

Органопротективные свойства аргона (обзор)

Е. А. Боева*, О. А. Гребенчиков

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР),
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: Е. А. Боева, О. А. Гребенчиков. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 44–59. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-44-59> [На русск. и англ.]

Резюме

История изучения органопротективных свойств аргона (Ar) начинается с 1998 г., когда коллектив российских авторов провел исследование воздействия гипоксических газовых смесей на организм млекопитающих. За несколько десятилетий были получены данные о кардио-, нейро-, нефропротективных свойствах аргона при различных патологических состояниях в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro*. Однако, отсутствие на сегодняшний день клинических исследований побудило нас провести систематический обзор с анализом публикаций доклинических исследований, в которых были выявлены органопротективные свойства аргона, что, как представляется, позволило бы приступить к его клиническому изучению.

Цель обзора. Изучение механизмов органопротективных свойств аргона в доклинических исследованиях.

Материалы и методы. В ходе поиска обнаружили 266 статей. Алгоритм поиска информации разработали в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) в базе данных PubMed и Google Scholar. Он включал в себя поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Перечень ключевых слов в базе данных PubMed и Google Scholar: «argon», «ar», «protection», «mechanism». В обзор включили исследования, проводимые *in vivo* и *in vitro*.

Результаты. В результате выявили следующие механизмы действия аргона: активация N-концевой киназы c-Jun (JNK), p38(ERK1/2), ERK1/2 на моделях эпителиальных клеток дыхательных путей, культурах нейронов и клеток астроглии, а также на модели ишемии сетчатки и реперфузионных повреждений у крыс и модели ишемии-реперфузии миокарда кроликов. На моделях мелких грызунов выявили достоверные нейропротективные эффекты аргона, а также его влияние на процессы апоптоза.

Закключение. Результаты доклинических исследований аргона не только показали его безопасность, но и доказали органопротективные свойства на моделях *in vitro*, *in vivo*. Все вышеизложенное позволяет инициировать клинические исследования аргона, которые, как представляется, могли бы существенно улучшить исходы пациентов после церебральных катастроф, в частности, у пациентов после ишемического инсульта.

Ключевые слова: аргон; органопротективные свойства; нейропротекция; ЧМТ; инсульт; СЛР

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Organoprotective Properties of Argon (Review)

Ekaterina A. Boeva*, 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

The history of studying the organoprotective properties of argon (Ar) began in 1998 when a group of Russian researchers investigated the effect of hypoxic gas mixtures on mammalian organisms. Over several decades, evidence of the cardio-, neuro-, and nephroprotective effects of argon in various diseases and conditions in experimental models *in vivo* and *in vitro* have been accumulated. However, the lack of clinical studies to date has prompted us to carry out a systematic review analyzing the results of preclinical studies revealing organoprotective properties of argon, which could provide a rationale for its future clinical studies.

The aim of this review is to describe the mechanisms of organoprotective properties of argon determined in preclinical studies.

Адрес для корреспонденции:

Екатерина Александровна Боева
E-mail: eboeva@fnkcr.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Boeva
E-mail: eboeva@fnkcr.ru

Material and methods. The search yielded 266 articles. The search algorithm was developed in accordance with the requirements and reporting guidelines for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) in the PubMed and Google Scholar databases. The methodology included using search queries, keywords (including MeSH), and logical operators. The keywords used for the search in the PubMed and Google Scholar databases were «argon», «ar», «protection», and «mechanism». The review included *in vivo* and *in vitro* studies.

Results. The following mechanisms of argon action were identified: activation of N-terminal c-Jun kinase (JNK), p38(ERK1/2), and ERK1/2 in models of airway epithelial cells, neuronal and astroglial cell cultures, as well as in models of retinal ischemia and reperfusion injury in rats and a rabbit model of ischemia-reperfusion myocardium. Significant neuroprotective effects of argon and its influence on apoptosis were shown using small rodent models.

Conclusion. The results of preclinical studies of argon have proved both its safety and organoprotective properties in *in vitro* and *in vivo* models. Analysis of the data provides a rationale for the initiation of clinical studies of argon, which could significantly improve outcomes in patients after cerebrovascular accidents, particularly post ischemic stroke.

Keywords: argon; organoprotective properties; neuroprotection; TBI; stroke; CPR

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

История изучения органопротективных свойств аргона (Ar) начинается с 1998 г., когда коллектив российских авторов провел исследование воздействия гипоксических газовых смесей на основе аргона на организм млекопитающих [1]. В ходе исследования было проведено три эксперимента, показавших, что добавление аргона в гипоксические смеси, содержащие 4–5% объема кислорода, повысило выживаемость животных по сравнению с аналогичными смесями на основе азота.

С тех пор было опубликовано большое количество работ по этой проблеме. За несколько десятилетий были получены данные о кардио-, нейро-, нефропротективных свойствах аргона при различных патологических процессах в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* [2–36]. Получены новые знания о молекулярных механизмах действия аргона, проведено сравнение защитных эффектов аргона и других благородных газов, в частности, ксенона [37–39].

Однако, отсутствие на сегодняшний день клинических исследований по данной проблематике побудило нас провести систематический обзор с анализом публикаций доклинических исследований, в которых были выявлены органопротективные свойства аргона, что, как представляется, позволило бы приступить к его клиническому изучению [40–42].

Цель обзора — изучение механизмов органопротективных свойств аргона в доклинических исследованиях.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [43] в базе данных PubMed и Google Scholar. Он включал в себя поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т. ч. MeSH) и логических операторов. Со-

гласно поставленной цели поиска, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги не использовали. Английский язык установили в качестве языкового ограничения. Перечень ключевых слов в базе данных PubMed и Google Scholar: «argon», «ar», «protection», «mechanism». В обзор включили исследования, проводимые *in vivo* и *in vitro*. Статьи, содержащие термины «ar laser» и «ar coagulation», исключили. Отбор публикаций для исследования представили на рис. 1.



Рис. 1. Блок-схема включения публикаций в обзор.

Органопротективные свойства

Результаты последних исследований органопротективных свойств аргона на различных моделях отражены в работах [44–48]. При этом в ходе исследований обычно были получены либо положительные, либо нейтральные результаты воздействия аргона, что, скорее всего, зависело от его концентрации, длительности и модели эксперимента [49, 50].

В таблице привели основные исследования механизма действия аргона в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

На рис. 2 представили основные механизмы действия аргона.

Основные исследования механизма действия аргона.

Авторы	Модель	Аргон	
		Защитные эффекты	Механизм действия
Hafner C., Qi H., Soto-Gonzalez L. et al. [2]	A549 (эпителиальные клетки дыхательных путей)	Увеличение жизнеспособности клеток на 5–47% ($p < 0,0001$)	— активация N-концевой киназы c-Jun (JNK), p38(ERK1/2), ERK1/2, но не пути Akt
Brücken A., Kurnaz P. et al. [3]	Остановка сердца у крыс	Снижение индекса повреждения нейронов в неокортексе и области СА $\frac{3}{4}$ гиппокампа	— отсутствие влияния на АТФ-зависимые калиевые каналы
Lemoine S., Blanchart K. et al. [4]	Крысы-самцы линии Вистар и морские свинки, ушки предсердий человека	Восстановление сократительной силы в ушках предсердий человека после гипоксии/реинфузии в группе аргона с $51 \pm 2\%$, в группе без кондиционирования до $83 \pm 7\%$ ($p < 0,001$)	— ингибирование открытия ПНМП (пора неспецифической митохондриальной проницаемости)
Mayer B., Soppert J., Kraemer S. et al. [5]	<i>In vitro</i> , модель первично изолированных кардиомиоцитов	Повышение жизнеспособности через 24 ч после предварительного кондиционирования (второе окно предварительного кондиционирования) ($p = 0,015$)	— индукция транскриптов гена HSP27 — увеличение экспрессии 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) ($p = 0,001$)
Ulbrich F., Kaufmann K., Roesslein M. et al. [6]	Клетки нейробластомы (клеточная линия SH-SY5Y; ATCC № CRL-2266)	Антиапоптотическое и нейропротективное действие посредством ингибирования TLR2, TLR4	— ингибирование AV-положительных и PI-отрицательных клеток и активности каспазы-3 — уменьшение плотности рецепторов TLR2 и TLR4 на поверхности клеток — ослабление фосфорилирования IRAK, но не экспрессию белка MyD88 — увеличивает фосфорилирование ERK1/2
Ulbrich F., Lerach T., Biermann J. et al. [7]	Клетки нейробластомы (SH-SY5Y; ATCC № CRL-2266)	Нейропротективное действие (уменьшение выраженности ишемии сетчатки)	— ингибирование активации факторов транскрипции NF- κ B и STAT3 — снижение экспрессии интерлейкина-8 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
Spaggiari S., Kepp O., Rello Varona S. et al. [8]	Культура клеток остеосаркомы человека U2OS, стабильно экспрессирующая химеру гистонового 2B-красного флуоресцентного белка (RFP-H2B) (которая метит хроматин)	Антиапоптотическое действие	— ингибирование нескольких проявлений STS-индуцированного апоптоза, в том числе диссипации $\Delta\Psi$ и активации каспазы-3
Fahlenkamp A. V., Rossaint R. et al. [9, 10]	Первичные культуры нейронов и клеток астроглии, линия клеток микроглии BV-2	Повышение активности ERK1/2 в микроглии	— влияние на киназу, регулируемую внеклеточным сигналом (ERK1/2) — добавление MEK-ингибитора U0126 устраняло индуцированное фосфорилирование ERK1/2
Zhao H., Mitchell S. et al. [11]	Культуры нейронов коры головного мозга крыс	Уменьшение размера инфаркта мозга	— активация пути PI-3K/Akt, активация HO-1 и ингибирование GSK-3 β — подавление активации NF- κ B — активация каспазы-3 и ядерного фактора- κ B в коре и гиппокампе
Zhao H., Mitchell S. et al. [12]	Культуры клеток коры головного мозга <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> семидневных крысы	Уменьшение активации и пролиферации астроцитов гиппокампа	— активация транскрипционный фактор NF-E2, родственного фактору 2 (Nrf2) — увеличение p-mTOR, ядерного фактора (эритроидного происхождения 2)

Продолжение таблицы.

Авторы	Модель	Аргон	
		Защитные эффекты	Механизм действия
Harris K., Armstrong S. P. et al. [13]	Модель <i>in vitro</i> с использованием органо-типических срезов гиппокампа мозга мыши, травма	Уменьшение вторичных повреждений	— отсутствие влияния на токи TREK-1, что говорит о том, что калиевый канал не участвует в ней-ропротекции аргонем
David H. N., Haelewyn B. et al. [14]	Ишемический ин-сульг, <i>in vivo</i>	Повышение тромболитической и ферментативной активности	— обсуждение механизма взаимо-действия аргона и tPA
Höflig A., Weinandy A. et al. [15]	Крысы, субарахноидальное кровоизлияние	Снижение риска преждевременной смерти (смерть до запланированной эвтаназии) до 20,6% по сравнению с контрольной группой (95% ДИ, 4,39–96,7)	— индуцируемая гипоксией эксп-рессия гемоксигеназы 1 α , инду-цируемая фактором 1 α , приводя-щая к улучшению выживаемости нейронов, может способствовать благоприятному эффекту приме-нения аргона после субарахноидального кровоизлияния
Zhuang L., Yang T. et al. [16]	Модель асфиксии у крыс	Уменьшение объема гипоксиче-ски-ишемического повреждения	— увеличение экспрессии Bcl-2
Fahlenkamp A. V., Coburn M. et al. [17]	Крысы, двухчасовая транзитная окклюзия средней мозговой артерии	Нейропротективные свойства	— усиление экспрессии TGF- β экс-прессия IL-1 β , IL-6, iNOS, TGF- β , и NGF
Ulbrich F., Schallner N. et al. [18]	Ишемия сетчатки и реперфузионные повреждения у крыс	Уменьшение количества по-врежденных ганглиозных клеток сетчатки	— опосредованное аргонем инги-бирование NF- κ B — экспрессия Bcl-2, Вах и ка-спазы-3, NF- κ B
Ulbrich F., Kaufmann K. B. et al. [19]	Ишемия сетчатки и реперфузионные повреждения у крыс	Уменьшение ишемических и ре-перфузионных повреждений клеток сетчатки	— повышение фосфорилирова-ния p38 и ERK1/2, но не JNK MAP-киназы. — экспрессия HSP — изменение HO-1
Abraimi J. H., Kriem B., Balon N. et al. [20]	Крысы	Увеличение порогового давле-ния аргона для начала потери рефлекса выпрямления ($p < 0,005$)	— действие на ГАМК-рецепторы
Faure A., Bruzzese L., Steinberg J. G., et al. [21]	Гетеротопическая аутоперсплантация почки у свиней	Улучшение восстановления функции по результатам кли-ренса креатинина, выделяемого натрия	— повышение экспрессии Hsp27 — экспрессия TNF-альфа, IL-1-бета и IL-6.
Liu J., Nolte K., Brook G. et al. [22]	Крысы, транзитная окклюзия средней мозговой артерии	Уменьшение неврологического дефицита в течение первой не-дели и сохранение нейронов в пограничной зоне ишемии через 7 дней после инсульта	— переключение поляризации микроглии/макрофагов в сторону фенотипа M2 после ишемического инсульта — изменение количества NeuN-позитивных клеток в ROI
Quentin de Roux Q., Lidouren F. et al. [23]	Кролики, ишемиче-ское повреждение	Увеличение сердечного выброса, уменьшение потребности в нор-эпинефрине, уменьшение выра-женности метаболического аци-доза, уменьшение повреждения почек, печени	— первоначальное снижение HMGB1
Qi H., Soto-Gonzalez L. et al. [24]	Модель ишемии/ре-перфузии миокарда, кролики	Уменьшение ишемических по-вреждений миокарда	— активация пути JNK, ERK1/2 и Akt — изменение LDH и mtDNA, ин-терлейкина 1 β
David H. N., Dhilly M. et al. [25]	Крысы, введение пре-паратов	Блок двигательной сенсibilиза-ции и контекстно-зависимой двигательной активности, вы-званной повторным введением амфетамина в течение длитель-ного времени	— ингибирование μ -опиоидного рецептора и везикулярного транс-портера моноамина-2 — снижение высвобождения до-фамина, вызванного KCl

Нейропротективные свойства

Модель черепно-мозговой травмы. С целью изучения нейропротективных свойств аргона были проведены исследования *in vitro*, *in vivo* на различных животных.

Для исследования нейропротективных свойств аргона использовалась модель череп-

но-мозговой травмы, описанная L. Grüßer и со-авт. [26]. В данном исследовании были изучены эффекты аргона 50%, десфлурана 6% и их ком-бинации в модели ЧМТ *in vitro* со временем ин-кубации, аналогичным временным интервалам приема препаратов в повседневной клинической практике. Выраженность травмы оценивали с

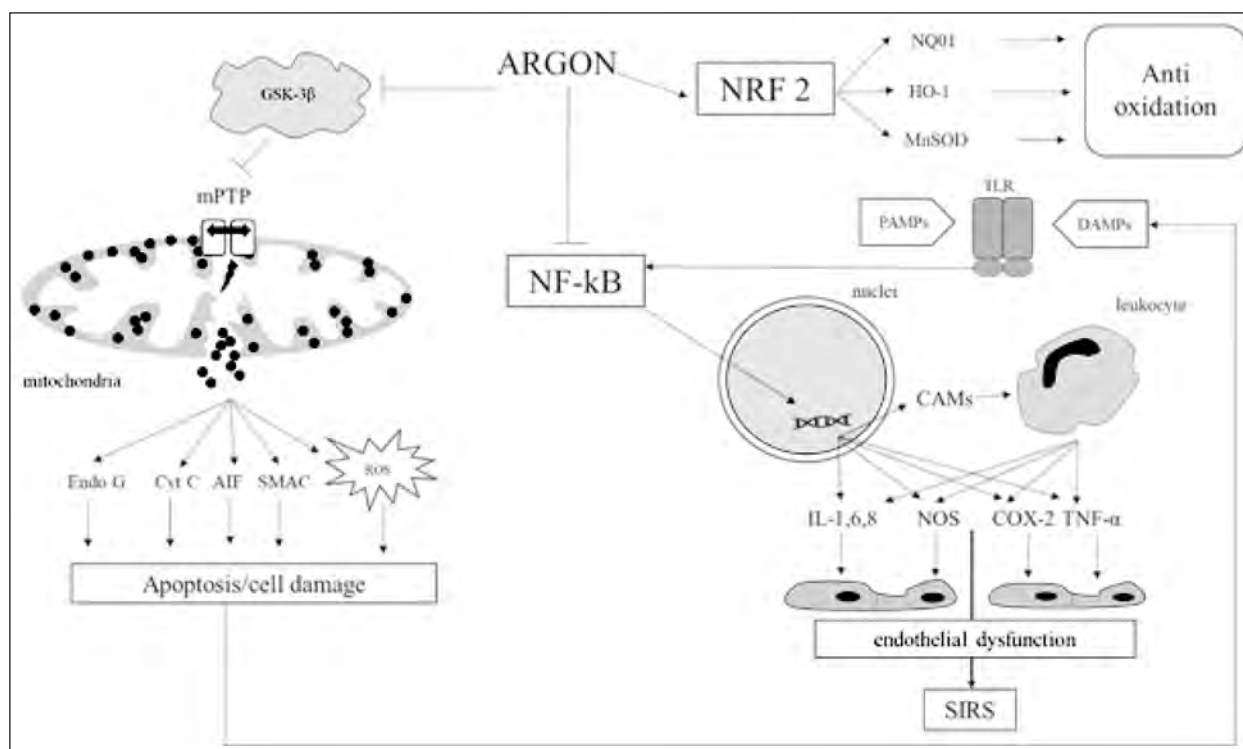


Рис. 2. Молекулярные механизмы реализации органопротективных свойств аргона.

Примечание. GSK-3β — киназа гликогенсинтазы 3β; AIF — апоптоз-индуцирующий фактор; ROS — активные формы кислорода; Cyt C — цитохром C; Endo G — эндонуклеаза G; SMAC — апоптотический белок; CAM — молекулы клеточной адгезии; COX — циклооксигеназа; I/R — ишемия/реперфузия; TLR — толл-подобный рецептор; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; mPTP — пора неспецифической митохондриальной проницаемости; NOS — NO-синтаза; HO-1 — гемоксигеназа; MnSOD — митохондриальная Mn-супероксиддисмутаза, NF-κB — ядерный фактор «каппа-би», NRF — редокс-чувствительный транскрипционный фактор, NQO1 — хинон 1.

помощью флуоресцентных изображений. Результаты показали, что ни аргон 50%, ни десфлуран 6%, ни их комбинация не могут значительно снизить выраженность травмы по сравнению со стандартной атмосферой. Однако, по сравнению с десфлураном 6%, аргон 50% оказывал довольно выраженное нейропротективное влияние в течение первых 2 ч после очаговой механической травмы ($p=0,015$).

Также нейропротективные свойства аргона после черепно-мозговой травмы были подтверждены в исследовании [27, 51], где на модели ЧМТ у мышей сравнивался эффект 24-часовых ингаляций Ar 70%/O₂ 30% и N₂ 70%/O₂ 30%, начатых в первые 10 мин после получения ЧМТ. В данном исследовании был выявлен нейропротективный эффект аргона у мышей, проявлявшийся, в сравнении с контрольной группой, в виде уменьшения неврологического дефицита в течение первой недели после травмы (SNAP: $p<0,001$ и NeuroScore: $p<0,01$; ходьба по лучу: $p<0,05$). На 3-й день после перенесенной ЧМТ в группе Ar отмечалось уменьшение очага повреждения головного мозга при МРТ исследовании в сравнении с группой контроля ($6,3\pm0,4$ и $9,6\pm0,5$ мм³; $p<0,001$), а также ускорение восстановления

памяти до 6 недель (средняя задержка: 14 ± 2 и 32 ± 6 с соответственно; $p<0,05$).

В другом крупном исследовании, проведенном J. Creed и соавт. [28], на модели закрытой ЧМТ ингаляция аргона в течение 24 ч в концентрации Ar 70%/O₂ 30% и Ar 79%/O₂ 21% в сравнении с ингаляцией азота N₂ 70%/O₂ 30% и N₂ 79%/O₂ 21% не оказала положительного эффекта.

Модель ишемического повреждения. L. Zhuang и соавт. [16] в исследовании по сравнению нейропротективных свойств инертных газов показали, что аргон обеспечивает нейропротекцию как от умеренного, так и от тяжелого ишемического повреждения головного мозга, вероятно, за счет синтеза белков, препятствующих апоптозу. В исследовании использовали 70% объемную концентрацию аргона, гелия, ксенона или азота с кислородом в модели гипоксическо-ишемического повреждения. Интересно, что аргон улучшил выживаемость клеток, в то время как ксенон и гелий этого не продемонстрировали. Количественный анализ показал, что обработка аргоном, гелием и ксеноном значительно увеличила количество здоровых клеток в правой области СА гиппокампа с 37 ± 8 в контрольной группе до 54 ± 6 , 48 ± 5 и

47±5 соответственно ($F=25$; $p<0,001$). Ксенон и аргон уменьшили объем инфаркта мозга на 42% ($F=4,4$, $p<0,05$) и 38% ($p<0,05$) по сравнению с контролем. Кроме того, в исследовании было выявлено повышение экспрессии Bcl-2, что ингибирует развитие апоптоза. Экспрессия Bcl XL была увеличена в группе с гелием и ксеноном по сравнению с контрольной группой ($F=5,9$; $p=0,0025$).

М. Koziaikova и соавт. [29] использовали модель гипоксии-ишемии *in vitro* для оценки нейротекторных свойств ряда благородных газов, гелия, неона, аргона, криптона и ксенона. Органотипические срезы мозга гиппокампа мышей подвергали кислородно-глюкозной депривации, а повреждение оценивали количественно с использованием флуоресценции йодида пропидия. И ксенон, и аргон были одинаково эффективными нейротекторами, при этом 0,5 атм ксенона или аргона снижали выраженность повреждения вещества мозга на 96% ($p<0,0001$), тогда как гелий, неон и криптон были лишены какого-либо защитного эффекта.

В исследовании F. Ulbrich и соавт. [7] *in vitro* и *in vivo* подтвердили защитный эффект аргона и привели результаты исследования молекулярного механизма его действия (рис. 2). Аргон оказал нейротекторное действие за счет ингибирования активации факторов транскрипции NF-κB и STAT3. В то время как STAT5 и CREB оставались незатронутыми, ингибирование TLR2 и TLR4 противодействовало действию аргона на NF-κB и STAT3. Ингибирование либо NF-κB, либо STAT3 обращало вспять полезные эффекты аргона. Кроме того, аргон обладает специфическими противовоспалительными свойствами; экспрессия белка IL-8 и мРНК изменились при обработке аргоном. Обработка аргоном значительно снижала экспрессию белка IL-8 (ротенон — $1,28±0,20$ против ротенон+аргон — $0,90±0,13$, $p<0,001$). Обработка аргоном привела также к снижению экспрессии мРНК IL-8 (необработанные клетки по сравнению с ротеноном — $2,93±0,49$, $p<0,001$; ротенон — $2,93±0,49$ по сравнению с ротенон+аргон — $1,54±0,25$, $p<0,01$).

Крупные исследования были проведены F. Ulbrich и соавт. [6, 7, 19], которым удалось показать, что эффект защиты нейронов аргоном зависит от его дозы и времени применения, и может быть опосредован через ERK1/2 и NF-κB-зависимый путь *in vivo*. В результате было выявлено, что аргон растворим в среде для культивирования клеток, и равновесие распределения достигается менее чем за 2 ч. Кроме того, аргон оказывает значительное дозозависимое антиапоптотическое действие на нейроны человека (модель линии клеток нейробластомы человека), при этом аргон в концентрации 75 об. % демонстрирует наиболее

впечатляющий эффект. Аргон ингибировал апоптоз, индуцированный ротеноном, о чем свидетельствовало ингибирование AV-положительных и пропидия-йодид (PI-отрицательных) клеток и активность каспазы-3. Содержание AV-положительных и PI-отрицательных клеток [%] было достоверно выше в группе FR180204+ротенон+аргон 75 об. % [2 ч] — $21,2±1,9\%$, $p<0,001$. В ходе исследования было выявлено, что аргон опосредует антиапоптотическую передачу сигналов, уменьшая плотность рецепторов TLR2 и TLR4 на поверхности клеток.

А. Fahlenkamp и соавт. [9, 10] подвергали воздействию 50 об. % аргона первичные культуры нейронов и клеток астроглии, а также линию клеток микроглии BV-2. Дальнейшие возможные эффекты изучались после стимуляции микроглии LPS в концентрации 50 нг/мл. Повышенное фосфорилирование ERK1/2 после воздействия аргона также было обнаружено в астроцитах и нейронах, но оно не имело достоверного изменения. Аргон существенно не влиял на LPS-индуцированную активацию ERK1/2 и индукцию воспалительных цитокинов в микроглии. Добавление MEK-ингибитора U0126 устраняло индуцированное фосфорилирование ERK1/2. Активность клеточной фосфатазы и инактивация фосфорилированного ERK1/2 не изменялись под действием аргона. Аргон усиливал активность ERK1/2 в микроглии посредством «вышестоящей» киназы MEK, вероятно, посредством прямого способа активации. Тем самым в данном исследовании *in vitro* было определено влияние аргона на киназу (ERK1/2), регулируемую внеклеточным сигналом. Это повсеместно распространенный фермент с многочисленными функциями в пролиферации и выживании клеток.

Н. Zhao и соавт. [11] подвергали воздействию кислорода и глюкозы в течение 90 мин *in vitro* культуры нейрональных клеток коры головного мозга крыс — 70% Ar или N₂ с 5% CO₂, сбалансированным с O₂, при 33°C в течение 2 ч. В результате было продемонстрировано, что активация протенкиназы-B (путь PI-3K/Akt), активация гемоксигеназы (HO-1) и ингибирование GSK-3β являются возможными молекулярными механизмами, лежащими в основе полезных эффектов аргона как *in vivo*, так и *in vitro* [52, 53]. Кроме того, ингибирование активации пути HO-1 и PI-3K/Akt значительно ослабляло индуцированную аргоном и гипотермией нейротекцию при OGD — индуцированном повреждении *in vitro* или *in vivo*. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что аргон, возможно, работает в синергии с гипотермией, обеспечивая надежную нейротекцию на модели инсульта у крыс.

В ходе исследования авторы предположили, что аргон при гипотермии увеличивает экспрессию HO-1 главным образом в нейронах, обеспечивая их цитопротекцию, хотя вполне вероятно, что множественные молекулярные пути также могут быть вовлечены в защитные механизмы при ишемии. Кроме того, было показано, что подавление активации NF- κ B уменьшает повреждение нейронов при модели глобальной церебральной ишемии. Активация NF- κ B подавлялась комбинацией аргона и гипотермии.

H. Zhao и соавт. [11] подвергали кислородно-глюкозной депривации культуры нейрональных клеток коры головного мозга крыс *in vitro* (OGD) в течение 90 мин, а затем — воздействию 70% аргона или азота с 5% диоксидом углерода и уравнивали кислородом в течение 2 ч. *In vivo* семидневных крыс подвергали односторонней перевязке общей сонной артерии с последующим развитием ишемии вследствие гипоксического воздействия (8% кислорода, сбалансированного с азотом) в течение 90 мин. Далее они подвергались воздействию 70% аргона или азота, сбалансированного с кислородом, в течение 2 ч. *In vitro* обработка аргоном культур кортикальных нейронов привела к значительному увеличению p-mTOR и ядерного фактора (производного эритроид 2-подобного (Nrf2) ($p < 0,05$) и защите от OGD. Ингибирование mTOR с помощью рапамицина или Nrf2 с помощью siRNA отменяло опосредованную аргоном нейропротекцию. *In vivo* воздействие аргона значительно усиливало Nrf2 и его нижестоящий эффектор NAD(P)H дегидрогеназу, хинон 1 (NQO1) и супероксиддисмутазу 1 (SOD1) ($p < 0,05$). Потенциально аргон работает через сигнальный каскад клеток PI-3K, а также ERK, и, кроме того, он может также действовать через перекрестные пути между PI3K и ERK. Это также подтверждается использованием ингибитора PI-3K вортманнина и ингибитора ERK1/2 — U0126. Тем самым было показано, что нейропротекторные механизмы аргона включают активацию транскрипционного фактора NF-E2, родственного фактору 2 (Nrf2), который считается ключевым медиатором органопротекции, повышающим экспрессию многих антиоксидантов [54, 55].

Патофизиология вторичного повреждения мозга сложна и включает множество каскадов, однако, считается, что эксайтотоксичность глутамата играет ключевую роль [56]. В исследовании K. Harris и соавт. [13] показали, что нейропротективные свойства аргона не «отменялись» глицином, что указывает на то, что нейропротекторный эффект аргона не опосредован участком глицина NMDA-рецептора. Это подтверждается электрофизиологическими данными, показывающими, что аргон не оказывает

влияния на рецепторы NMDA при высоких или низких концентрациях глицина. Отсутствие влияния аргона на токи TREK-1 указывает на то, что этот калиевый канал также не участвует в нейропротекции.

N. Jawad и соавт. [57] исследовали в модели повреждения нейронов *in vitro* нейропротекторные свойства криптона, аргона, неона и гелия. Чистые культуры нейронов, полученные из коры головного мозга эмбриональных мышей BALB/c, были повреждены вследствие кислородно-глюкозной депривации. Культуры подвергали воздействию либо азотной гипоксии, либо гипоксии вследствие вентиляции благородными газами в сбалансированном солевом растворе, лишенном глюкозы, в течение 90 мин. Культурам давали восстановиться в нормальной питательной среде еще в течение 24 ч, в азоте или благородном газе. Кислородно-глюкозная депривация вызывала снижение восстанавливающей способности клеток до $0,56 \pm 0,04$ в отличие от благородного газа ($p < 0,001$). Как и ксенон ($0,92 \pm 0,10$; $p < 0,001$), аргон обеспечивал нейропротекцию ($0,71 \pm 0,05$; $p < 0,01$). Аргон показал улучшение восстанавливающей способности до $1,15 \pm 0,11$ ($p < 0,05$). Исследования продемонстрировали, что дешевый и широко доступный благородный газ аргон имеет потенциал в качестве нейропротектора.

В исследовании A. Höllig и соавт. [15] был проведен анализ действия аргона при субарахноидальном кровоизлиянии. Через 1 ч после индукции субарахноидального кровоизлияния с помощью эндоваскулярной перфорации в течение 1 ч применяли смесь дыхательных газов, содержащую 50 об. % аргона / 50 об. % кислорода (группа аргона) или 50 об. % азота / 50 об. % кислорода (контрольная группа). Посткондиционирование аргоном привело к снижению риска преждевременной смерти (смерть до запланированной эвтаназии) до 20,6% по сравнению с контрольной группой (95% ДИ 4,39–96,7). Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора 1 α и гемоксигеназы 1 в гиппокампе была увеличена в группе аргона. Таким образом, гипоксией-индуцированный фактор 1 α индуцирует экспрессию гемоксигеназы 1, приводя к улучшению выживаемости нейронов, что может способствовать положительному эффекту применения аргона после субарахноидального кровоизлияния.

Исследование A. Fahlenkamp и соавт. [17] было направлено на выяснение защитных механизмов лечения аргоном в модели транзиторной очаговой ишемии головного мозга у крыс (tMCAO). В ходе исследования идентифицировали несколько генов, транскрипция которых была повышена через 24 ч после вмешательства и уровни экспрессии которых значи-

тельно различались между группами. У животных группы плацебо количество астроцитов, микроглии и нейронов существенно не различалось в исследуемых группах. После обработки аргоном несколько маркеров воспаления показали значительно более высокие уровни экспрессии через 24 ч после вмешательства. Экспрессия интерлейкинов IL-1 β и IL-6 была значительно повышена в группе tMCAO+аргон по сравнению с группой tMCAO+плацебо (IL-1 β : увеличение в 1,7 раза, $p<0,05$; IL-6: увеличение в 1,7 раза, $p<0,05$). То же самое было обнаружено для экспрессии iNOS, которая была значительно индуцирована в группе tMCAO+аргон (увеличение в 3,5 раза по сравнению с tMCAO+плацебо, $p<0,001$). В исследовании было обнаружено, что экспрессия TGF- β повышена через 24 ч в группе tMCAO+аргон, в то время как в группе tMCAO+плацебо экспрессия не изменялась.

Нейропротективные свойства аргона были исследованы S. Ma и соавт. [58]. Длительное вдыхание 70% аргона в течение 24 ч после инсульта *in vivo* обеспечивает нейропротекцию и улучшает неврологический исход и общее восстановление через 7 дней. Крысам выполнялась окклюзия средней мозговой артерии с последующей ингаляцией 70% аргона или азота и 30% кислорода в течение 24 ч. На 7-й день после операции была проведена оценка неврологического статуса по 48 баллам и гистологического размера поражения. После ингаляции аргона в течение 24 ч сразу после индукции «тяжелой постоянной ишемии» неврологический исход (Neuroscore, $p=0,034$), общее восстановление (масса тела, $p=0,02$), объем инфаркта головного мозга (общий объем инфаркта, $p=0,0001$; объем инфаркта коры мозга, $p=0,0003$; объем подкоркового инфаркта, $p=0,0001$) были значительно лучше по сравнению с группой контроля. При этом неврологический исход и общее восстановление также значительно улучшились, даже когда лечение аргоном было отложено на 2 ч или до окончания реперфузии.

B. Kremer и соавт. [59] оценили нейропротекторные и иммуномодулирующие свойства аргона после экспериментального субарахноидального кровоизлияния (САК), исследуя различные области гиппокампа и коры головного мозга в отношении повреждения нейронов и активации микроглии через 6, 24 и 72 ч после САК. Через 1 ч после САК (модель крысы с эндоваскулярной перфорацией) применяли смесь газа, содержащую 50% аргона (группа аргона) или 50% азота (группа азота). Через 6 ч после САК было выявлено, что аргон уменьшил повреждение нейронов в областях гиппокампа в группе аргона по сравнению с контрольной

группой ($p<0,034$). В базальных областях коры головного мозга не наблюдалось иного характера поражения, но активация микроглии была значительно снижена в группе аргона через 72 часа после САК ($p=0,034$ по сравнению с контрольной группой). Лечение аргоном улучшило только раннее повреждение нейронов гиппокампа после САК.

J. Liu и соавт. [22] впервые показали, что введение аргона способствовало переключению поляризации микроглии/макрофагов в сторону фенотипа M2 после ишемического инсульта.

Модель остановки кровообращения. A. Brücken и соавт. [3] провели исследование по оценке действия аргона в дозировке 70% при введении через 1 ч после остановки сердца у крыс. По протоколу животные были рандомизированы в группу аргона: вентиляция либо 70, либо 40 об. % аргона через 1 ч после успешной сердечно-легочной реанимации, в группу контроля: без воздействия аргоном. В течение семи дней после эксперимента рассчитывали показатель неврологического дефицита, прежде чем животных выводили из эксперимента. Неврологический дефицит был выше у животных, вентилируемых 40% аргоном, по сравнению с группой животных, вентилируемых 70% аргоном ($p<0,05$). Параллельно этому наблюдалось значительное снижение индекса повреждения нейронов в неокортексе и области СА 3/4 гиппокампа (4,2 в группе контроля, 2,9 в группе вентиляции аргоном, $p<0,05$). Введение блокатора К (АТФ) каналов 5-гидроксидеканоат (5-HD) не отменяло положительного влияния ни на функциональное восстановление, ни на гистопатологические изменения, наблюдаемые в группе воздействия аргона.

A. Brücken и соавт. провели еще одно исследование по оценке нейропротективного эффекта аргона [60]. В ходе эксперимента крысам моделировали 7-минутную остановку кровообращения и 3-минутную СЛР. В результате исследования у животных, получавших аргон, наблюдалось значительное улучшение по шкале неврологических расстройств в течение всех послеоперационных дней, даже когда введение аргона было отсрочено на 3 ч ($p<0,05$). Кроме того, отмечалось значительное снижение индекса повреждения нейронов в неокортексе и гиппокампальной области СА 3/4 у животных, получавших аргон, независимо от времени его введения ($p<0,05$).

P. Zuercher и соавт. [61] проверили гипотезу о том, что введение 50% гелия или 50% аргона в течение 24 ч после реанимационных мероприятий улучшает клинические и гистологические результаты в модели 8-минутной остановки сердца у крыс. У сорока животных введением

калия и эсмолола была вызвана остановка сердца, после чего они были рандомизированы для проведения вентиляции либо гелием/кислородом, либо аргоном/кислородом, либо воздухом/кислородом в течение 24 ч. Первичным результатом была оценка повреждения нейронов в области гиппокампа (CA1) у тех животных, которые дожили до 5-го дня. Вторичным результатом была оценка поведения. По сравнению с крысами в группе воздух/кислород, где наблюдалась гибель 80% [61–93] клеток области гиппокампа (CA1), животные, которых вентилировали благородным газом, имели тенденцию к меньшему повреждению (гелий 53% [24–76], аргон 59% [44–86], $p=0,09$). Таким образом, результаты исследования показали, что замена воздуха гелием или аргоном в смеси воздух/кислород 50:50 в течение 24 ч улучшала гистологические или клинические показатели у крыс после 8-минутной остановки сердца, но различия в данном эксперименте были не достоверны.

F. Fumagalli и соавт. [62] изучали нейропротекторные эффекты аргона на тяжелой, доклинически значимой модели остановки сердца у свиней. Животных рандомизировали для 4-часовой постреанимационной вентиляции с использованием: азота 70%, кислорода 30% (контроль); аргон 50%, азота 20%, кислорода 30% (Ar 50%) и аргон 70%, кислорода 30% (Ar 70%). Контролировали гемодинамические параметры, функцию миокарда и брали серийные пробы крови. За свиньями наблюдали до 96 ч для определения выживаемости и неврологического восстановления. В группах Ar 50% и Ar 70% достигли хорошего неврологического восстановления, в отличие от контрольной группы ($p<0,0001$). Гистологически выявили меньшую дегенерацию нейронов в коре головного мозга ($p<0,05$) (но не в гиппокампе) и меньшую активацию реактивной микроглии в гиппокампе ($p=0,007$) после вентиляции аргоном. У животных, получавших аргон, наблюдалось меньшее увеличение циркулирующих биомаркеров повреждения головного мозга (нейроноспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый белок, убиквитин с-концевая гидролаза) и маркеров активации кинуренинового пути ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. У 70% свиней, получавших аргон, наблюдалось полное восстановление функции левого желудочка, меньший объем инфаркта и высвобождение сердечного тропонина ($p<0,01$). Таким образом, было доказано, что вентиляция легких аргоном в постреанимационном периоде значительно улучшает неврологическое восстановление и облегчает повреждение головного мозга после остановки сердца с длительным отсутствием кровотока. Эффективность 70% аргона была выше, чем 50%.

F. Fumagalli и соавт. [63] также изучили влияние постреанимационного лечения аргоном на неврологическое восстановление на модели остановки сердца у свиней с сопутствующим острым инфарктом миокарда. У 12 свиней была проведена окклюзия левой передней нисходящей коронарной артерии и индуцирована остановка сердца. После 8 мин была проведена сердечно-легочная реанимация в течение 5 мин перед дефибрилляцией. После реанимации животных подвергали 4-часовой вентиляции 70% аргоном и 30% кислородом или 70% азотом и 30% кислородом. Функцию миокарда оценивали эхокардиографически и измеряли нейронспецифическую енолазу в сыворотке крови. Животных наблюдали до 72 ч для оценки выживаемости и неврологического восстановления. Вентиляция аргоном не оказывала никакого вредного воздействия на гемодинамику и газообмен. У всех шести животных, обработанных аргоном, наблюдалось быстрое и полное 72-часовое неврологическое восстановление, в отличие от только двух из шести контрольных животных ($p<0,05$). Семидесятидвухчасовой показатель неврологической настроженности и показатель неврологического дефицита составили соответственно 100 и 0 в группе аргона и 79 и 29 — в контрольной ($p<0,01$ и $p<0,05$). Значительно меньшее повышение уровня нейронспецифической енолазы в сыворотке крови (12% по сравнению 234%) и минимальное повреждение головного мозга (дегенерация нейронов гистологически: 0 против 1) также наблюдались у животных, вентилируемых аргоном.

Другие модели. С. Hafner и соавт. [2] изучали эпителиальные клетки дыхательных путей, которые обрабатывались цитотоксической концентрацией H_2O_2 после воздействия стандартного воздуха, либо 30 или 50% аргона, 21% кислорода 5% диоксида углерода с соответствующей концентрацией азота в каждой смеси в течение 30, 45 или 180 мин. Защитные сигнальные пути были идентифицированы с помощью вестерн-блоттинга. В ходе исследования было выявлено, что преко кондиционирование 50% аргоном в течение 30, 45 и 180 мин и 30% аргоном в течение 180 мин защищало клетки A549 от апоптоза, увеличивая жизнеспособность клеток на 5–47% ($p<0,0001$). Воздействие аргона приводило к ранней активации N-концевой киназы c-Jun (JNK) и p38 с пиком через 10–30 мин после начала преко кондиционирования и к отсроченной активации пути киназы, регулируемой внеклеточным сигналом ERK1/2.

J. Abraini и соавт. [20] крысам вводили селективные к ГАМК или рецептору ГАМК препараты. Анестезиологическое пособие проводили

с использованием азота, аргона или закиси азота медицинского класса в дозе, достаточной для того, чтобы вызвать полную потерю рефлекса выпрямления. Азот и аргон поступали в камеру высокого давления со скоростью сжатия 0,1 МПа/мин, тогда как закись азота поступала со скоростью сжатия 0,016 МПа/мин. Гипербарический гелий вызывал повышенную возбудимость, которая может повлиять как на сенсорные, так и на моторные аспекты рефлекса. Полученные результаты подтвердили фармакологическое, а не физиологическое антагонистическое действие габазина и флумазенила при наркозе, вызванный аргонем и азотом при повышенных давлениях. Эти результаты могут соответствовать либо напрямую, либо косвенному механизму действия аргона на ГАМК-рецепторы.

S. Spaggiari и соавт. [8] в своей работе показали, что аргон способен ограничивать внутренний митохондриальный опосредованный апоптоз, стимулируемый ингибитором киназы широкого спектра действия стауроспорином (STS), агентом, повреждающим ДНК, митоксантроном (MTX) и несколькими митохондриальными токсинами. Аргон ингибировал несколько проявлений STS-индуцированного апоптоза, в том числе диссипацию потенциала внутренней мембраны митохондрий $\Delta\psi$ и активацию каспазы-3.

P. Loetscher и соавт. [64] на органоטיפических срезах гиппокампа у мышей после обработки аргонем в различных концентрациях (25, 50 и 74%) обнаружили нейропротективные свойства аргона. 74% концентрация аргона была наиболее эффективной ($0,52 \pm 0,05$), однако при концентрациях 25% ($0,60 \pm 0,05$) или 50% ($0,56 \pm 0,03$) также наблюдалось значительное снижение выраженности повреждения мозга ($p \leq 0,001$).

Фактор транскрипции NF- κ B был изучен в исследовании Ulbrich F. и соавт. [18]. Посткондиционирование аргонем ингибировало экспрессию мРНК Вах и Bcl-2, а также экспрессию и расщепление мРНК каспазы-3. Возможным молекулярным механизмом защиты, опосредованной аргонем, может быть подавление фактора транскрипции NF- κ B. Интересно, что посткондиционирование аргонем ослабляло опосредованный IRI рост лейкоцитов в периферической крови. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что посткондиционирование аргонем оказывает нейропротекцию путем подавления апоптоза и, таким образом, обеспечивает цитопротекторные эффекты после повреждения нейронов. В данной работе экспрессия мРНК была подавлена, а фосфорилирование субъединицы p65-NF- κ B было ослаблено аргонем (75 об. %) в зависимости от времени экспозиции (до 3 ч). Опосредованное аргонем ингибирование NF- κ B может, по крайней мере, быть возможным

молекулярным механизмом подавления апоптотических белков.

Q. de Roux и соавт. [23] показали, что аргон снижает уровень HMGB1 в крови, а также оказывает прямой противоишемический эффект, который уменьшает пассивное высвобождение ядерного HMGB1.

Исследование T. Alderliesten и соавт. по изучению нейропротективных свойств аргона было проведено на поросятах. В ходе эксперимента было выделено несколько групп (группа применения возрастающих концентраций аргона; группа подвергшихся гипоксии; группа животных, которым проводилась гипотермия после гипоксии). Ингаляция 80 % аргона не влияла на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, церебральную сатурацию и электрокорковую активность головного мозга у нормоксических животных, и у 50% гипоксических животных, и у животных после гипоксии с последующей терапевтической гипотермией [65].

K. Broad и соавт. [66] проводили ингаляцию аргона 45–50% на модели новорожденных поросят после гипоксии-ишемии, что вызвало усиление нейропротективного действия гипотермии. Восстановление фона ЭЭГ происходило быстрее ($p < 0,01$). Ингаляция 45–40% аргона в течение 2–26 ч усилило гипотермическую защиту через 48 ч после гипоксии-ишемии.

Нефропротективные свойства

Защитные свойства аргона при предварительном кондиционировании, восстановлении и посткондиционировании от ишемии-реперфузии почек на мелких грызунах достаточно хорошо изучены [67]. В связи с этим была проверена гипотеза о том, что посткондиционирование с помощью вдыхания аргона улучшит функцию трансплантата в модели аутоотрансплантации почки свиньи [49, 68]. Свиньям была выполнена резекция левой почки после 60 мин теплой ишемии (пережатие почечной артерии и вены). Удаленная почка была аутоотрансплантирована в ходе отдельной процедуры после 18 ч холодного хранения, сразу после правосторонней нефрэктомии. После реперфузии свиней рандомизировали для вдыхания контрольного газа (70% азота и 30% кислорода), аргона (70% и 30% кислорода) или ксенона (70% и 30% кислорода) в течение 2 ч. Основным параметром результата была пиковая концентрация креатинина в плазме крови; вторичные параметры результата включали дополнительные маркеры функции трансплантата (концентрация креатинина, диурез), повреждение трансплантата (аспартатаминотрансфераза, гистология), изучались апоптоз и аутофагия,

определялись медиаторы воспаления и маркеры выживания/роста клеток (количественное определение мРНК и тканевого белка) и выживаемость животных. В результате исследователи пришли к выводу, что посткондиционирование аргоном не улучшило функцию трансплантата почки в этой экспериментальной модели. Пиковая концентрация креатинина в плазме крови была аналогичной в контрольной и аргонной группах. Вмешательство не повлияло ни на какие другие параметры вторичного результата, включая выживаемость животных.

Y. Itani и соавт. [69] показали, что раствор для холодного хранения, насыщенный благородным газом (ксеноном или аргоном), ограничивает повреждение ишемии-реперфузии после холодной ишемии. Клиренс креатинина был значительно выше, а содержание альбумина в моче значительно ниже в группах аргона и ксенона, чем в других группах на 7-й и 14-й дни ($p<0,05$). Данные эффекты были значительно более выражены для аргона, чем для ксенона. Кроме того, почки, обработанные аргоном, и в меньшей степени почки, обработанные ксеноном, демонстрировали сохраненную архитектуру, а также более высокую экспрессию CD-10 и меньшую активность каспазы-3 по сравнению с другими группами ($p<0,05$).

Кардиопротекторные свойства

Помимо нейропротективных свойств аргона большое внимание уделяется исследованию кардиопротекторных свойств [70].

Предыдущие исследования продемонстрировали, что предварительное кондиционирование газообразным аргоном обеспечивало заметное снижение воспаления и апоптоза и повышало сократительную способность миокарда в условиях его острой ишемии-реперфузии (ИР). Крыс подвергали анестезии, вентилировали и распределяли в контрольную группу и группу *in vivo* (группа аргона), которая получала 3 цикла аргона (50% аргона, 21% кислорода и 29% азота). Холодовая ишемия (4°C) в течение 60 мин была вызвана кардиopleгией гистидин-триптофан-кетоглутаратом с последующей 40-минутной реперфузией. Оценивали функциональные показатели сердца. В образцах ткани левого желудочка изучали экспрессию внеклеточно регулируемой киназы (ERK1/2), серин/треонинкиназы АКТ (Akt), N-концевой киназы jun (JNK), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и белка HMGB1. В конце реперфузии у крыс, предварительно кондиционированных аргоном, выявили лучшее восстановление сердечного выброса ($101\pm6\%$ против $87\pm11\%$; $p<0,01$), ударного объема ($94\pm4\%$ против $80\pm11\%$; $p=0,001$), коронарного кровотока ($90\pm13\%$

против $125\pm21\%$; $p<0,01$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, предварительное кондиционирование аргоном заметно снижало активацию JNK ($0,11\pm0,01$ против $0,25\pm0,03$; $p=0,005$) и экспрессию белка HMGB1 ($0,52\pm0,04$ против $1,5\pm0,10$; $p<0,001$) после реперфузии. Данные результаты представляют собой потенциально новый кардиопротекторный подход в кардиохирургии.

S. Lemoine и соавт. [4] исследовали роль индукции МРТР (ПНМП) (поронеспецифической митохондриальной проницаемости) в механизме действия аргона (рис. 2). Этот неселективный канал внутренней митохондриальной мембраны открывается при ишемии-реперфузии, после перегрузки кальцием кардиомиоцита [71–78]. У крыс ишемии-реперфузию индуцировали *in vivo* с помощью временной лигатуры коронарной артерии, а функции сердца оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии. Аритмии, вызванные гипоксией-реоксигенацией (H/R), оценивали *in vitro* с использованием внутриклеточных микроэлектродов как на изолированном желудочке крысы, так и на модели пограничной зоны в желудочке морской свинки. Потеря сократительной силы при гипоксии-реоксигенации оценивалась в ушках предсердий человека. В этих моделях посткондиционирование вызывалось 5-минутным применением аргона во время реперфузии. В модели *in vivo* ишемия/реперфузия (I/R) приводила к снижению фракции выброса левого желудочка (24%) и увеличению показателя движения стенки (36%), что было предотвращено аргоном при посткондиционировании. Посткондиционирование аргоном *in vitro* устраняло вызванные ишемией-реперфузией аритмии, такие как ранние постдеполяризации, блокады проводимости и аритмии re-entry. Восстановление сократительной силы в ушках предсердий человека после H/R было лучше в группе аргона, увеличившись с $51\pm2\%$ в группе без кондиционирования до $83\pm7\%$ в группе с использованием аргона ($p<0,001$). В эксперименте на модели ушек предсердия применение активатора ПНМП предотвратило кардиопротекторный эффект аргона. Это может свидетельствовать о том, что аргон действует прямо или косвенно, ингибируя открытие ПНМП, тем самым защищает митохондрии. Однако также известно, что ПНМП контролируется путем RISK, активация которого предотвращает открытие ПНМП [79–81]. В работе показано, что ингибирование PI3K-Akt и MEK/ERK1/2 сигнальных киназ пути RISK, подавляет кардиопротекторный эффект аргона, что может говорить о том, что путь RISK участвует в ингибирующем действии аргона на открытие ПНМП. Кроме того, было выдвинуто предпо-

ложение что альтернативный или дополнительный способ модуляции активности ионных каналов может заключаться в том, что инертные газы, включая аргон, действуют, нарушая структуру и динамику липидных мембран и тем самым косвенно изменяя функции белка.

В. Mayer и соавт. [5] в исследовании на модели *in vitro* при обработке аргоном наблюдали индукцию транскрипта гена HSP27 [82–84]. Было выдвинуто предположение, что опосредованное аргоном увеличение мРНК HSP27 может способствовать отсроченной кардиопротекции за счет усиления сворачивания белка, деградации аномальных белков, ингибирования апоптоза и стабилизации цитоскелета. В данном исследовании изолированные кардиомиоциты от крыс подвергали воздействию 50% аргона в течение 1 ч, а затем подвергали сублетальной гипоксии (<1% O₂) в течение 5 ч либо в течение первого (0–3 ч), либо второго окна (24–48 ч) preconditionирования. Впоследствии измеряли жизнеспособность и пролиферацию клеток. Preconditionирование 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 индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) ($p=0,001$). Полученные результаты являются первым доказательством воздействия аргона на выживаемость кардиомиоцитов во время второго окна preconditionирования, которое может быть опосредовано индукцией HSP27, SOD2, VEGF и iNOS.

Н. Qi и соавт. [24] подтвердили в своем исследовании действие аргона через пути ERK1/2, JNK и Akt. Исследование показало, что защита миокарда от повреждения, связанного с окислительным стрессом, путем preconditionирования 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 базового. Интересно, что ингибитор JNK SP600125 снижает защитное действие аргона на кардиомиоциты, хотя и в меньшей степени, чем ингибитор MEK1 U0126. 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 [85–87]. Активация Akt происходила посредством фосфорилирования Ser473, а ингибитор Akt MK2206 мог полностью обратить вспять защитный эффект аргона.

Возможные дополнительные протективные свойства аргона были изучены в нескольких исследованиях. Так, в исследовании Н. David и соавт. [14] выдвинули предположение о влиянии аргона на тромболитическую эффективность tPA (активатор тканевого плазминогена). Предыдущие данные ясно продемонстрировали ингибирующее действие ксенона на ферментативную и тромболитическую эффективность tPA и критическую важность времени, в которое ксенон вводится, во время или после ишемии (чтобы не блокировать тромболиз и получить нейропротективный эффект). В ходе исследования было показано, что аргон оказывает зависящее от концентрации двойное действие на ферментативную и тромболитическую эффективность tPA. Низкие и высокие концентрации аргона 25 и 75 об. %, соответственно, блокируют и повышают ферментативную и тромболитическую эффективность tPA. Обсуждается возможное использование аргона в низких и высоких концентрациях при лечении острого ишемического инсульта во время ишемии или после индуцированной tPA реперфузии в отношении его нейропротекторного действия, а также его ингибирующего и облегчающего действия на индуцированный tPA тромболизис.

Относительно новые результаты были получены теми же авторами [25]. Аргон блокировал экспрессию двигательной сенсibilизации к амфетамину путем ингибирования μ -опиоидного рецептора и везикулярного транспортера моноамина-2, критическая роль которого при наркозависимости хорошо установлена.

Е. Ulbrich и соавт. [19] изучили влияние аргона на ишемию и реперфузию сетчатки. Как известно, ишемия и реперфузия сетчатки приводят к ее значительному повреждению и апоптозу, измеряемому уменьшением количества жизненно важных RGCs (ганглиозные клетки сетчатки — Retinal Ganglion Cell) и расщеплением каспазы [88]. Вдыхание аргона подавляло эндогенные механизмы защиты клеток, такие как экспрессия HSP-70, -90 и HO-1 [89, 90]. При этом вдыхание аргона дифференцированно индуцировало стресс-киназы, о чем свидетельствует повышенное фосфорилирование p38 и ERK1/2, но не JNK MAP-киназы. Ингибирование ERK1/2 регулировало опосредованную аргоном экспрессию HSP в этой модели повреждения, поскольку ингибирование ERK1/2 частично противодействует опосредованному аргоном подавлению HO-1. Влияние аргона приводило к отчетливому подавлению различных белков теплового шока после R-IRI (retinal ischemia reperfusion injury — ишемически-реперфузионные повреждения сетчатки), что привело к дополнительным цитопротекторным эффектам.

Таким образом, исследование подтвердило гипотезу о том, что аргон оказывает нейропротекцию через ERK1/2-зависимый путь.

В исследовании А. Faure и соавт. [21] наблюдали на модели трансплантата-печени свиньи, что экспрессия Hsp27 увеличилась после воздействия воздуха/аргона. Однако через два дня после реперфузии экспрессия все еще росла только в тех случаях, когда во время хранения использовался аргон. Эти данные свидетельствуют о том, что аргон оказывает свое защитное действие, по крайней мере частично, повышая экспрессию Hsp27 [91]. Данные результаты согласуются с предыдущими сообщениями, которые показали, что экспрессия Hsp27 обеспечивает значительное преимущество при выживании в условиях окислительно-восстановительного стресса и воспаления, в частности, стимулируя антиоксидантную защиту клетки.

Клиническое применение. Аргон уже используется в различных областях науки и медицины [92–100], в которых показана безопасность его применения, в том числе при изучении показателей гемодинамики (сердечный выброс), объема легких с помощью оценки поглощения инертного растворимого газа из легких, работе респираторного масс-спектрометра [101–103]. В отличие от аргона, другой благородный газ, ксенон, уже одобрен для клинического применения в качестве общего анестетика и подтвердил свои

нейропротекторные свойства в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [104–112].

Однако его применение в рутинной клинической практике трудноосуществимо вследствие его высокой стоимости, а также наличия наркотического эффекта, что затрудняет оценку неврологического статуса пациентов.

Заключение

Таким образом, приведенные исследования показывают нейропротективную эффективность аргона. Аргон дешев в производстве и не требует применения закрытого дыхательного контура. Он не обладает седативными свойствами и, следовательно, не влияет на неврологический статус. Простота применения (через лицевую маску), отсутствие токсичности и влияния на церебральный кровоток могут позволить начать максимально раннее лечение аргонем с момента поступления пациента в стационар. Результаты доклинических исследований аргона не только показали его безопасность, но и доказали органопротективные свойства на моделях *in vitro*, *in vivo* у различных видов животных. Все вышеизложенное позволяет инициировать клинические исследования аргона, которые, как представляется, могли бы существенно улучшить исходы пациентов после церебральных катастроф, в частности, у пациентов после ишемического инсульта.

Литература

1. 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. (in Rus.) *Aviakosm Ekolog Med.* 1998; 32 (4): 33–37. PMID: 9858985
2. Hafner C., Qi H., Soto-Gonzalez L., Doerr K., Ullrich R., Tretter E.V., Markstaller K., Klein K.U. Argon preconditioning protects airway epithelial cells against hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *Eur Surg Res.* 2016; 57 (3–4): 252–262. DOI: 10.1159/000448682. PMID: 27560977
3. Brücken A., Kurnaz P., Bleilevens C., Derwall M., Weis J., Nolte K., Rossaint R., Fries M. Dose dependent neuroprotection of the noble gas argon after cardiac arrest in rats is not mediated by K (ATP)-channel opening. *Resuscitation.* 2014; 85 (6): 826–832. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.02.014. PMID: 24582739
4. Lemoine S., Blanchart K., Souplis M., Lemaitre A., Legallois D., Coulbault L., Simard C., Allouche S., Abraini J.H., Hanouz J.-L., Rouet R., Sallé L., Guinamard R., Manrique A. Argon exposure induces preconditioning in myocardial ischemia-reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22 (6): 564–573. DOI: 10.1177/1074248417702891. PMID: 28381122
5. Mayer B., Soppert J., Kraemer S., Schemmel S., Beckers C., Bleilevens C., Rossaint R., Coburn N., Goetzenich A., Stoppe C. Argon induces protective effects in cardiomyocytes during the second window of preconditioning. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (7): 1159. DOI: 10.3390/ijms17071159. PMID: 27447611
6. Ulbrich E., Kaufmann K., Roesslein M., Wellner F., Auwärter V., Kempf J., Loop T., Buerkle H., Goebel U. Argon mediates anti-apoptotic signaling and neuroprotection via inhibition of toll-Like receptor 2 and 4. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0143887. DOI: 10.1371/journal.pone.0143887. PMID: 26624894
7. Ulbrich E., Lerach T., Biermann J., Kaufmann K.B., Lagreze W.A., Buerkle H., Loop T., Goebel U. Argon mediates protection by interleukin-8 suppression via a TLR2/TLR4/STAT3/NF-κB pathway in a model of apoptosis in neuroblastoma cells in vitro and following ischemia-reperfusion injury in rat retina in vivo. *J Neurochem.* 2016 Sep; 138 (6): 859–873. DOI: 10.1111/jnc.13662. PMID: 27167824
8. Spaggiari S., Kepp O., Rello-Varona S., Chaba K., Adjemian S., Pype J., Galluzzi L., Lemaire M., Kroemer G. Antiapoptotic activity of argon and xenon. *Cell Cycle.* 2013; 12 (16): 2636–2642. DOI: 10.4161/cc.25650. PMID: 23907115
9. Fahlenkamp A.V., Rossaint R., Coburn M. Neuroprotection by noble gases: new developments and insights. (in Germ.) *Anaesthesist.* 2015; 64 (11): 855–858. DOI: 10.1007/s00101-015-0079-6. PMID: 26329914
10. 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 (2): 104–111. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.10.045. PMID: 22094065
11. Zhao H., Mitchell S., Ciechanowicz S., Savage S., Wang T., Ji X., Ma D. Argon protects against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. *Oncotarget.* 2016; 7 (18): 25640–51. DOI: 10.18632/oncotarget.8241. PMID: 27016422
12. Zhao H., Mitchell S., Koumpa S., Cui Y.T., Lian Q., Hagberg H., Johnson M.R., Takata M., Ma D. Heme oxygenase-1 mediates neuroprotection conferred by argon in combination with hypothermia in neonatal hypoxia-ischemia brain injury. *Anesthesiology.* 2016; 125 (1): 180–192. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001128. PMID: 27065095
13. Harris K., Armstrong S.P., Campos-Pires R., Kiru L., Franks N.P., Dickinson R. Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site. *Anesthesiology.* 2013; 119 (5): 1137–1148. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a2a265. PMID: 23867231
14. David H.N., Haelewyn B., Risso J.-J., Abraini J.H. Modulation by the noble gas argon of the catalytic and thrombolytic efficiency of tissue plasminogen activator. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2013; 386 (1): 91–95. DOI: 10.1007/s00210-012-0809-0. PMID: 23142817
15. Höllig A., Weinandy A., Liu J., Clusmann H., Rossaint R., Coburn M. Beneficial properties of argon after experimental subarachnoid hemorrhage: early treatment reduces mortality and influences hippocampal protein expression. *Crit Care Med.* 2016; 44 (7): e520–9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001561. PMID: 26751611
16. Zhuang L., Yang T., Zhao H., Fidalgo A.R., Vizcaychipi M.P., Sanders R.D., Yu B., Takata M., Johnson M.R., Ma D. The protective profile of argon, helium, and xenon in a model of neonatal asphyxia in rats. *Crit Care Med* 2012; 40 (6): 1724–1730. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182452164. PMID: 22610177

17. Fahlenkamp A.V., Coburn M., de Prada A., Gereitzig N., Beyer C., Haase H., Rossaint R., Gempt J., Ryang Y-M. Expression analysis following argon treatment in an in vivo model of transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Med Gas Res.* 2014; 4: 11. DOI: 10.1186/2045-9912-4-11. PMID: 25671080
18. Ulbrich F, Schallner N, Coburn M, Loop T, Lagrèze WA, Biermann J, Goebel U. Argon inhalation attenuates retinal apoptosis after ischemia/reperfusion injury in a time- and dose-dependent manner in rats. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e115984. DOI: 10.1371/journal.pone.0115984. PMID: 25535961
19. Ulbrich F, Kaufmann KB, Coburn M, Lagrèze WA, Roesslein M, Biermann J, Buerkle H, Loop T, Goebel U. Neuroprotective effects of Argon are mediated via an ERK1/2 dependent regulation of heme-oxygenase-1 in retinal ganglion cells. *J Neurochem.* 2015; 134 (4): 717–727. DOI: 10.1111/jnc.13115. PMID: 25876941
20. Abiraini J.H., Kriem B., Balon N., Rostain J.-C., Risso J.-J. Gamma-aminobutyric acid neuropharmacological investigations on narcosis produced by nitrogen, argon, or nitrous oxide. *Anesth Analg.* 2003; 96 (3): 746–749. DOI: 10.1213/01.ANE.0000050282.14291.38. PMID: 12598256
21. Faure A., Bruzzese L., Steinberg J.G., Jammes Y., Torrents J., Berdah S.V., Garnier E., Legris T., Loundou A., Chalopin M., Magalon G., Guieu R., Fenouillet E., Lechevallier E. Effectiveness of pure argon for renal transplant preservation in a preclinical pig model of heterotopic autotransplantation. *J Transl Med.* 2016; 14: 40. DOI: 10.1186/s12967-016-0795-y. PMID: 26847569
22. Liu J., Nolte K., Brook G., Liebenstund L., Weinandy A., Höllig A., Veldeman M., Willuweit A., Langen K.J., Rossaint R., Coburn M. Post-stroke treatment with argon attenuated brain injury, reduced brain inflammation and enhanced M2 microglia/macrophage polarization: a randomized controlled animal study. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 198. DOI: 10.1186/s13054-019-2493-7. PMID: 31159847
23. De Roux Q., Lidouren F., Kudela A., Slassi L., Kohlhauser M., Boissady E., Chalopin M., Farjot G., Billot C., Bruneval P., Ghaleh B., Mongardon N., Tissier R. Argon attenuates multiorgan failure in relation with HMGB1 inhibition. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (6): 3257. DOI: 10.3390/ijms22063257. PMID: 33806919
24. Qi H., Soto-Gonzalez L., Krychtiuk K.A., Ruhittel S., Kaun C., Speidl W.S., Kiss A., Podesser B.K., Yao S., Markstaller K., Klein K.U., Tretter V. 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 (5): 556–563. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000998. PMID: 29658909
25. David H.N., Dhilly M., Degoulet M., Poisnel G., Meckler C., Vallée N., Blatteau J.E., Risso J.J., Lemaire M., Debryne D., Abiraini J.H. Argon blocks the expression of locomotor sensitization to amphetamine through antagonism at the vesicular monoamine transporter-2 and mu-opioid receptor in the nucleus accumbens. *Transl Psychiatry.* 2015; 5 (7): e594. DOI: 10.1038/tp.2015.27. PMID: 26151922
26. Grüßer L., Blaumeiser-Debarry R., Krings M., Kremer B., Höllig A., Rossaint R., Coburn M. Argon attenuates the emergence of secondary injury after traumatic brain injury within a 2-hour incubation period compared to desflurane: an in vitro study. *Med Gas Res* 2017; 7 (2): 93–100. DOI: 10.4103/2045-9912.208512. PMID: 28744361
27. Moro F., Fossi F., Magliocca A., Pascente R., Sammalä E., Baldini F., Tolomeo D., Micotti E., Citerio G., Stocchetti N., Fumagalli F., Magnoni S., Latini R., Ristagno G., Zanier E.R. Efficacy of acute administration of inhaled argon on traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth.* 2020; 126 (1): 256–264. DOI: 10.1016/j.bja.2020.08.027. PMID: 32977957
28. Creed J., Cantillana-Riquelme V., Yan B.H., Ma S., Chu D., Wang H., Turner D.A., Laskowitz D.T., Hoffmann U. Argon inhalation for 24 h after closed-head injury does not improve recovery, neuroinflammation, or neurologic outcome in mice. *Neurocrit Care.* 2021; 34 (3): 833–843. DOI: 10.1007/s12028-020-01104-0. PMID: 32959200
29. Koziakova M., Harris K., Edge C.J., Franks N.P., White I.L., Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (5): 601–609. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.010. PMID: 31470983
30. Savary G., Lidouren F., Rambaud J., Kohlhauser M., Hauet T., Bruneval P., Costes B., Cariou A., Ghaleh B., Mongardon N., Tissier R. Argon attenuates multiorgan failure following experimental aortic cross-clamping. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84 (6): 1170–1179. DOI: 10.1111/bcp.13535. PMID: 29388238
31. Wang Y.-Z., Li T.-T., Cao H.-L., Yang W.-C. Recent advances in the neuroprotective effects of medical gases. *Med Gas Res.* 2019; 9 (2): 80–87. DOI: 10.4103/2045-9912.260649. PMID: 31249256
32. Zhang J., Liu W., Bi M., Xu J., Yang H., Zhang Y. Noble gases therapy in cardiocerebrovascular diseases: the novel stars? *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 802783. DOI: 10.3389/fcvm.2022.802783. PMID: 35369316
33. Edge C.J., Dickinson R. Argon: a noble, but not inert, treatment for brain trauma? *Br J Anaesth.* 2021; 126 (1): 41–43. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.028. PMID: 33097180
34. Schneider F.L., 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 (2): 158. DOI: 10.3390/biology11020158. PMID: 35205025
35. Greenwood A., Evans J., Smit E. New brain protection strategies for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Paediatrics and Child Health.* 2018; 28 (9): 405–411. ISSN 1751-7222. DOI: 10.1016/j.paed.2018.06.004
36. De Giorgio D., Magliocca A., Fumagalli F., Novelli D., Olivari D., Staszewsky L., Latini R., Ristagno G. Ventilation with the noble gas argon in an in vivo model of idiopathic pulmonary arterial hypertension in rats. *Med Gas Res.* 2021; 11 (3): 124–125. DOI: 10.4103/2045-9912.314333. PMID: 33942784
37. Suleiman S., Klassen S., Katz I., Balakirski G., Krabbe J., von Stillfried S., Kintsler S., Braunschweig T., Babendreyer A., Spillner J., Kalverkamp S., Schröder T., Moeller M., Coburn M., Uhlig S., Martin C., Rieg A.D. Argon reduces the pulmonary vascular tone in rats and humans by GABA-receptor activation. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 1902. DOI: 10.1038/s41598-018-38267-y. PMID: 30760775
38. Le Nogue D., Lavaur J., Milet A., Ramirez-Gil J.-F., Katz I., Lemaire M., Farjot G., Hirsch E.C., Michel P.P. Neuroprotection of dopamine neurons by xenon against low-level excitotoxic insults is not reproduced by other noble gases. *J Neural Transm (Vienna).* 2020; 127 (1): 27–34. DOI: 10.1007/s00702-019-02112-x. PMID: 31807953
39. Kundu S.K., Chakraborty C., Yagihara S., Teoh S.L., Das S. Anesthetic molecule interaction of noble gases with proteins and lipids and their effect: a review. *Curr Drug Deliv.* 2018; 15 (10): 1381–1392. DOI: 10.2174/1567201815666180820101255. PMID: 30124152
40. Htun Y., Nakamura S., Kusaka T. Hydrogen and therapeutic gases for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: potential neuroprotective adjuncts in translational research. *Pediatr Res.* 2021; 89 (4): 753–759. DOI: 10.1038/s41390-020-0998-z. PMID: 32505123
41. Solevåg A.L., Schmölzer G.M., Cheung P.Y. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic Biol Med.* 2019; 142: 113–122. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028. PMID: 31039399
42. Nair S.G. Argon: the future organ protectant? *Ann Card Anaesth.* 2019; 22 (2): 111–112. DOI: 10.4103/aca.ACA_180_18. PMID: 30971590
43. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097. PMID: 19621072
44. Alshami A., Einav S., Skrifvars M.B., Varon J. Administration of inhaled noble and other gases after cardiopulmonary resuscitation: a systematic review. *Am J Emerg Med.* 2020; 38 (10): 2179–2184. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.066. PMID: 33071073
45. Rohel A., Rossaint R., Coburn M. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *Intensive Care Med Exp.* 2020; 8 (1): 11. DOI: 10.1186/s40635-020-0294-6. PMID: 32096000
46. Deng R.-M., Li H.-Y., Li X., Shen H.-T., Wu D.-G., Wang Z., Chen G. Neuroprotective effect of helium after neonatal hypoxic ischemia: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021; 11 (3): 121–123. DOI: 10.4103/2045-9912.314332. PMID: 33942783
47. Gardner A.J., Menon D.K. Moving to human trials for argon neuroprotection in neurological injury: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2018; 120 (3): 453–468. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.017. PMID: 29452802
48. Höllig A., Coburn M. Noble gases and neuroprotection: summary of current evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021; 34 (5): 603–606. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001033. PMID: 34224430
49. De Deken J., Rex S., Lerut E., Martinet W., Monbaliu D., Pirenne J., Jochmans I. Postconditioning effects of argon or xenon on early graft function in a porcine model of kidney autotransplantation. *Br J Surg.* 2018; 105 (8): 1051–1060. DOI: 10.1002/bjs.10796. PMID: 29603122
50. Magliocca A., Fries M. Inhaled gases as novel neuroprotective therapies in the postcardiac arrest period. *Curr Opin Crit Care.* 2021; 27 (3): 255–260. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000820. PMID: 33769417
51. Shin S.S., Hwang M., Diaz-Arriaga R., Kilbaugh T.J. Inhalational gases for neuroprotection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2021; 38 (19): 2634–2651. DOI: 10.1089/neu.2021.0053. PMID: 33940933
52. Diao M.-Y., Zhu Y., Yang J., Xi S.-S., Wen X., Gu Q., Hu W. Hypothermia protects neurons against ischemia/reperfusion-induced pyroptosis via m6A-mediated activation of PTEN and the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Brain Res Bull.* 2020; 159: 25–31. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.03.011. PMID: 32200003
53. Fu X., Zhong X., Chen X., Yang D., Zhou Z., Liu Y. GSK-3 β activates NF- κ B to aggravate caerulein-induced early acute pancreatitis in mice. *Ann Transl Med.* 2021; 9 (22): 1695. DOI: 10.21037/atm-21-5701. PMID: 34988204
54. Кузовлев А.Н., Шпичко А.И., Рыжков И.А., Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж., Цоколаева З.И., Лобанов А.В. Влияние ксенона на фосфорилирование киназы гликогенсинтазы-3 β и антиоксидантные ферменты в мозге крыс. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2020; 9 (4): 564–572. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-57213 [Kuzovlev A.N., Shpichko A.I., Ryzhkov I.A., Grebenchikov O.A., Shabanov A.K., Khusainov S.Z., Tsokolaeva Z.I., Lobanov A.V. Effect of xenon on the phosphorylation of glycogen synthase kinase 3 β and antioxidant enzymes in rat brain. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency*

- Medical Care*/ *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch*. 2020; 9 (4): 564–572. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-57213]
55. *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;
 56. *Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А.* Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 101–110. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110 [Cherpakov R.A., Grebenchikov O.A. Effect of lithium chloride concentration on its neuroprotective properties in ischemic stroke in rats. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 101–110. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110]
 57. *Jauwad 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 (3): 232–236. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.05.069. PMID: 19500647
 58. *Ma S., Chu D., Li L., Creed J.A., Ryang Y-M., Sheng H., Yang W., Warner D.S., Turner D.A., Hoffmann U.* 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 (8): e693–e699. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003809. PMID: 31094741
 59. *Kremer B., Coburn M., Weinandy A., Nolte K., Clusmann H., Veldeman M., Höllig A.* Argon treatment after experimental subarachnoid hemorrhage: evaluation of microglial activation and neuronal survival as a subanalysis of a randomized controlled animal trial. *Med Gas Res.* 2020; 10 (3): 103–109. DOI: 10.4103/2045-9912.296039. PMID: 33004706
 60. *Brücken A., Kurnaz P., Bleilevens C., Derwall M., Weis J., Nolte K., Rossaint R., Fries M.* Delayed argon administration provides robust protection against cardiac arrest-induced neurological damage. *Neurocrit Care.* 2015; 22: 112–2. DOI: 10.1007/s12028-014-0029-1. PMID: 25081369
 61. *Zuercher P., Springe D., Grandgirard D., Leib S.L., Grossholz M., Jakob S., Takala J., Haenggi M.* A randomized trial of the effects of the noble gases helium and argon on neuroprotection in a rodent cardiac arrest model. *BMC Neurol.* 2016; 16: 43. DOI: 10.1186/s12883-016-0565-8. PMID: 27044425
 62. *Fumagalli E., Olivari D., Boccardo A., De Giorgio D., Affatato R., Ceriani S., Bariselli S., Sala G., Cucino A., Zani D., Novelli D., Babini G., Magliocca A., Russo I., Staszewsky L., Salio M., Lucchetti J., Maisano A.M., Fiordaliso E., Furlan R., Gobbi M., Luini M.V., Pravettoni D., Scanziani E., Belloli A., Latini R., Ristagno G.* Ventilation with argon improves survival with good neurological recovery after prolonged untreated cardiac arrest in pigs. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (24): e016494. DOI: 10.1161/JAHA.120.016494. PMID: 33289464
 63. *Ristagno G., Fumagalli E., Russo I., Tantillo S., Zani D.D., Locatelli V., De Maglie M., Novelli D., Staszewsky L., Vago T., Belloli A., Di Giancamillo M., Fries M., Masson S., Scanziani E., Latini R.* Postresuscitation treatment with argon improves early neurological recovery in a porcine model of cardiac arrest. *Shock.* 2014; 41 (1): 72–78. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000049. PMID: 24088999
 64. *Loetscher P.D., Rossaint J., Rossaint R., Weis J., Fries M., Fahlenkamp A., Ryang Y-M., Grotte O., Coburn M.* Argon: neuroprotection in in vitro models of cerebral ischemia and traumatic brain injury. *Crit Care* 2009; 13 (6): R206. DOI: 10.1186/cc8214. PMID: 20017934
 65. *Alderliesten T., Fawcett L.M., Neijzen R.W., Auwärter V., Nijboer C.H., Marges R.E., Rademaker C.M., Kempf J., van Bel E., Groenendaal F.* Neuroprotection by argon ventilation after perinatal asphyxia: a safety study in newborn piglets. *PLoS One* 2014; 9 (12): e113575. DOI: 10.1371/journal.pone.0113575. PMID: 25460166
 66. *Broad K.D., Fierens I., Fleiss B., Rocha-Ferreira E., Ezzati M., Hassell J., Alonso-Alconada D., Bainbridge A., Kawano G., Ma D., Tachtsidis I., Gressens P., Golay X., Sanders R.D., Robertson N.J.* Inhaled 45–50% argon augments hypothermic brain protection in a piglet model of perinatal asphyxia. *Neurobiol Dis.* 2016; 87: 29–38. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.12.001. PMID: 26687546
 67. *Zhao H., Luo X., Zhou Z., Liu J., Tralau-Stewart C., George A.J.T., Ma D.* Early treatment with xenon protects against the cold ischemia associated with chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int.* 2014; 85 (1): 112–123. DOI: 10.1038/ki.2013.334. PMID: 24025645
 68. *Soo E., Marsh C., Steiner R., Stocks L., McKay D.B.* Optimizing organs for transplantation; advancements in perfusion and preservation methods. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020; 34 (1): 100514. DOI: 10.1016/j.trre.2019.100514. PMID: 31645271
 69. *Irani Y., Pype J.L., Martin A.R., Chong C.F., Daniel L., Gaudart J., Ibrahim Z., Magalon G., Lemaire M., Harduigsen J.* Noble gas (argon and xenon)-saturated cold storage solutions reduce ischemia-reperfusion injury in a rat model of renal transplantation. *Nephron Extra.* 2011; 1 (1): 272–282. DOI: 10.1159/000335197. PMID: 22470401
 70. *Kiss A., Shu H., Hamza O., Santer D., Tretter E.V., Yao S., Markstaller K., Hallström S., Podesser B.K., Klein K.U.* Argon preconditioning enhances postischemic cardiac functional recovery following cardioplegic arrest and global cold ischaemia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 54 (3): 539–546. DOI: 10.1093/ejcts/ezy104. PMID: 29547976
 71. *Westenberger G., Sellers J., Fernando S., Junkins S., Han S.M., Min K., Lawan A.* Function of mitogen-activated protein kinases in hepatic inflammation. *J Cell Signal.* 2021; 2 (3): 172–180. PMID: 34557866
 72. *Lin Y., Xu Y., Zhang Z.* Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): the pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria. *Inflammation.* 2020; 43 (4): 1184–1200. DOI: 10.1007/s10753-020-01233-w. PMID: 32333359
 73. *Liu X., Wei B., Bi Q., Sun Q., Li L., He J., Wang Y., Zhang S., Mao G., Bao Y., Wan S., Shen X.Z., Yan J., Shi P.* MPTP-induced impairment of cardiovascular function. *Neurotox Res.* 2020; 38 (1): 27–37. DOI: 10.1007/s12640-020-00182-4. PMID: 32198706
 74. *Chen M.W., Santos P., Kulikowicz E., Koehler R.C., Lee J.K., Martin L.J.* Targeting the mitochondrial permeability transition pore for neuroprotection in a piglet model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Neurosci Res.* 2021; 99 (6): 1550–1564. DOI: 10.1002/jnr.24821. PMID: 33675112
 75. *Schauer A., Barthel P., Adams V., Linke A., Poitz D.M., Weinbrenner C.* Pharmacological pre- and postconditioning with levosimendan protect H9c2 cardiomyoblasts from anoxia/reoxygenation-induced cell death via PI3K/Akt signaling. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021; 77 (3): 378–385. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000969. PMID: 33662980
 76. *Raupach A., Reinle J., Stroethoff M., Sukhi A., Heinen A., Hollmann M.W., Huhn R., Bunte S.* Milrinone-induced pharmacological preconditioning in cardioprotection: hints for a role of mitochondrial mechanisms. *J Clin Med.* 2019; 8 (4): 507. DOI: 10.3390/jcm8040507. PMID: 31013843
 77. *Intachai K., C. Chattipakorn S.C., Chattipakorn N., Shinlapawattayatorn K.* Revisiting the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (9): 2466. DOI: 10.3390/ijms19092466. PMID: 30134547
 78. *Rout A., Tantry U.S., Novakovic M., Sukhi A., Gurbel P.A.* Targeted pharmacotherapy for ischemia reperfusion injury in acute myocardial infarction. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21 (15): 1851–1865. DOI: 10.1080/14656566.2020.1787987. PMID: 32659185
 79. *Shanmugam K., Boovarahan S.R., Prem P., Sivakumar B., Kurian G.A.* Fisetin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by activating the reperfusion injury salvage kinase (RISK) signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 566470. DOI: 10.3389/fphar.2021.566470. PMID: 33762932
 80. *Yang X., Yue R., Zhang J., Zhang X., Liu Y., Chen C., Wang X., Luo H., Wang W.E., Chen X., Wang H.J., Jose P.A., Wang H., Zeng C.* Gastrin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase) and SAFE (Survivor Activating Factor Enhancement) pathways. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (14): e005171. DOI: 10.1161/JAHA.116.005171. PMID: 30005556
 81. *Ma H., Hao J., Liu H., Yin J., Qiang M., Liu M., He S., Zeng D., Liu X., Lian C., Gao Y.* Peoniflorin preconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting myocardial apoptosis: RISK pathway involved. *Appl Biochem Biotechnol.* 2022; 194 (3): 1149–1165. DOI: 10.1007/s12010-021-03680-z. PMID: 34596828
 82. *Li J., Jia Z., Zhang Q., Dai J., Kong J., Fan Z., Li G.* Inhibition of ERK1/2 phosphorylation attenuates spinal cord injury induced astrocyte activation and inflammation through negatively regulating aquaporin-4 in rats. *Brain Res Bull.* 2021; 170: 162–173. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.02.014. PMID: 33592275
 83. *Xiao K., Liu P., Yan P., Liu Y., Song L., Liu Y., Xie L.* N6-methyladenosine reader YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 3 or insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2 knockdown protects human bronchial epithelial cells from hypoxia/reoxygenation injury by inactivating p38 MAPK, AKT, ERK1/2, and NF- κ B pathways. *Bioengineered.* 2022; 13 (5): 11973–11986. DOI: 10.1080/21655979.2021.1999550. PMID: 34709120
 84. *Li J., Fu X., Cao S., Li J., Xing S., Li D., Dong Y., Cardin D., Park H.W., Mauvais-Jarvis E., Zhang H.* Membrane-associated androgen receptor (AR) potentiates its transcriptional activities by activating heat shock protein 27 (HSP27). *J Biol Chem.* 2018; 293 (33): 12719–12729. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003075. PMID: 29934310
 85. *Fawzy M.A., Maher S.A., Bakkar S.M., El-Rehany M.A., Fathy M.* Pantoprazole attenuates MAPK (ERK1/2, JNK, p38)-NF- κ B and apoptosis signaling pathways after renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10669. DOI: 10.3390/ijms221910669. PMID: 34639009
 86. *Zhao Z., Zhang Y., Wang C., Wang X., Wang Y., Zhang H.* Angiotensin II upregulates RANKL/NFATc1 expression in synovial cells from patients with rheumatoid arthritis through the ERK1/2 and JNK pathways. *J Orthop Surg Res.* 2021; 16 (1): 297. DOI: 10.1186/s13018-021-02451-0. PMID: 33952303
 87. *Ouyang W., Frucht D.M.* Erk1/2 inactivation-induced c-Jun degradation is regulated by protein phosphatases, UBE2d3, and the C-terminus of c-Jun. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 3889. DOI: 10.3390/ijms22083889. PMID: 33918729
 88. *Goebel U., Scheid S., Spassov S., Schallner N., Wollborn J., Buerkle H., Ulbrich F.* Argon reduces microglial activation and inflammatory cytokine expression in retinal ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res.* 2021; 16 (1): 192–198. DOI: 10.4103/1673-5374.290098. PMID: 32788476
 89. *Kimura M., Oda Y., Hirose Y., Kimura H., Yoshino K., Niitsu T., Kanahara N., Shirayama Y., Hashimoto K., Iyo M.* Upregulation of heat-shock protein HSP-70 and glutamate transporter-1/glutamine synthetase in the striatum and hippocampus in haloperidol-induced dopamine-supersensitivity-state rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021; 211: 173288. DOI: 10.1016/j.pbb.2021.173288. PMID: 34653399

90. Rastogi S., Haldar C. Role of melatonin and HSF-1/HSP-70 in modulating cold stress-induced immunosuppression in a tropical rodent- *Funambulus pennanti*. *J Therm Biol*. 2020; 87: 102456. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2019.102456. PMID: 32001016
91. Schmitz S.M., Dohmeier H., Stoppe C., Alizai P.H., Schipper S., Neumann U.P., Coburn M., Ulmer T.F. Inhaled argon impedes hepatic regeneration after ischemia/reperfusion injury in rats. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5457. DOI: 10.3390/ijms21155457. PMID: 32751707
92. Teng W., Fan J., Zhang W.X. Iron-catalyzed selective denitrification over N-doped mesoporous carbon. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020; 12 (25): 28091–28099. DOI: 10.1021/acsami.0c03953. PMID: 32413255
93. Bickels J., Campanacci D.A. Local adjuvant substances following curettage of bone tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 2020; 102 (2): 164–174. DOI: 10.2106/JBJS.19.00470. PMID: 31613863
94. Ismail M., Nielsen T.K., Lagerfeld B., Garnon J., Breen D., King A., van Strijen M., Keeley F.X. Jr. Renal cryoablation: multidisciplinary, collaborative and perspective approach. *Cryobiology*. 2018; 83: 90–94. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2018.06.002. PMID: 29890126
95. Lundell R.V., Wuorimaa T., Räisänen-Sokolowski A., Sundholm J.K., Rintamäki H., Rissanen S., Parkkola K. Comparison of argon and air as thermal insulating gases in drysuit dives during military Arctic diving equipment development tests. *Undersea Hyperb Med*. 2019; 46 (4): 429–435. PMID: 31509899
96. Nycz M., Paradowska E., Arkusz K., Pijanowska D.G. Influence of geometry and annealing temperature in argon atmosphere of TiO₂ nanotubes on their electrochemical properties. *Acta Bioeng Biomech*. 2020; 22 (1): 165–177. PMID: 32307458
97. Tan Y.W., Ye Y., Sun L. Argon-helium cryoablation for thoracic vertebrae with metastasis of hepatocellular carcinoma-related hepatitis B: a case report. *World J Clin Cases*. 2020; 8 (2): 377–381. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i2.377. PMID: 32047788
98. Ning J., Zhao H., Chen B., Mi E.Z., Yang Z., Qing W., Lam K.W.J., Yi B., Chen Q., Gu J., Ichim T., Bogin V., Lu K., Ma D. Argon mitigates impaired wound healing process and enhances wound healing *in vitro* and *in vivo*. *Theranostics*. 2019; 9 (2): 477–490. DOI: 10.7150/thno.29361. PMID: 30809288
99. Li X., Zhang Z.W., Wang Z., Li J.Q., Chen G. The role of argon in stroke. *Med Gas Res*. 2018; 8 (2): 64–66. DOI: 10.4103/2045-9912.235129. PMID: 30112168
100. Murgu S., Laxmanan B., Stoy S., Egressy K., Chaddha U., Farooqui F., Brunner R., Hogarth K., Chaney M. Evaluation of safety and short-term outcomes of therapeutic rigid bronchoscopy using total intravenous anesthesia and spontaneous assisted ventilation. *Respiration*. 2020; 99 (3): 239–247. DOI: 10.1159/000504679. PMID: 31851991
101. Material safety data sheet gaseous argon, Universal Industrial Gases, Inc. Available from: http://www.uigi.com/MSDS_gaseous_Ar.html. [Revision Date: April 25, 2015].
102. Nespoli F., Redaelli S., Ruggeri L., Fumagalli E., 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 (2): 122–135. DOI: 10.4103/aca.ACA_111_18. PMID: 30971592
103. Cucino A., Ruggeri L., Olivari D., De Giorgio D., Latini R., Ristagno G. Safety of ventilation with an argon and oxygen gas mixture. *Br J Anaesth*. 2019; 122 (2): e31–e32. DOI: 10.1016/j.bja.2018.11.010. PMID: 30686325
104. Campos-Pires R., Koziakova M., Yonis A.Y., Pau A., Macdonald W., Harris K., Edge C.J., Franks N.P., Mahoney P.E., Dickinson R. Xenon protects against blast-induced traumatic brain injury in an *in vitro* model. *J Neurotrauma*. 2018; 35 (8): 1037–1044. DOI: 10.1089/neu.2017.5360. PMID: 29285980
105. Campos-Pires R., Hirnet T., Valeo F., Ong B.E., Radyushkin K.A., Aldhoun J., Saville J., Edge C.J., Franks N.P., Thal S.C., Dickinson R. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth*. 2019; 123 (1): 60–73. DOI: 10.1016/j.bja.2019.02.032. PMID: 31122738
106. 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
107. Moro F., Fossi E., Magliocca A., Pascente R., Sammali E., Baldini F., Tolomeo D., Micotti E., Citerio G., Stocchetti N., Fumagalli E., Magnoni S., Latini R., Ristagno G., Zanier E.R. Efficacy of acute administration of inhaled argon on traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth*. 2021; 126 (1): 256–264. DOI: 10.1016/j.bja.2020.08.027. PMID: 32977957
108. Zhang M., Cui Y., Cheng Y., Wang Q., Sun H. The neuroprotective effect and possible therapeutic application of xenon in neurological diseases. *J Neurosci Res*. 2021; 99 (12): 3274–3283. DOI: 10.1002/jnr.24958. PMID: 34716615
109. Maze M., Laitio T. Neuroprotective properties of xenon. *Mol Neurobiol*. 2020 Jan; 57 (1): 118–124. DOI: 10.1007/s12035-019-01761-z. PMID: 31758401
110. Wang J., Li R., Peng Z., Hu B., Rao X., Li J. HMGB1 participates in LPS-induced acute lung injury by activating the AIM2 inflammasome in macrophages and inducing polarization of M1 macrophages via TLR2, TLR4, and RAGE/NF- κ B signaling pathways. *Int J Mol Med*. 2020; 45 (1): 61–80. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4402. PMID: 31746367
111. Zewinger S., Reiser J., Jankowski V., Alansary D., Hahn E., Triem S., Klug M., Schunk S.J., Schmit D., Kramann R., Körbel C., Ampofo E., Laschke M.W., Selejan S.R., Paschen A., Herter T., Schuster S., Silbernagel G., Sester M., Sester U., Aßmann G., Bals R., Kostner G., Jähnen-Dechent W., Menger M.D., Rohrer L., März W., Böhm M., Jankowski J., Kopf M., Latz E., Niemeyer B.A., Fliser D., Laufs U., Speer T. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol*. 2020; 21 (1): 30–41. DOI: 10.1038/s41590-019-0548-1. PMID: 31819254
112. Mitsui Y., Hou L., Huang X., Odegard K.C., Pereira L.M., Yuki K. Volatile anesthetic sevoflurane attenuates toll-like receptor 1/2 activation. *Anesth Analg*. 2020; 131 (2): 631–639. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004741. PMID: 32149756.

Поступила 04.04.2022
Принято в печать 21.09.2022