argon: Evidence of safety and protection. *Ann. Card. Anaesth.*, 2019, № 22, pp. 122–135. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_111_18

20. Schneider F.I., Krieg S.M., Lindauer U., Stoffel M., Ryang Y.M. Neuroprotective Effects of the Inert Gas Argon on Experimental Traumatic Brain Injury In Vivo with the Controlled Cortical Impact Model in Mice. *Biology (Basel)*, 2022, № 11, pp. 158. <https://doi.org/10.3390/biology11020158>

21. Ulbrich F., Kaufmann K.B., Meske A. et al. The CORM ALF-186 Mediates Anti-Apoptotic Signaling via an Activation of the p38 MAPK af-

ter Ischemia and Reperfusion Injury in Retinal Ganglion Cells. *PLoS One*, 2016, № 11, pp. e0165182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165182>

22. Vdovin A.V., Nozdracheva L.V., Pavlov B.N. Parameters of energy metabolism of the rat brain during inhalation of hypoxic mixtures containing nitrogen and argon. *Biull. Eksp. Biol. Med.*, 1998, № 125, pp. 618–619. (In Russ.)

23. Petrov V.A., Ivanov A.O., Kindzerskij A.V., Majorov I.V. Method of emergency relief of acute ischemic attacks with cerebral or coronary circulation failure. Patent № RU 2748126 C1. Date of registration: 01.06.2020. Date of publication: 19.05.2021. (In Russ.)

24. Petrov V.A., Ivanov A.O., Kochubejnik N.V., Shatov D.V. Method of auxiliary therapy in treatment and rehabilitation of patients with violations of the oxygen balance of the body. Patent № RU 2661771 C2. Date of registration: 13.12.2016. Date of publication: 19.07.2018. (In Russ.)

25. Spaggiari S., Kepp O., Rello-Varona S., Chaba K., Adjemian S., Pype J. et al. Antiapoptotic activity of argon and xenon. *Cell Cycle*, 2013, № 12, pp. 2636–2642. <https://doi.org/10.4161/cc.25650>

26. Yarin Y.M., Amarjargal N., Fuchs J., Haupt H., Mazurek B., Morozova S.V., Gross J. Argon protects hypoxia-, cisplatin- and gentamycin-exposed hair cells in the newborn rat's organ of Corti. *Hear. Res.*, 2005, № 201, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.09.015>

27. Wu L., Zhao H., Wang T., Pac-Soo C., Ma D. Cellular signaling pathways and molecular mechanisms involving inhalational anesthetics-induced organoprotection. *J. Anaesth.*, 2014, № 28, pp. 740–758. <https://doi.org/10.1007/s00540-014-1805-y>

28. David H.N., Haelewyn B., Degoulet M., Colomb D.G. Jr., Risso J.J., Abraini J.H. Ex vivo and in vivo neuroprotection induced by argon when given after an excitotoxic or ischemic insult. *PLoS One*, 2012, № 7, pp. e30934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030934>

29. Fahlenkamp A.V., Coburn M., de Prada A., Gereitzig N., Beyer C., Haase H. et al. Expression analysis following argon treatment in an in vivo model of transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Med. Gas. Res.*, 2014, № 4, pp. 11. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-4-11>

30. Irani Y., Pype J.L., Martin A.R., Chong C.F., Daniel L., Gaudart J. et al. Noble gas (argon and xenon)-saturated cold storage solutions reduce ischemia-reperfusion injury in a rat model of renal transplantation. *Nephron Extra*, 2011, № 1, pp. 272–282. <https://doi.org/10.1159/000335197>

31. Faure A., Bruzzese L., Steinberg J.G., Jammes Y., Torrents J., Berdah S.V. et al. Effectiveness of pure argon for renal transplant preservation in a preclinical pig model of heterotopic autotransplantation. *J. Transl. Med.*, 2016, № 14, pp. 40. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0795-y>

32. Mayer B., Soppert J., Kraemer S., Schemmel S., Beckers C., Bleilevens C. et al. Argon Induces Protective Effects in Cardiomyocytes during the Second Window of Preconditioning. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, № 17, pp. 1159. <https://doi.org/10.3390/ijms17071159>

33. Qi H., Soto-Gonzalez L., Krychtiuk K.A., Ruhittel S., Kaun C., Speidl W.S. et al. Pretreatment with argon protects human cardiac myocyte-like progenitor cells from oxygen glucose deprivation-induced cell death by activation of AKT and differential regulation of mapkinases. *Shock*, 2018, № 49, pp. 556–563. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000998>

34. Qi H., Zhang J., Shang Y., Yuan S., Meng C. Argon inhibits reactive oxygen species oxidative stress via the miR-21-mediated PDCD4/PTEN

pathway to prevent myocardial ischemia/reperfusion injury. *Bioengineered*, 2021, № 12, pp. 5529–5539. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1965696>

35. Savary G., Lidouren, F., Rambaud, J., Kohlhauer, M., Hauet, T., Brunneval, P. et al. Argon attenuates multiorgan failure following experimental aortic cross-clamping. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, № 84, pp. 1170–1179. <https://doi.org/10.1111/bcp.13535>

36. Rizvi M., Jawad N., Li Y., Vizcaychipi M.P., Maze M., Ma D. Effect of noble gases on oxygen and glucose deprived injury in human tubular kidney cells. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2010, № 235, pp. 886–891. <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.009366>

37. Grüne F., Kazmaier S., Hoeks S.E., Stalker R.J., Coburn M., Weyland A. Argon does not affect cerebral circulation or metabolism in male humans. *PLoS One*, 2017, № 12, pp. e0171962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171962>

38. Markin A.A., Juravlyova O.A., Morukov B.V., Kuzichkin D.S., Zabolotskaya I.V., Vostrikova L.V. Metabolic reactions of the body when breathing hypoxic argon-oxygen and nitrogen-oxygen gas mixtures. *Human Physiology*, 2017, № 43, pp. 466–473. <https://doi.org/10.7868/S0131164617040105> (In Russ.).

39. P.G. Shakhnovich, A.O. Ivanov, V.F. Belyaev, D.V. Cherkashin, A.S. Svistov, V.P. Andrianov, E.S. Zagarov. Possibility of correction of microcirculation indicators in hypoxia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2015, №3, pp. 28–32 (In Russ.).

40. Lysenko E.A., Shmarov V.A., Rykova M.P., Antropova E.N., Kutko O.V., Shulgina S.M. et al. The influence of respiratory hypoxic gas mixtures (oxygen-nitrogen and oxygen-nitrogen-argon) in a pressure chamber on the state of the human cellular immunity. *Cell immunology*, 2022, № 43, pp. 643–653. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-643-653> (In Russ.).

Сведения об авторах:

Агафонов Евгений Геннадьевич – научный сотрудник отделения кардиохирургии, врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, email: agafonov.cardiacsurge@ mail.ru, ORCID: 0000-0002-6074-1201

Золотарева Любовь Святославовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела детской реконструктивной и пластической хирургии НИИ Клинической хирургии ФГА-ОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15с3, email: l_zolotareva@ mail.ru, ORCID: 0000-0001-7662-8257

Зыбин Дмитрий Игоревич – кандидат медицинских наук. Заведующий отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, email: poison1983@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-7087-5441

Попов Михаил Александрович – кандидат медицинских наук. Старший научный сотрудник отделения кардиохирургии, врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, email: popovcardio88@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0316-8410

Мамешова Лина Жанатовна – студент факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1, email: linamameshova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9965-0641

Рыбаков Дмитрий Александрович – студент факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д.27, корп. 1, email: dmitriy-ryba@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-9736-5513

Донцов Владислав Викторович – научный сотрудник отделения кардиохирургии, врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, email: vvdontsov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2904-5213

Пронина Виктория Петровна – Кандидат медицинских наук. Старший научный сотрудник отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Россия, Москва, 129110, ул. Щепкина, д. 61/2, email: vpronina85@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2348-1500

Масленников Руслан Андреевич – ординатор отделения кардиохирургии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, email: rusmaslennikov@mail.ru, ORCID: 0009-0003-6143-9164

Марченко Лилия Юрьевна – научный сотрудник Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН. 123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А, email: golubajavoda@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9925-1413

Сигалева Елена Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН. 123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д.76А, email: sigaleva@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9899-1604

Шумаков Дмитрий Валерьевич – Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор. Руководитель кардиохирургического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, email: sdvtranspl@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-4204-8865

Information about the authors:

Agafonov Evgenii Gennad'evich – Researcher of the Department, doctor of Cardiac Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, 129110, Schepkina str., 61/2, Moscow, Russia, email: agafonov.cardiacsurger@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6074-1201

Zolotareva Lyubov Svyatoslavovna – PhD, senior researcher at the Department of Pediatric Reconstructive and Plastic Surgery, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, 123001, st. Sadovaya-Kudrinskaya, 15c3, Moscow, Russia, email: l_zolotareva@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7662-8257

Zybin Dmitrii Igorevich – PhD, Department head of the Cardiac Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, 129110, Schepkina str., 61/2, Moscow, Russia, email: poison1983@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-7087-5441

Popov Mikhail Aleksandrovich – PhD, Senior Researcher, doctor at the Department of Cardiac Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, 129110, Schepkina str., 61/2, Moscow, Russia, email: popovcardio88@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0316-8410

Mameshova Lina Zhanatovna – student of the MSU Faculty of Medicine, 119991, Lomonosovsky avenue, 27, Moscow, Russia, email: linamameshova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9965-0641

Rybakov Dmitry Aleksandrovich – student of the MSU Faculty of Medicine, 119991, Lomonosovsky avenue, 27, Moscow, Russia, email: dmitriy-ryba@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-9736-5513

Dontsov Vladislav Viktorovich – Researcher, doctor of the Department of Cardiac Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, 129110, Schepkina str., 61/2, Moscow, Russia, email: vvdontsov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2904-5213

Pronina Victoria Petrovna – Candidate of Medical Sciences. Senior Researcher at the Department of Cardiac Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, 129110, Schepkina str., 61/2, Moscow, Russia, email: vpronina85@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2348-1500

Maslennikov Ruslan Andreevich – Resident of the Department of Cardiac Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, 129110, Schepkina str., 61/2, Moscow, Russia, email: rusmaslennikov@mail.ru, ORCID: 0009-0003-6143-9164

Marchenko Liliya Yurievna – Researcher at the State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 123007, 76A Khoroshevskoe shosse str., Moscow, Russia email: golubajavoda@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9925-1413

Sigaleva Elena Eduardovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher at the State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 123007, 76A Khoroshevskoe shosse str., Moscow, Russia email: sigaleva@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9899-1604

Shumakov Dmitrii Valer'evich – MD, PhD, professor, corresponding member RAS, Head of the Department of Cardiac and Vascular Surgery of the MONIKI named after M.F. Vladimirkii, 129110, Schepkina str., 61/2, Moscow, Russia, email: sdvtranspl@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-4204-8865