

## Аргон-кислородная смесь как мультисистемная терапия после остановки кровообращения: экспериментальное исследование

Е. А. Боева\*, С. Н. Калабушев, Л. А. Варнакова, М. А. Любомудров, З. И. Цоколаева, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз, И. Ф. Острейков, Е. А. Спиридонова, И. А. Рыжков

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

**Для цитирования:** Е. А. Боева, С. Н. Калабушев, Л. А. Варнакова, М. А. Любомудров, З. И. Цоколаева, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз, И. Ф. Острейков, Е. А. Спиридонова, И. А. Рыжков. Аргон-кислородная смесь как мультисистемная терапия после остановки кровообращения: экспериментальное исследование. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 26–40. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2618> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Екатерина Александровна Боева, [eboeva@fnkcr.ru](mailto:eboeva@fnkcr.ru)

### Резюме

Остановка кровообращения остается одной из ведущих причин смертности во всем мире. Даже при успешной реанимации прогноз пациентов зачастую неблагоприятен из-за постреанимационного синдрома, включающего церебральную гипоксию, дисфункцию миокарда, нарушения микроциркуляции, коагуляции и системное воспаление. Аргон, инертный благородный газ, обладает нейропротекторными, кардиопротекторными свойствами, что делает его перспективным кандидатом при терапии в раннем постреанимационном периоде.

**Цель исследования:** оценить органопротекторные свойства аргон-кислородной смеси при его ингаляции в раннем постреанимационном периоде в течение 2-х ч после асфиксической остановки кровообращения у крыс.

**Материалы и методы.** Провели проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование на крысах-самцах линии Wistar ( $n=43$ ) с использованием модели асфиксической остановки кровообращения. Животных разделили на три группы: ложнооперированные (ЛО,  $n=12$ ), остановка кровообращения с реанимацией (ОК,  $n=13$ ) и остановка кровообращения с реанимацией и двухчасовой ингаляцией аргон-кислородной смеси 70%/30% в постреанимационном периоде (ОК + iAr,  $n=18$ ). Оценивали показатели гемодинамики, микроциркуляции, газового состава крови, коагуляции (низкочастотная пьезотромбоэластография), неврологического статуса и биомаркеры повреждения органов. Провели иммуногистохимическое исследование экспрессии Beclin-1 и caspase-3.

**Результаты.** Ингаляция аргона не оказывала существенного влияния на системную гемодинамику, однако сопровождалась улучшением тканевой оксигенации и метаболизма: снижением лактата крови ( $p=0,043$ ), повышением индекса оксигенации  $r/F$  ( $p=0,001$ ), стабилизацией вариабельности микроциркуляции ( $Kv, \sigma$ ). В легких, миокарде и гиппокампе выявили статистически значимое повышение экспрессии белка Beclin-1, отражающее активацию аутофагии. В группе ОК + iAr отметили улучшение неврологического статуса по сравнению с ОК ( $p=0,02$ ), снижение нейронспецифической энolahзы в сыворотке ( $p=0,011$ ) и уменьшение числа caspase-3-позитивных клеток ( $p=0,011$ ), что свидетельствовало о снижении апоптоза и повреждения нервной ткани. Аргон оказывал умеренное антикоагуляционное и антиагрегантное действие (снижение показателей максимальной плотности сгустка — МА и интенсивности коагуляционного драйва — ИКД) при сохранении нормальных процессов ретракции и лизиса сгустка. Электрофизиологические показатели сердца (QRS, QTc) изменялись в пределах физиологической нормы, что указывало на отсутствие проаритмогенного эффекта аргона.

**Заключение.** Ранняя ингаляция аргон-кислородной смеси после остановки кровообращения оказывает мультисистемное протекторное действие: улучшает оксигенацию и микроциркуляцию, способствует активации аутофагических механизмов в жизненно важных органах, снижает выраженность нейронального повреждения, умеренно модулирует свертывание крови. Аргон может рассматриваться как перспективное терапевтическое средство при постреанимационном синдроме. Необходимы дальнейшие исследования для оценки молекулярных механизмов действия аргона и отдаленных исходов при его применении.

**Ключевые слова:** аргон-кислородная смесь; остановка кровообращения; постреанимационный синдром; нейропротекция; кардиопротекция; аутофагия; Beclin-1; микроциркуляция; коагуляция; апоптоз; нейронспецифическая энolahза

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Argon-Oxygen Mixture as a Multisystem Therapy after Circulatory Arrest: an Experimental Study

Ekaterina A. Boeva\*, Sergey N. Kalabushev, Lidia A. Varnakova,  
Maxim A. Lyubomudrov, Zoya I. Tsokolaeva, Artem N. Kuzovlev,  
Victor V. Moroz, Ivan F. Ostreykov, Elena A. Spiridonova, Ivan A. Ryzhkov

## Summary

Cardiac arrest remains one of the leading causes of death worldwide. Even with successful resuscitation, patient outcomes are often poor due to post-resuscitation syndrome, which includes cerebral hypoxia, myocardial dysfunction, microcirculatory disorders, coagulation abnormalities, and systemic inflammation. Argon, an inert noble gas, has neuroprotective and cardioprotective properties, making it a promising candidate for early post-resuscitation therapy.

**The aim of the study** was to evaluate the organoprotective properties of an argon-oxygen mixture when inhaled in the early post-resuscitation period for 2 hours after asphyxial circulatory arrest in rats.

**Materials and methods.** A prospective randomized controlled experimental study was conducted on male Wistar rats ( $n=43$ ) using an asphyxial circulatory arrest model. The animals were divided into three groups: sham-operated (SO,  $n=12$ ), circulatory arrest with resuscitation (CAR,  $n=13$ ), and circulatory arrest with resuscitation and two-hour inhalation of a 70%/30% argon-oxygen mixture in the post-resuscitation period (CAR+iAr,  $n=18$ ). Hemodynamics, microcirculation, blood gas composition, coagulation (low-frequency piezothromboelastography), neurological status, and biomarkers of organ damage were evaluated. Beclin-1 and caspase-3 expression was analyzed immunohistochemically.

**Results.** Argon inhalation did not have a significant effect on systemic hemodynamics, but it was accompanied by improved tissue oxygenation and metabolism: a decrease in blood lactate ( $p=0.043$ ), an increase in the p/F oxygenation index ( $p=0.001$ ), and stabilization of microcirculation variability ( $Kv, \sigma$ ). Statistically significantly increased expression of the Beclin-1 protein in the lungs, myocardium, and hippocampus reflected activation of autophagy. In the CAR+iAr group, there was an improvement in neurological status compared to CAR ( $p=0.02$ ), a decrease in serum neuron-specific enolase ( $p=0.011$ ), and a decrease in the number of caspase-3-positive cells ( $p=0.011$ ), indicating a reduction in apoptosis and damage to the nervous tissue. Argon had a moderate anticoagulant and antiplatelet effect (coagulation drive intensity — CDI, and maximum clot firmness-MCF reduction), while maintaining normal processes of clot retraction and lysis. The electrophysiological parameters of the heart (QRS, QTc) varied within the physiological range, indicating the absence of pro-arrhythmic effects in argon.

**Conclusion.** Early inhalation of argon-oxygen mixture after circulatory arrest has a multisystem protective effect: improves oxygenation and microcirculation, promotes activation of autophagy mechanisms in vital organs, reduces the severity of neuronal damage, and modulates blood clotting in some measure. Argon can be considered a promising therapeutic agent for post-resuscitation syndrome. Further clarification is needed to assess argon's molecular mechanisms of action and long-term outcomes after its use.

**Keywords:** *argon-oxygen mixture; circulatory arrest; post-resuscitation syndrome; neuroprotection; cardioprotection; autophagy; Beclin-1; microcirculation; coagulation; apoptosis; neuron-specific enolase*

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

### Информация об авторах/Information about the authors:

Екатерина Александровна Боева/Ekaterina A. Boeva: <https://orcid.org/0000-0002-0422-5018>

Сергей Николаевич Калабушев/Sergey N. Kalabushev: <https://orcid.org/0000-0001-7017-7897>

Лидия Александровна Варнакова/Lidia A. Varnakova: <https://orcid.org/0000-0003-4420-1923>

Максим Алексеевич Любомудров/Maxim A. Lyubomudrov: <https://orcid.org/0000-0002-1735-592X>

Зоя Ивановна Цоколаева/Zoya I. Tsokolaeva: <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062>

Артем Николаевич Кузовлев/Artem N. Kuzovlev: <https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Виктор Васильевич Мороз/Victor V. Moroz: <https://orcid.org/0000-0002-5930-5457>

Иван Федорович Острейков/Ivan F. Ostreykov: <https://orcid.org/0000-0002-4863-1958>

Елена Александровна Спиридонова/Elena A. Spiridonova: <https://orcid.org/0000-0002-5230-5725>

Иван Александрович Рыжков/Ivan A. Ryzhkov: <https://orcid.org/0000-0002-0631-5666>

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Остановка кровообращения остается одной из ведущих причин смерти во всем мире, несмотря на значительный прогресс в области сердечно-легочной реанимации (СЛР) и интенсивной терапии [1–3]. Даже при успешной реанимации и восстановлении спонтанного кровообращения (ВСК), прогноз таких пациентов зачастую остается крайне неблагоприятным из-за тяжелого постреанимационного синдрома. Он представляет собой мультиорганную патологию, включающую церебральную гипоксию,

миокардиальную дисфункцию, системное воспаление и реперфузионное повреждение. Все эти компоненты в совокупности способствуют высокой летальности в первые сутки и формированию неблагоприятных неврологических исходов у выживших. На этом фоне особую актуальность приобретает поиск эффективных мультисистемных терапевтических стратегий, способных воздействовать на основные звенья постреанимационного повреждения [4–9].

В последние годы возрастающий интерес вызывает применение инертных газов — в част-

ности, ксенона и аргона — в качестве потенциальных органопротекторов. Ксенон, продемонстрировавший выраженный нейропротекторный эффект в ряде доклинических и клинических исследований, ограничен в применении из-за высокой стоимости и сложностей в обращении [10–13]. В отличие от ксенона, аргон обладает доступностью, большей стабильностью и благоприятным профилем безопасности. Помимо этого, аргон проявляет широкий спектр биологических эффектов, включая антиапоптотическое, антиоксидантное и противовоспалительное действие, что делает его перспективным кандидатом для комплексного воздействия в условиях системного ишемического повреждения [14–20].

Экспериментальные исследования на различных моделях ишемического и травматического поражения центральной нервной системы продемонстрировали, что ингаляция аргона способствует снижению объема повреждения ткани мозга, уменьшению активации микроглии и астроцитов, а также модуляции экспрессии провоспалительных цитокинов [17, 18, 20]. Однако вопросы его влияния на другие органы и системы, особенно в контексте глобальной ишемии, каковой является остановка кровообращения, остаются малоизученными. Существуют отдельные публикации, свидетельствующие о возможной кардиопротекции и стабилизации гемодинамики при применении аргона, однако систематических данных о его мульти-системных эффектах после остановки кровообращения крайне недостаточно [21–26].

Модель асфиксической остановки кровообращения у крыс представляет собой надежную и воспроизводимую платформу для оценки как неврологических, так и соматических последствий постреанимационного повреждения. Она позволяет изучать тонкие механизмы реперфузионного синдрома, нарушения коагуляции, системного воспаления, респираторной недостаточности в условиях контролируемого эксперимента [27]. Применение данной модели для оценки действия аргона обеспечивает возможность объективной оценки его органопротекторных эффектов в условиях, максимально приближенных к клинической реанимационной практике.

Важно подчеркнуть, что современная реаниматология нуждается не только в протоколах успешной СЛР, но и в терапевтических вмешательствах, способных улучшить выживаемость и качество жизни выживших пациентов. С учетом высокой летальности в течение первых 24-х ч после ВСК, особое значение приобретает именно раннее вмешательство в постреанимационном периоде. В этой связи аргон, обладающий высокой биодоступностью и возможностью быстрого введения ингаляционным путем, пред-

ставляется весьма удобным и перспективным средством для использования непосредственно после восстановления кровообращения.

Таким образом, исходя из существующих данных о потенциальных органопротекторных эффектах аргона, а также ограниченности клинически применимых мультисистемных терапий в раннем постреанимационном периоде, возникает необходимость более углубленного исследования данного подхода. Наличие доклинических сведений о нейропротекторном и кардиопротекторном действии аргона требует верификации в условиях комплексного постреанимационного синдрома, включающего повреждение легких, сердца, систем гемостаза.

Цель: оценить органопротекторные свойства аргон-кислородной смеси при его ингаляции в раннем постреанимационном периоде в течение 2-х ч после асфиксической остановки кровообращения у крыс.

## Материал и методы

**Характеристика исследования.** Выполнили проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование на лабораторных животных *in vivo*. Исследование проводили в соответствии с принятыми национальными и международными биоэтическими стандартами [28]. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России (1/23/4, 05.04.2023).

**Объект исследования.** Крысы-самцы линии Wistar,  $n=43$ . Вес 200–250 г. Животных содержали в условиях стандартного вивария, в социальных группах, с неограниченным доступом к фильтрованной водопроводной воде и полнорационному комбикорму, при искусственном освещении в режиме 12/12 ч день/ночь.

I группа ( $n=12$ ) — Ложнооперированные животные (ЛО);

II группа ( $n=13$ ) — Асфиксическая остановка кровообращения с реанимацией (ОК).

III группа ( $n=18$ ) — Асфиксическая остановка кровообращения с реанимацией и ингаляцией аргона в постреанимационном периоде (ОК + iAr).

### Экспериментальные процедуры

**Анестезия.** Животным проводили комбинированную анестезию: тилетамин/золазепам («Золетил 100», Virbac, Франция) 20 мг/кг + ксилазин («Ксиланит», ООО «НИТА-ФАРМ», Россия) 5 мг/кг внутривентриально. При снижении глубины анестезии (реакция на болевой стимул) — дополнительная инъекция Золетила 100 10 мг/кг внутривентриально.

**Катетеризация центральных сосудов.** С целью инвазивного измерения артериального давления (АД), забора проб артериальной крови катетеризировали левую сонную артерию полиэтиленовым катете-

ром PE-50 (OD 0,95 мм, ID 0,58 мм, SciCat, Россия). С целью внутривенного введения фармпрепаратов при проведении реанимационных мероприятий, проведения инфузионной терапии и поддерживающей терапии в постреанимационном периоде катетеризировали правую яремную вену. Режим гепаринизации катетеров: введение 0,2 мл раствора нефракционированного гепарина (5 ЕД/мл) после установки и в дальнейшем по 0,1–0,2 мл по необходимости.

**Канюляция трахеи.** Анестезированное животное фиксировали в положении лежа на спине на хирургической платформе. Канюляцию трахеи проводил хирург под визуальным контролем трахеи через разрез кожи и мягких тканей на передней поверхности шеи (в процессе катетеризации сосудов). Под визуальным контролем выполняли канюляцию трахеи венозным катетером 16G. Трубку фиксировали к щеке животного хирургическим швом. Животное подключали к аппарату ИВЛ. Внутривенно вводили рокурония бромид из расчета 1,4 мг/кг массы тела.

**Подготовительные мероприятия.** После канюляции трахеи и введения миорелаксанта проводили механическую вентиляцию легких в режиме CMV/VC (FiO<sub>2</sub> 0,21, f 60/мин, I:E 1:2, V<sub>t</sub> по номограмме для крыс). Крысу фиксировали в положении на спине на подогреваемой платформе монитора MouseMonitor S (INDUS Instruments, США). Измерение и контроль центральной температуры тела осуществляли ректальным термометром. Целевые значения температуры: 36,0–37,0°C. Для предупреждения потерь тепла животное укрывали изоляционным материалом. Период стабилизации состояния животного перед началом измерений — 15 мин.

**Измерение АД.** Артериальный катетер с помощью тройника и инфузионной линии соединяли с трансдюсером Deltran DPT-100 (Utah Medical Products, США). Аналоговый сигнал давления с трансдюсера и прибора BP-100 передавали на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия), соединенный с ПК. Оцифрованный сигнал АД сохраняли в памяти жесткого диска ПК и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8 (ADInstruments, Австралия). По данным кривой АД рассчитывали среднее артериальное давление (АД<sub>ср</sub>) за период измерения (5 мин).

**Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ).** Аналоговый сигнал ЭКГ с поверхностных электродов платформы MouseMonitor S (INDUS Instruments, США) передавали на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия), соединенный с ПК. Оцифрованный сигнал ЭКГ в трех стандартных отведениях (I, II, III) сохраняли в памяти жесткого диска ПК и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8. По данным ЭКГ рассчитывали усредненную частоту сердечных сокращений (ЧСС) за период измерения (5 мин).

**Регистрация локального кожного кровотока.** Оценку микроциркуляции в коже крысы проводили неинвазивно методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Хвост крысы протирали влажной

марлевой салфеткой с целью очистки поверхности кожи. Оптический зонд прибора ЛАЗМА МЦ-3 (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) устанавливали перпендикулярно на границе средней и проксимальной трети хвоста животного (с вентральной стороны). Длительность регистрации ЛДФ — 5 мин. Анализировали следующие показатели: среднюю величину перфузии (М, пф. ед.); среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока ( $\sigma$ , пф. ед.) — мера индивидуальной временной variability перфузии; коэффициент вариации перфузии ( $Kv = \sigma / M$ , %). Также на основании проведенных измерений рассчитывали кожную сосудистую проводимость (англ. cutaneous vascular conductance, CVC =  $M / \text{АД}_{ср}$ , пф. ед./мм рт. ст.).

**Измерение газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови.** Пробу артериальной крови (0,2 мл) забирали из артериального катетера в гепаринизированный «инсулиновый» шприц (1,0 мл). Анализ газов и КОС артериальной крови (рН, рСО<sub>2</sub>, рО<sub>2</sub>, ВЕ, НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>, SaO<sub>2</sub>, лактат) проводили с помощью картриджей с реактивами CG4+ для анализатора iSTAT 1 (Abbott Point of Care Inc., США).

**Экспериментальная модель остановки кровообращения и реанимационные мероприятия.** Использовали ранее описанную экспериментальную модель асфиксической остановки кровообращения у крыс [27], в которую внесли ряд модификаций в соответствии с задачами данного исследования. После регистрации исходных показателей животному повторно вводили миорелаксант (рокурония бромид 1,4 мг/кг), после чего прекращали ИВЛ. Продолжали мониторинг ЭКГ и АД с целью определения момента остановки кровообращения. При достижении значений АД<sub>ср</sub> ниже 20 мм рт. ст. в сочетании с экстремальной брадикардией (или другим патологическим ритмом) считали, что эффективная перфузия тканей отсутствует, начинали отсчет времени остановки кровообращения. Через 2 мин (no-flow time) проводили реанимационные мероприятия. Возобновляли аппаратную ИВЛ в режиме CMV/VC с параметрами: FiO<sub>2</sub> 1,0, f 80/мин, I:E = 1:2, V<sub>t</sub> по номограмме для крыс. Проводили компрессии грудной клетки в переднезаднем направлении в положении крысы лежа на спине с частотой 200 в минуту. Внутривенно вводили адреналина 0,005 мг/кг. После проведения минутного цикла, компрессии грудной клетки прекращали, производили оценку сердечного ритма и АД. При необходимости осуществляли повторное введение адреналина в дозе 0,005 мг/кг. Одновременно продолжали мониторинг ЭКГ, АД и ЛДФ.

При восстановлении спонтанного кровообращения (ВСК) продолжали ИВЛ 100% O<sub>2</sub>, мониторинг АД, ЭКГ, инфузию раствора NaCl 0,9% со скоростью 10 мл/кг/ч. Через 5 мин после оживления проводили оценку газового состава и КОС артериальной крови, по результатам которой корректировали параметры ИВЛ. В случае выраженного метаболического ацидоза (рН < 7,1, ВЕ < -10 ммоль/л) проводили инфузию раствора NaHCO<sub>3</sub> 5% в дозе 1 ммоль/кг. Далее, в зависи-

мости от группы, проводили подачу в контур аппарата ИВЛ смеси аргона с кислородом (70%/30%) или 30% кислорода с воздухом (в группах ЛО и ОК) в течение 2-х ч. В группе ЛО проводили те же процедуры и измерения, что и в группе ОК, кроме остановки кровообращения и реанимации (в т. ч. без введения адреналина и бикарбоната, но с инфузией, анестезией и миорелаксантами по плану исследования). Через 2 ч постреанимационного периода (после завершения измерений) проводили тест на наличие спонтанного дыхания: дыхательный контур отсоединяли от эндотрахеальной трубки и оценивали частоту, глубину и паттерн дыхания. Наблюдение за животным и согревание продолжали еще в течение 1 ч. В конце этого периода оценивали общее состояние и неврологический статус. Общую схему эксперимента представили на рис. 1.

**Оценка неврологического статуса.** Неврологический дефицит определяли по шкале Общей неврологической оценки (General Neurological Score, GNS). Оценивали двигательные, сенсорные тесты (вибриссы, зрение), рефлексы (роговичный, болевой, ушной), баланс и координацию. Максимальный балл — 1, минимальный балл — 0. Максимальная сумма баллов составляла 10.

**Эвтаназия.** Умерщвление животного осуществляли путем внутривенного введения раствора KCl 4%

2 мл под общей анестезией золетилом (дополнительная доза 20 мг/кг в/в).

**Исследование системы гемостаза методом низкочастотной пьезотромбоэластографии.** Исследование проводили на тромбоэластографе НПТЭГ «Меднорд» («Меднорд-Техника», Россия), объем проб крови: 0,5 мл. Показатели НПТЭГ измеряли сразу после забора крови. От времени взятия крови до постановки пробы в анализатор проходило не более 10 секунд. Набранную кровь из шприца переливали в специальную пробирку для анализа. После постановки пробирки в прибор в кровь опускали иглу анализатора и записывали кривую, нажав в окне программного обеспечения, идущего в комплекте с прибором, кнопку Старт. Запись кривой длилась от 30 до 40 минут, что позволяло снять для анализа большую часть регистрируемых показателей:

$A_i$  — амплитуда (плотность сгустка) в конкретной временной точке от 0 до 6, выраженная в усл. ед.

$t_i$  — время завершения определенной фазы свертывания (мин).

ИКК — интенсивность контактной фазы коагуляции; частное от деления разницы амплитуд ( $A_0-A_1$ ) за период реакции  $t_1$ .

КТА — константа тромбиновой активности; частное от деления амплитуды  $A_2=(100 \text{ const})$  на время ( $t_2-t_1$ ).

ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; частное от деления разницы амплитуд ( $A_3-A_1$ ) на время свертывания крови  $t_3$ .

ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; частное от деления разницы амплитуд ( $A_4-A_3$ ) на постоянную временную = 10 мин.

МА — максимальная плотность сгустка; разница величин ( $A_5-A_1$ ) в относительных единицах, характеризует максимальную плотность сгустка, обусловленную активностью тромбоцитов, и количественную/качественную характеристику поперечно сшитого фибрина.

ИРЛС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка; определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 мин после достижения МА: ( $A_5-A_6$ ) /  $A_5 \times 100\%$

КСПА — коэффициент суммарной противосвертывающей активности; частное от деления ИКД/ИПС.

После окончания измерения кювету с кровью утилизировали, а иглу анализатора осторожно очищали ватной палочкой, смоченной физиологическим раствором. Следующее измерение начинали не ранее 5 мин после очистки иглы.

**Исследование сывороточной концентрации биомаркеров повреждения головного мозга.** Сывороточную кон-



Рис. 1. Общая схема эксперимента.

**Примечание.**

1. Исходное состояние (после анестезии, катетеризации и стабилизации состояния). Регистрация показателей в 1-й временной точке: ЭКГ, АД, локальный кожный кровоток, анализ газов крови, ТЭГ
2. Моделирование остановки кровообращения.
3. Проведение сердечно-легочной реанимации.
4. Через 10 мин после реанимации и восстановления спонтанного кровообращения. Регистрация показателей во 2-й временной точке: ЭКГ, АД, локальный кожный кровоток, анализ газов крови. Подключение аргон-кислородной или кислородно-воздушной смеси в зависимости от исследуемой группы.
5. Через 120 мин постреанимационного периода, перевод на самостоятельное дыхание после измерений. Регистрация показателей в 3-й временной точке: ЭКГ, АД, локальный кожный кровоток, анализ газов крови, ТЭГ; оценка неврологического статуса.
6. Пробы крови: определение показателей кислотно-основного состояния, параметров тромбоэластографии, содержания нейронспецифической енолазы.
7. Эвтаназия. ИГХ.

центрацию биомаркеров повреждения головного мозга [нейронспецифическая енолаза (NSE)] определяли методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя наборов ИФА (Cloud-Clone Corp., США). Время регистрации: однократно в конце эксперимента.

**Иммуногистохимический анализ.** Фиксацию осуществляли в 10% забуференном формалине (Биовитрум, Россия) в течение 48 ч (объем фиксирующей жидкости не менее чем в 15 раз превышал объем материала). Стандартная обработка материала включала промывку в водопроводной воде, обезжизивание в спиртах возрастающей концентрации и заключение в легкоплавкий парафин. Изготавливали срезы толщиной 5 мкм на ротационном микротоме. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрическое исследование высокочувствительных к гипоксии областей головного мозга (сенсомоторная кора, поля CA1 и CA4 гиппокампа) осуществляли посредством микрофотографий, сделанных с помощью сканера микропрепаратов (Aperio ScanScope CS, Aperio, Vista, CA, US) микроскопа Nikon Eclips Ni-U и программы NIS-Elements BR (Nikon Corp., Japan).

Для проведения иммуногистохимического анализа осуществляли подготовку срезов: депарафинизацию и демаскировку антигенов парафиновых срезов проводили раствором Trilogy® Pretreatment Solution Cell Marque, по протоколу изготовителя. Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин, блокировали эндогенную пероксидазу 2% перекисью водорода 10 мин. Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин. Для предотвращения неспецифического связывания первичных или вторичных антител с белками тканей, использовали Protein Block Serum-free ab64226 Abcam, (Cambridge, UK) с экспозицией 30 мин во влажной камере. Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин. Антитела к Caspase-3 (Invitrogen. PA5-77887 1:200) к beclin (Ab62557 1:200) разведенные в Antibody и Diluent (ab64211 abcam), инкубировали во влажной камере при 37°C 1 ч. Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин. Для визуализации использовали вторичные антитела с пероксидазой UMR1000PD-BMS (Diagnostic Biosystems, USA) по протоколу производителей. Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин, проявляли с помощью DAB, контрастировали гематоксилином 1–2 мин, дегидратировали по спиртам 70%, 96%, 100%, добавляли ксиллол в две смены.

Данные обрабатывали статистически с использованием SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, версия 27.0.1, Armonk, NY, USA) и GraphPad Prism (версия 8.0.1, Boston, MA, USA). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представили, как среднее значение и стандартное отклонение, а также как  $Me(Q1; Q3)$ , где  $Me$  — медиана,  $Q1$  — первый квартиль (25-й перцентиль),  $Q3$  — третий квартиль (75-й перцентиль) в зависимости от вида распределения. Для анализа количественных данных применяли критерий Краскала–Уоллиса с post-hoc анализом (метод Бенджамини–Кригера–Екутиэли)

и критерий Манна–Уитни (ранговая сумма Вилкоксона). Для сравнения категориальных переменных использовали критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера (при частоте события менее 10%). Корреляционный анализ проводили методом Спирмена, во всех анализах использовали двусторонние критерии. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

## Результаты

В 1-й временной точке (до индукции асфиксии) отметили 2 летальных исхода в группе ОК, обусловленных осложнениями анестезии. При некропии животных патологических изменений внутренних органов не выявили. Остальные животные перенесли моделирование без достижения критериев гуманной эвтаназии на любом из этапов эксперимента. Средняя масса тела крыс в группах ОК + iAr, ОК и ЛО на момент включения в эксперимент составила  $249,3 \pm 18,3$ ,  $245,6 \pm 18,9$  и ЛО  $248,1 \pm 15,4$ , соответственно, и не различалась между группами ( $p > 0,05$ ).

**Гемодинамические показатели.** На рис. 2 представили показатели артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в исследуемых группах. В исходной точке (1) значения АД и ЧСС находились в пределах физиологической нормы и не имели статистически значимых межгрупповых различий (АД: ЛО 77,0 (73,8; 82,3) vs ОК 78,0 (69,3; 88,9),  $p = 0,825$ ; ЛО vs ОК + iAr 76,4 (69,3; 83,0),  $p = 0,752$ ; ОК vs ОК + iAr,  $p = 0,946$ . ЧСС: ЛО 241,6 (209,4; 250,9) vs ОК 251,7 (240,0; 259,8),  $p = 0,545$ ; ЛО vs ОК + iAr 250,1 (240,5; 261,1),  $p = 0,281$ ; ОК vs ОК + iAr,  $p = 0,812$ ).

Во 2-й временной точке после восстановления спонтанного кровообращения отмечали статистически значимое повышение артериального давления и компенсаторное повышение ЧСС как внутри групп ОК и ОК + iAr, так и по сравнению с группой ЛО (АД: ЛО 74,1 (67,2; 92,9) vs ОК 125,6 (79,5; 146,3),  $p = 0,017$ ; ЛО vs ОК + iAr 122,5 (106,1; 138,9),  $p = 0,005$ . ЧСС: ЛО 248,1 (226,0; 256,4) vs ОК 345,2 (332,8; 368,9),  $p < 0,0001$ ; ЛО vs ОК + iAr 334,2 (291,5; 402,9),  $p < 0,0001$ ). Различий между группами ОК и ОК + iAr по данным показателям не выявили (АД:  $p = 0,959$ ; ЧСС:  $p = 0,927$ ).

В 3-й временной точке отмечали нормализацию показателей АД (ЛО 79,05 (72,9; 93,9) vs ОК 70,6 (64,5; 76,6),  $p = 0,065$ ; ЛО vs ОК + iAr 69,1 (64,5; 73,2),  $p = 0,231$ , ОК vs ОК + iAr,  $p = 0,873$ ) и ЧСС, значимых межгрупповых различий не выявили (рис. 2).

**Микроциркуляция и вариабельность кровотока.** Выраженных межгрупповых различий усредненной величины показателя микроциркуляции (перфузии)  $M$  не фиксировали во всех временных точках. Выявили, что показатель SVC статистически значимо различался между группой ЛО и группой ОК во 2-й временной точке

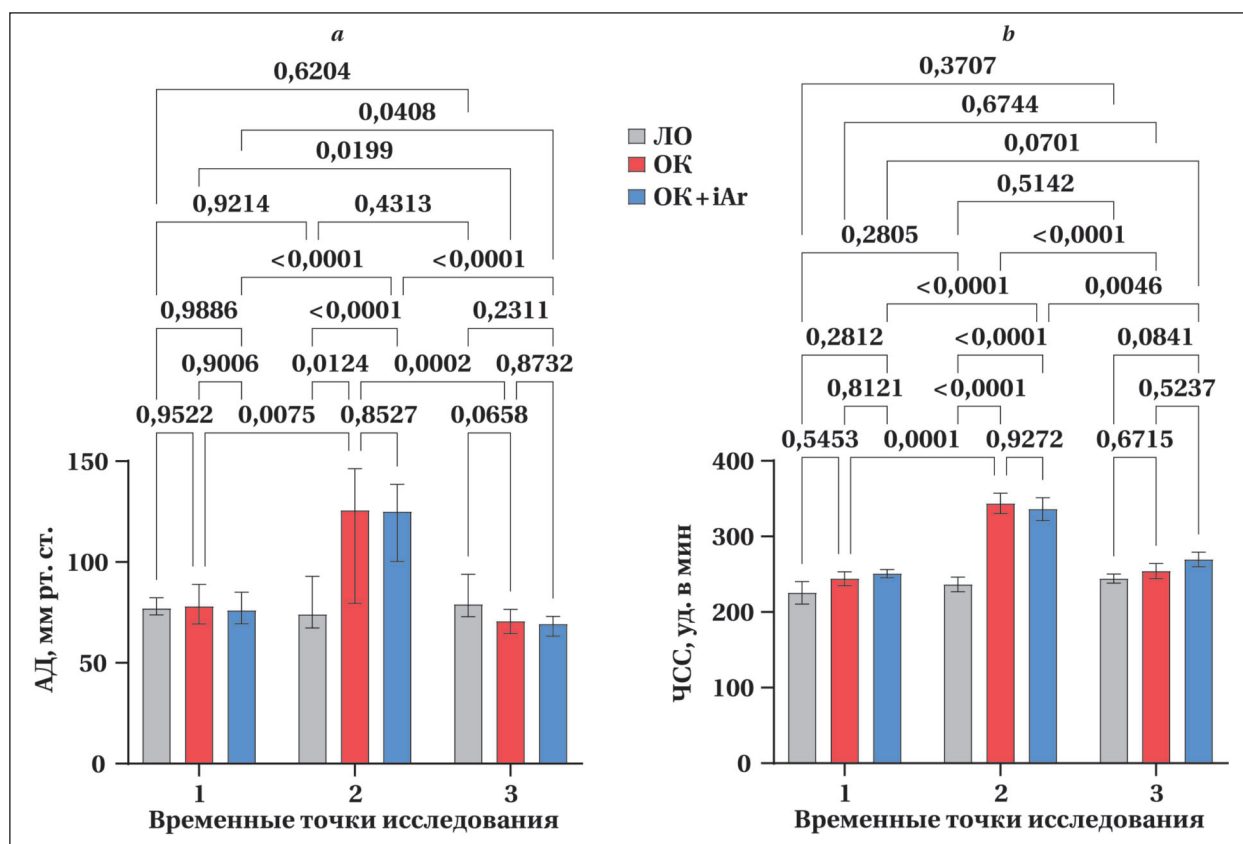


Рис. 2. Показатели артериального давления (а) и частоты сердечных сокращений (b) в исследуемых группах. Примечание. На рис. 2–9 данные представили в виде медианы и квартилей с указанием значений *p*.

( $p=0,042$ ), а также в группе ОК между 1-й и 2-й точками ( $p<0,0001$ ), 2-й и 3-й точками ( $p=0,04$ ), в группе ОК+iAr между 1-й и 2-й временными точками ( $p=0,01$ ).  $\sigma$  и Kv демонстрировали отчетливую зависимость от экспериментальных условий. В группе ЛО значения  $\sigma$  и Kv оставались относительно стабильными и находились в пределах физиологической нормы.

В 3-й временной точке отметили статистически значимое снижение значений  $\sigma$  и Kv в группе ОК+iAr по сравнению с группой ОК ( $p=0,002$ ;  $p=0,007$ , соответственно), а также с группой ЛО ( $p=0,007$ ;  $p=0,016$ , соответственно) (рис. 3).

**Показатели кислотно-основного состояния (КОС) и тканевого метаболизма.** После восстановления спонтанного кровообращения (точка 2) в группах ОК и ОК+iAr отметили статистически значимые различия по лактату, BE,  $p/F$  и  $pH$  по сравнению с группой ЛО (рис. 4). Состояние животных в данной временной точке характеризовалось смешанным метаболическим ацидозом, нарушением перфузии тканей. Через 120 мин после реанимации (точка 3) газообмен и показатели КОС были компенсированными во всех группах животных.

Содержание beclin-1 положительных клеток в легких было статистически значимо выше в группе ОК+iAr (2343 (1558,5; 6528,2), по сравнению с группой ОК (1000 (856; 1251,7)),  $p=0,028$ .

**Коагуляционные показатели.** Анализировали интегральные параметры свертывающей системы крови, отражающие динамику образования и последующую трансформацию сгустка. В группе ОК+iAr отметили снижение интенсивности контактной активации (ИКК) и уменьшение максимальной плотности сгустка (МА), а также более низкие показатели интенсивности полимеризации (ИПС) и коагуляционного драйва (ИКД) (рис. 6).

**Электрофизиологические параметры (ЭКГ).** Время QTc было выше в группе ОК+iAr по сравнению с ЛО (0,120 [0,112; 0,131] с vs 0,1059 [0,1023; 0,116] с,  $p=0,012$ ), а между ОК и ОК+iAr выявили различие по длительности QRS ( $p=0,016$ ). Однако, изменения интервалов находились в референсных пределах. Изменения сегмента ST между группами статистически не различались (ЛО 0,17 (0,09; 0,21) vs ОК 0,17 (0,15; 0,24),  $p=0,321$ ; ЛО vs ОК+iAr 0,14 (0,11; 0,19),  $p=0,423$ ; ОК vs ОК+iAr,  $p=0,233$ ) (рис. 7).

В группе ОК+iAr содержание Beclin-1 клеток в миокарде было статистически значимо выше по сравнению с группой ОК (2050 (1883; 3582) vs 610,5 (289; 1867,2),  $p=0,038$ ).

**Показатели неврологического статуса и маркеры органного повреждения.** Сумма баллов при оценке неврологического статуса животных в группе ОК (2 [1,5; 3,5]) была статисти-

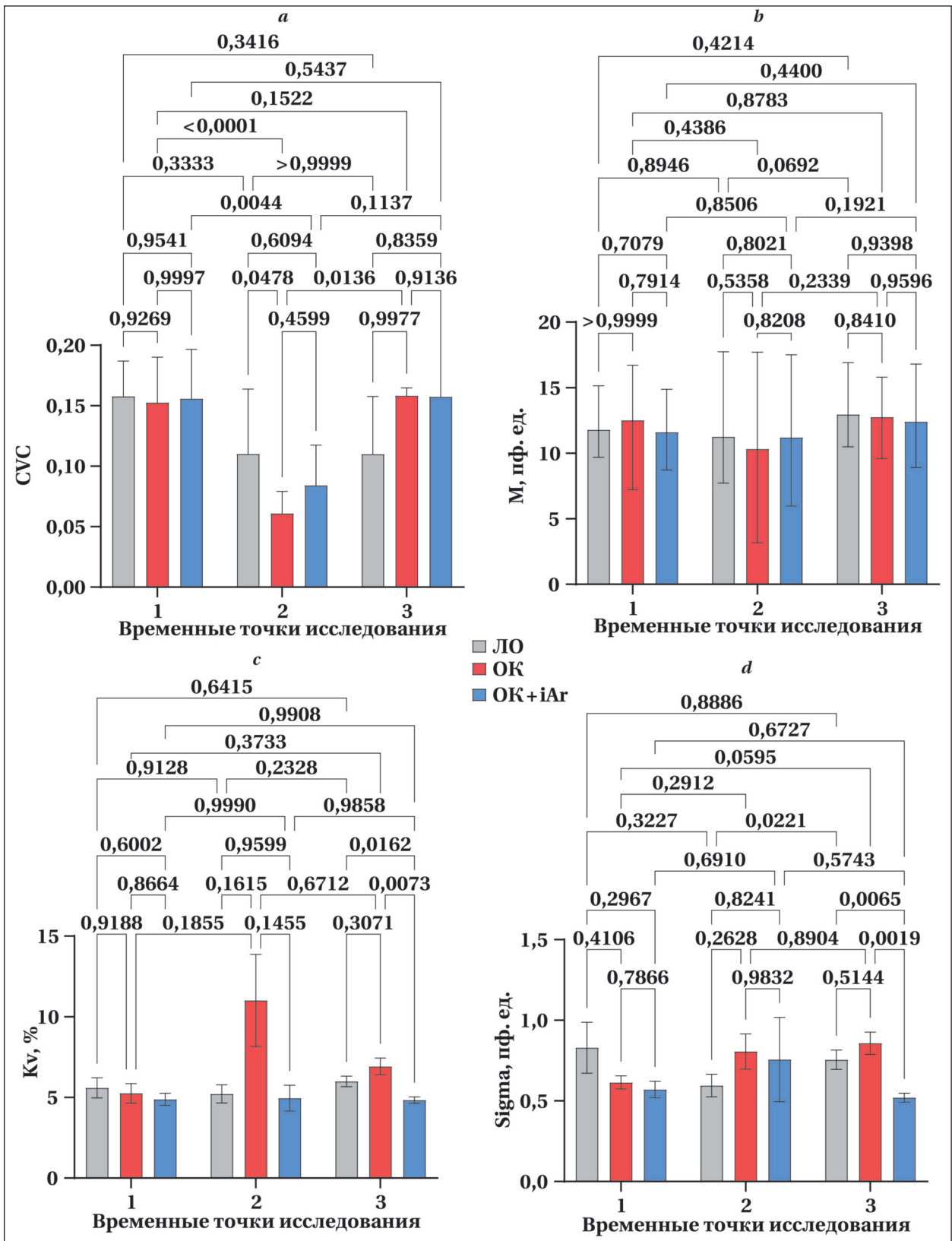


Рис. 3. Показатели микроциркуляции CVC (a), M (b), Kv (c), Sigma (d) в исследуемых группах.

стически значимо меньше, чем в группе ОК+iAr (4,5 [4,0; 5,5];  $p=0,021$ ) и группе ЛО (8,5 [6,3; 9,0];  $p=0,0001$ ) (рис. 8, a).

Содержание белка beclin-1 в головном мозге было статистически значимо выше в груп-

пе ОК+iAr по сравнению с группой ЛО (3902 (3544; 5212 vs 1080 (379; 1759);  $p=0,0003$ ).

Количество caspase-3+ позитивных клеток было статистически значимо ниже в группе ОК+iAr по сравнению с группой ОК

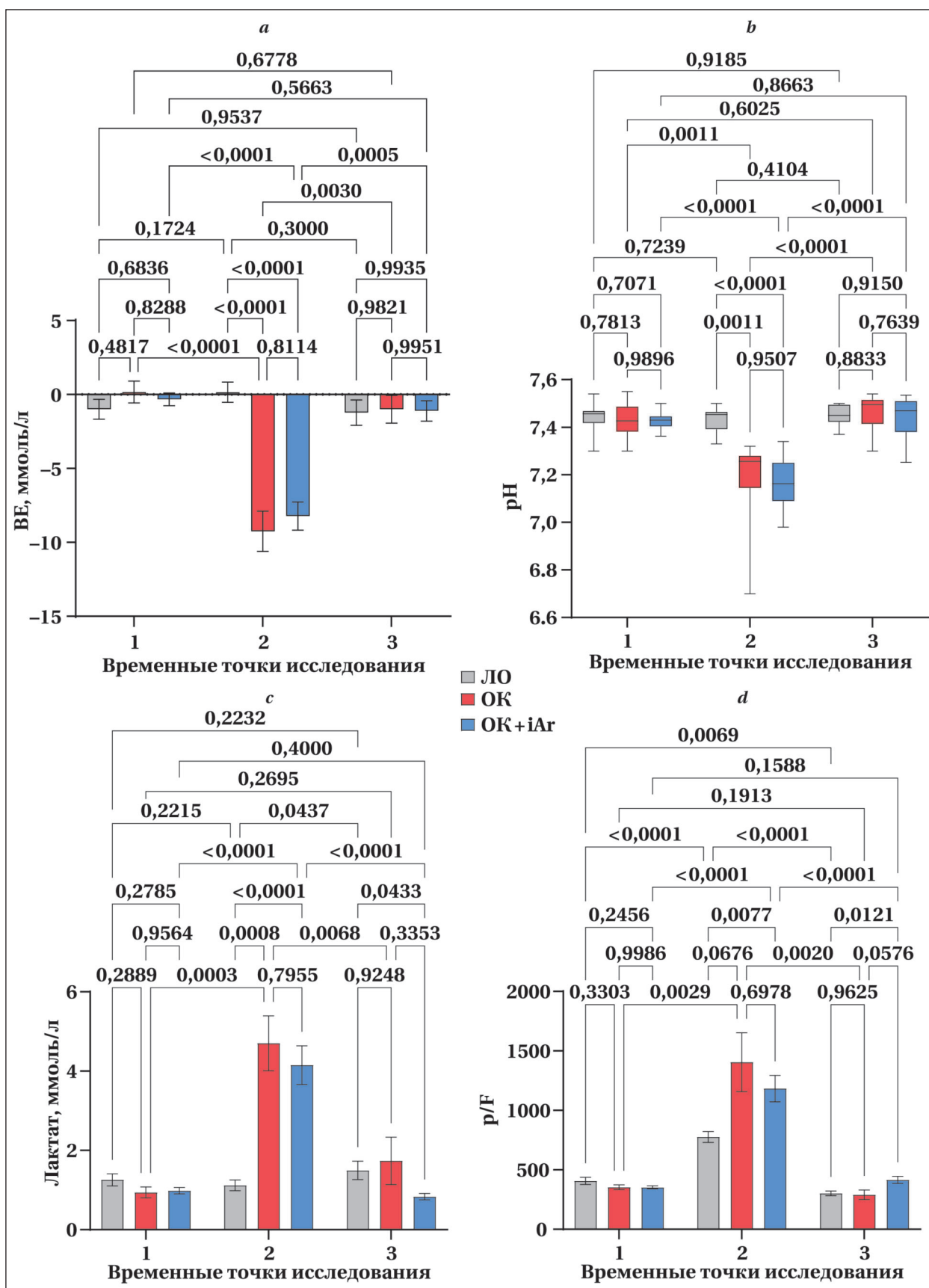
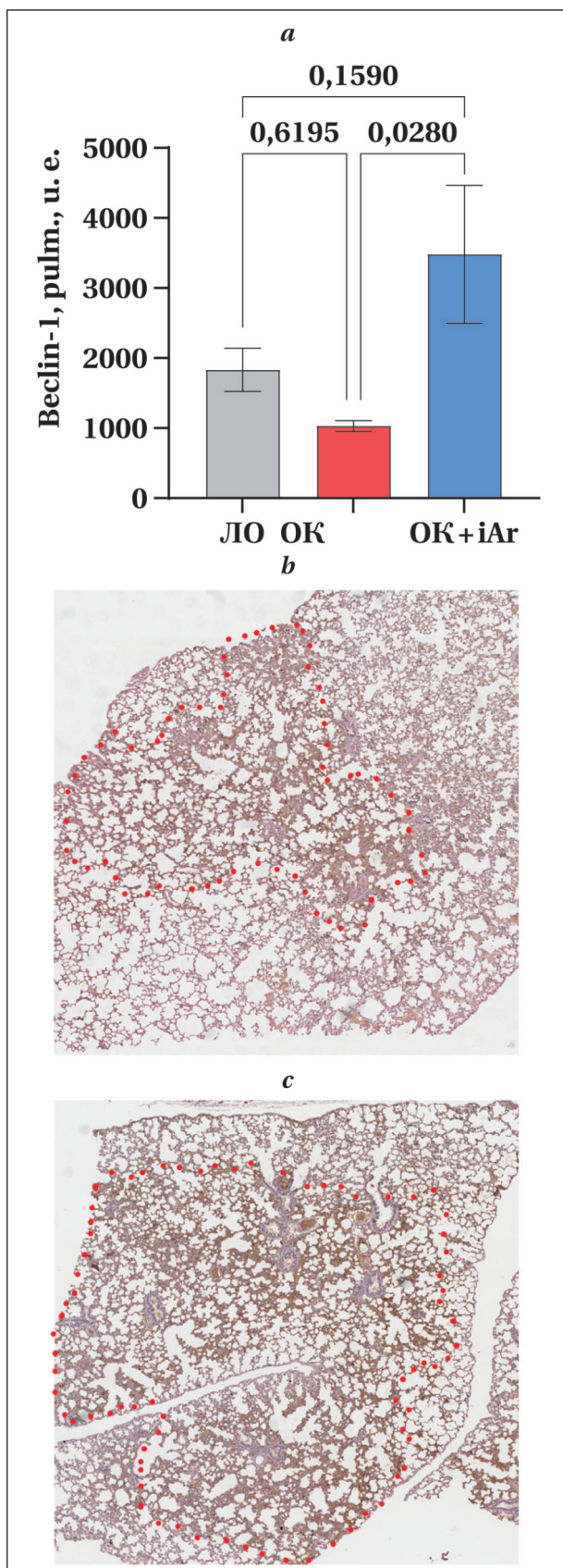


Рис. 4. Показатели кислотно-основного состояния (КОС) и тканевого метаболизма в исследуемых группах.

( $p=0,011$ ). Кроме того, содержание нейроспецифической енолазы было статистически значимо ниже у животных группы

ОК + iAr (16,27 (11,12; 40,7) нг/мл), чем у животных группы ОК (29,87 (20,38; 112,19) нг/мл),  $p=0,011$  (рис. 9, b).

**Обсуждение**



**Рис. 5.** Количество beclin-1 положительных клеток в легких (a). Изображения, представляющие слайды легких, в группах ОК (b) и ОК + iAr (c).  
**Примечание.** Beclin-1 оценивали методом иммуногистохимии после этаназии. Красной пунктирной линией отметили зону, которая положительно окрашена Beclin-1.

Полученные данные указывали на сохранность базовых механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы в исследуемых условиях ингаляции аргон-кислородной смеси в модели асфиксической остановки кровообращения у крыс.

Отсутствие статистически значимых изменений АД и ЧСС между группами позволило сделать вывод, что примененные вмешательства не оказали влияния на макрогемодинамику, а выявленные тенденции носили компенсаторный характер.

В 3-й временной точке в группе ОК + iAr лактат был статистически значимо ниже ( $p=0,043$ ), а показатель  $r/F$  ( $PaO_2/FiO_2$ , индекс оксигенации) — выше ( $p=0,001$ ), чем в группе ЛО (рис. 4). При этом, не выявили значимой разницы в показателях лактата и  $r/F$  между группой ОК и ЛО. Снижение лактата в сочетании с повышением индекса  $r/F$  указывало на улучшение кислородного обеспечения тканей и эффективность микроциркуляции при воздействии аргона.

Снижение значений  $Kv$  и  $\sigma$  в сочетании с более низким лактатом и повышенным индексом  $r/F$  в группе ОК + iAr позволяет заключить, что аргон оказывает стабилизирующее действие на микроциркуляцию, улучшая равномерность перфузии капилляров и уменьшая амплитудные колебания кровотока. Это сопровождается оптимизацией газообмена и уменьшением анаэробного метаболизма, что подтверждается снижением лактата крови, и свидетельствует об улучшении оксигенации тканей. При этом системные показатели гемодинамики (АД и ЧСС) оставались неизменными, что указывает на локальный, микроциркуляторный эффект аргона, не влияющий на общий кровоток.

Повышение количества beclin-1 в ткани легких в группе ОК + iAr может свидетельствовать о более выраженной активации аутофагических процессов в ответ на ишемически-реперфузионное повреждение.

Усиление этого процесса в легочной ткани можно интерпретировать как проявление протективного эффекта, направленного на ограничение структурного и функционального повреждения. Комплексные функциональные показатели дыхательной системы подтверждают данное предположение. Повышение содержания подобных клеток в легких в условиях применения аргонсодержащей газовой смеси может рассматриваться как маркер активации защитных клеточных механизмов, направленных на сохранение структурной целостности и функциональной активности легочной ткани. В сочетании с улучшением параметров газообмена и метаболизма

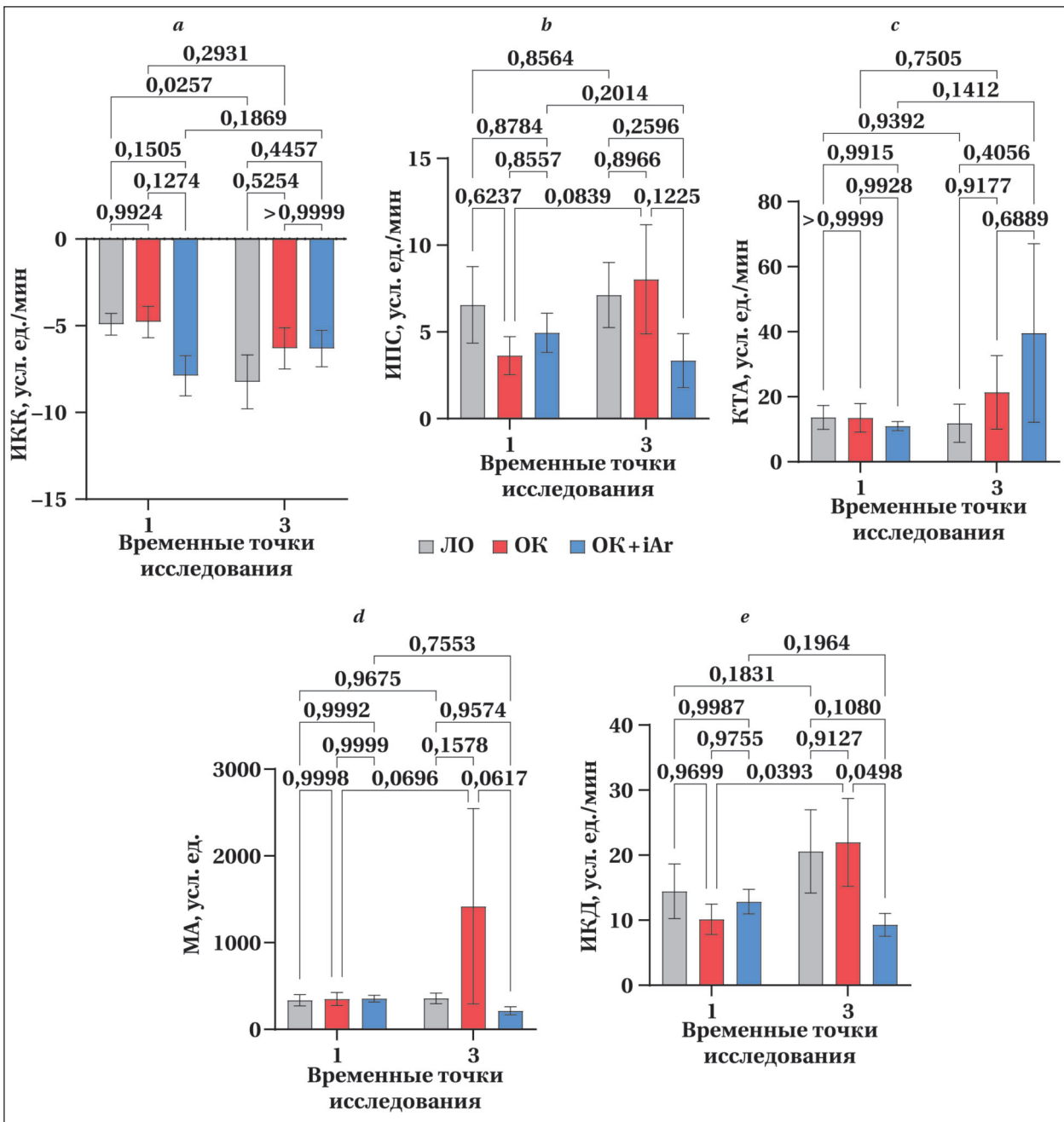


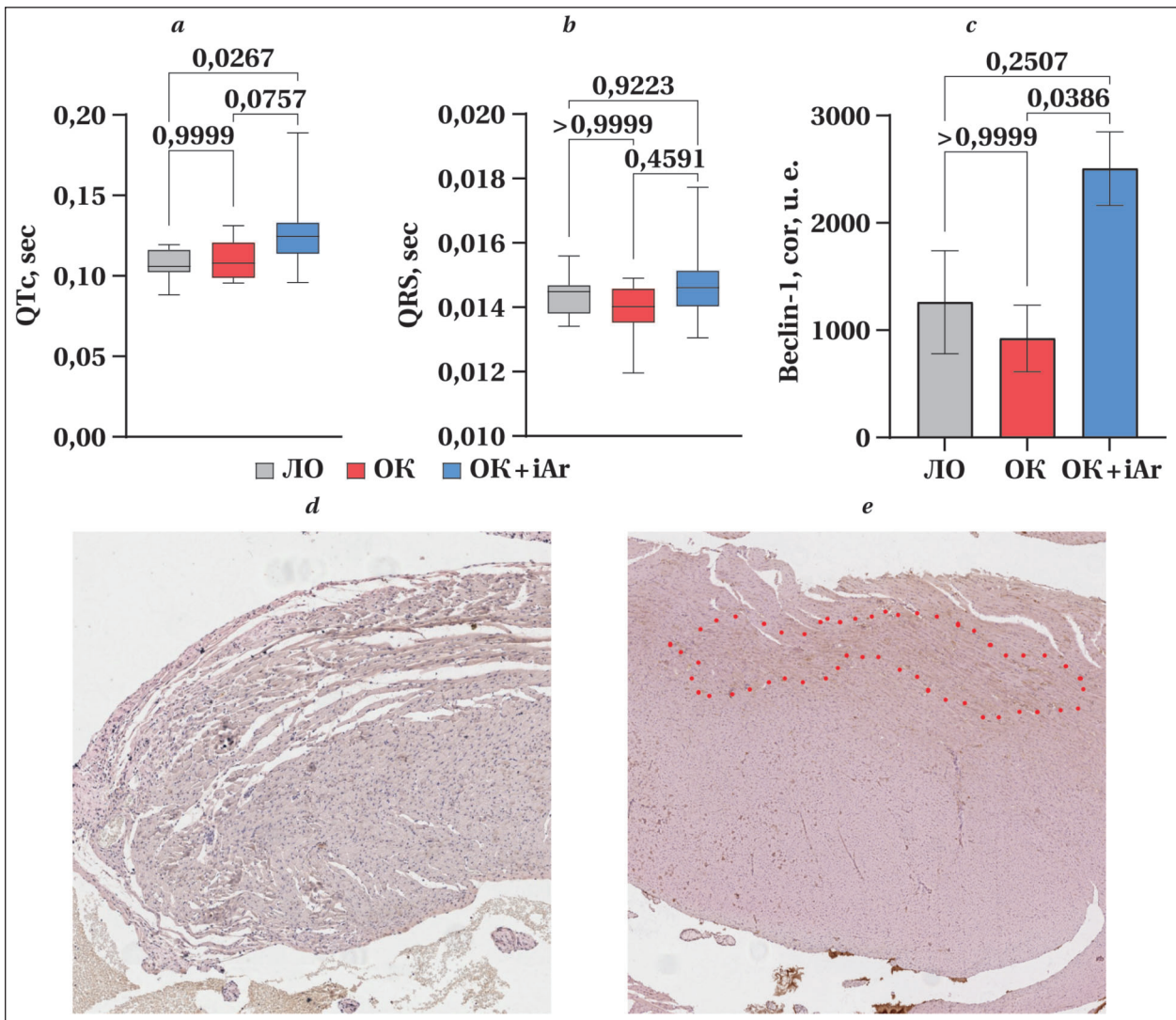
Рис. 6. Коагуляционные показатели в исследуемых группах.

это указывает на системный протективный эффект аргона, реализуемый как через молекулярные механизмы аутофагии, так и через оптимизацию дыхательной и метаболической функции.

При анализе показателей тромбоэластограммы изменения коагуляционных показателей указывает на то, что формирование сгустка в присутствии аргона происходило медленнее, а его конечная прочность оказалась ниже. Вместе с тем константа тромбиновой активности (КТА) в группе ОК+iAr была выше, что свидетельствовало о более «компактном» и быстром развитии ранней ферментативной стадии образования тромбина, необходимого для запуска коагуляционного каскада (рис. 6).

Важно подчеркнуть, что показатели, отражающие ретракцию и последующий лизис сгустка (ИРЛС), а также баланс между скоростью нарастания амплитуды и полимеризацией (КСПА), не претерпели статистически значимых изменений. Это означает, что аргон не усиливал процессы разрушения сгустка, а его влияние в большей степени было связано с тем, как именно сгусток формируется — с качеством взаимодействия тромбоцитов и структурой полимеризующегося фибрина.

Таким образом, профиль, наблюдаемый в группе ОК+iAr, можно охарактеризовать как селективное смягчение коагуляционного ответа: свертывание инициируется менее интенсивно,



**Рис. 7.** Показатели электрокардиограммы в 3-й временной точке (a, b). Количество beclin-1 положительных клеток в миокарде (c). Изображения, представляющие слайды миокарда в группах ОК (d) и ОК + Ar (e).  
**Примечание.** Красной пунктирной линией отметили зону, которая положительно окрашена Beclin-1. \* —  $p < 0,05$ .

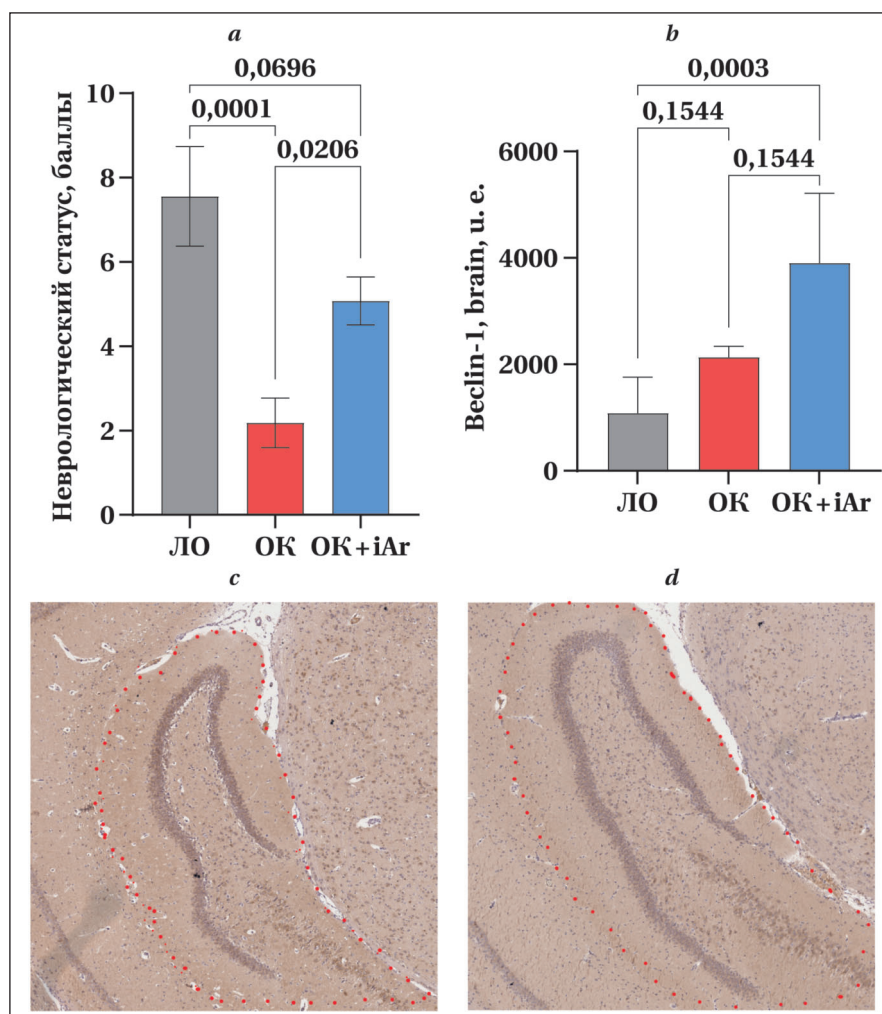
рост и уплотнение сгустка замедлены, а итоговая прочность оказывается ниже, при этом сохранены нормальные механизмы ретракции и лизиса. Такой характер изменений может рассматриваться как проявление умеренного антикоагуляционного и антиагрегантного эффекта, направленного преимущественно на структурно-механические свойства формирующегося тромба.

Такая модуляция свертывания может быть крайне полезной в условиях гиперкоагуляционного статуса, часто развивающегося в постреанимационном периоде и ассоциированного с риском микроангиопатии и органной дисфункции [4–6]. Однако, количество осложнений в группе ОК + iAr статистически значимо не различалось по сравнению с другими группами. Ранее было показано, что инертные газы, включая аргон, могут снижать экспрессию тканевого фактора и активность тромбоцитов *in vitro* [19].

Полученные нами данные *in vivo* подтверждают такую способность аргона в условиях глобального ишемического повреждения.

Рассматривая электрофизиологические и молекулярные данные в совокупности, можно предположить, что индукция аутофагии (рост Beclin-1) под действием аргона способствует цитопroteкции миокарда, снижает повреждение и вариабельность электрических свойств тканей, проявляющееся умеренным удлинением реполяризации (QTc) и изменением проводимости (QRS) в пределах нормы при интактном ST-сегменте. Это соответствует кардиопротективному профилю без признаков проаритмогенного риска в изучаемых условиях, что ранее описано в других моделях [23, 26].

Анализ неврологического статуса животных показал выраженные различия между группами, что указывает на влияние экспериментальных



**Рис. 8.** Показатели неврологической оценки в 3-й временной точке (а). Количество beclin-1 положительных клеток в гиппокампе (b). Изображения, представляющие слайды гиппокампа в группах ОК (c) и ОК+Ar (d).

**Примечание.** Красной пунктирной линией отметили зоны, в которых производили обсчет. \* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

вмешательств на функциональное восстановление после повреждения головного мозга.

Полученные данные указывают на нейропротекторный эффект аргона и частичное восстановление функциональных нарушений.

Сопоставление функциональных данных с молекулярными маркерами позволило предположить на чем основан данный эффект аргона. Beclin-1 является ключевым регулятором аутофагии, и его повышение в присутствии аргона может косвенно отражать активацию механизмов клеточной саморегуляции и защиты. Учитывая, что аутофагия способна снижать клеточный стресс и предотвращать апоптоз нейронов, рост Beclin-1, может быть, одним из факторов, способствующих улучшению неврологического статуса у животных в группе ОК + iAr.

Таким образом, полученные данные демонстрируют нейропротекторные возможности действия аргона, что также показано в других исследованиях [21, 22, 29] и согласуется с кон-

цепцией мультицелевого влияния аргона на посттравматические повреждения мозга: он одновременно смягчает неврологические нарушения и активизирует внутренние механизмы саморегуляции и выживания нейронов.

Снижение количества caspase-3+ позитивных клеток в группе ОК + iAr по сравнению с группой ОК свидетельствует о подавлении апоптотической гибели клеток в условиях применения аргон-кислородной смеси, что согласуется с известными антиапоптотическими свойствами аргона [14, 16]. Одновременно выявленное снижение нейрон-специфической энлазы (NSE) в сыворотке крови также отражает меньшее высвобождение данного нейронального маркера повреждения, что указывает на более низкую степень деструкции нервной ткани. Совокупность этих данных позволяет заключить, что ингаляция аргона способствует сохранению клеточной целостности и уменьшает выраженность ней-

ронального повреждения за счет ограничения как апоптоза, так и некротических процессов, что может рассматриваться как проявление его нейропротекторного действия.

**Ограничения и перспективы исследования.** Следует отметить, что исследование было ограничено коротким временным окном наблюдения (3 ч после ВСК), и не позволило оценить отдаленные функциональные и морфологические исходы. Также не исследовали маркеры системного воспаления и конкретных молекулярных путей (например, сигнальных каскадов PI3K/Akt или Nrf2), которые могли бы уточнить мишени действия аргона. Наконец, выбор дозировки и продолжительности аргонотерапии был основан на предварительных исследованиях, и требует дальнейшей оптимизации.

Вместе с тем результаты исследования позволяют полагать, что аргон может стать перспективным средством модуляции клеточного ответа на повреждение мозга, обеспечивая функцио-

нальное улучшение при сохранении клеточной структуры и активации аутофагических путей.

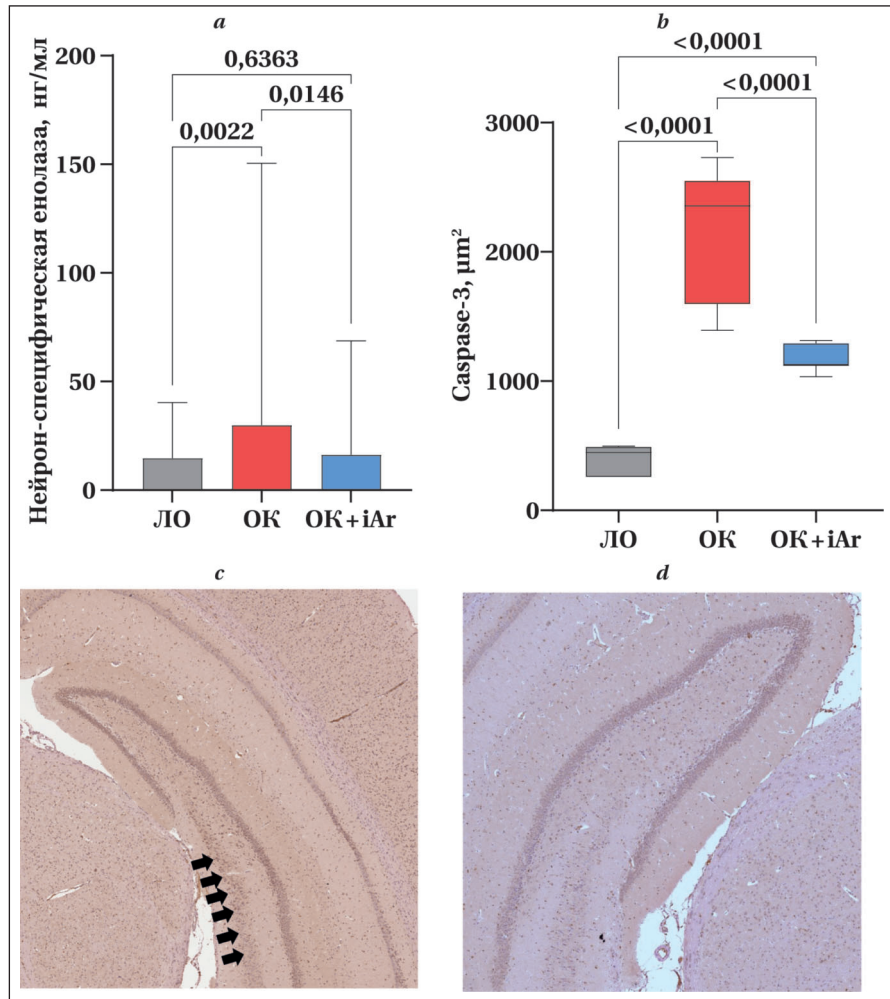
Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение временных и дозозависимых эффектов применения аргона, молекулярных мишеней и механизмов его действия, в частности уточнения взаимосвязи между активацией Beclin-1 и сигнальными путями, обеспечивающих нейропротекцию. Необходима также оценка отдаленных исходов при применении аргона.

### Заключение

Ингаляция аргон-кислородной смеси в раннем постреанимационном периоде сопровождалась:

- отсутствием выраженного влияния на системную гемодинамику;
- снижением Kv и Sigma, нормализацией концентрации лактата крови, показателей pH, BE;
- повышением индекса оксигенации, содержания Beclin-1 в легких, миокарде, гиппокампе;
- отсутствием существенных изменений процессов реполяризации и проводимости сердца;
- наличием умеренного антикоагуляционного и антиагрегантного эффекта;
- улучшением неврологического статуса, снижением нейронспецифической енолазы и содержания Cas-3+ клеток.

Несмотря на то, что различия физиологических параметров между группами в ранние временные точки были минимальны, дальнейший анализ показателей микроциркуляции, коагуляции, биомаркеров повреждения органов и неврологического статуса позволяет полагать, что аргон может эффективно модулировать ключевые патофизиологические звенья постреанимационного синдрома.



**Рис. 9.** Показатели нейрон-специфической енолазы (a). Количество caspase-3 положительных клеток (b). Изображения, представляющие слайды гиппокампа в группах ОК (c) и ОК + iAr (d).

**Примечание.** Показатели представлены в 3-й временной точке. Черными стрелками указана область cas-3 положительных клеток. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,0001$ . Количество caspase-3+ позитивных клеток было статистически значимо ниже в группе ОК + iAr по сравнению с группой ОК ( $p = 0,011$ ). Кроме того, содержание нейронспецифической енолазы было статистически значимо ниже у животных группы ОК + iAr (16,27 (11,12; 40,7) нг/мл), чем у животных группы ОК (29,87 (20,38; 112,19) нг/мл),  $p = 0,011$  (рис. 9, b).

Совокупность полученных данных позволяет считать, что ранняя ингаляция аргон-кислородной смеси после остановки кровообращения оказывает мультисистемное протекторное действие: улучшает оксигенацию и микроциркуляцию, способствует активации аутофагических механизмов в жизненно важных органах, снижает выраженность нейронального повреждения, умеренно модулирует свертывание крови.

В связи с этим аргон может рассматриваться как перспективное терапевтическое средство при постреанимационном синдроме.

## Литература

1. Кузовлев А. Н., Бобошко В. А., Боева Е. А., Григорьев Е. В., Давыдов П. А., Давыдова Л. А., Дежурный Л. И., с соавт. Остановка сердца (взрослые пациенты). Клинические рекомендации. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (4): 5–79. Kuzovlev A. N., Boboshko V. A., Boeva E. A., Grigoriev E. V., Davydov P. A., Davydova L. A., Dezhurny L. I., et al. Cardiac arrest in adult patients. Clinical guidelines. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2025; 21 (4): 5–79. (in Rus.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2025-4-2589.
2. Barros A. J., Enfield K. B. In-hospital cardiac arrest. *Emerg Med Clin North Am*. 2023; 41 (3): 455–464. DOI: 10.1016/j.emc.2023.03.003. PMID: 37391244.
3. Hirsch K. G., Abella B. S., Amorim E., Bader M. K., Barletta J. F., Berg K., Callaway C. W., et al; American Heart Association and Neurocritical Care Society. Critical care management of patients after cardiac arrest: a scientific statement from the American Heart Association and Neurocritical Care Society. *Circulation*. 2024; 149 (2): e168–e200. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001163. PMID: 38014539.
4. Penketh J., Nolan J. P. Post-cardiac arrest syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2023; 35 (3): 260–264. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000921. PMID: 37192474.
5. Singh A., Jefferson J. Post-cardiac arrest care. *Emerg Med Clin North Am*. 2023; 41 (3): 617–632. DOI: 10.1016/j.emc.2023.03.009. PMID: 37391254.
6. Sandroni C., Cronberg T., Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (12): 1393–1414. DOI: 10.1007/s00134-021-06548-2. PMID: 34705079.
7. Sumner B. D., Hahn C. W. Prognosis of cardiac arrest-peri-arrest and post-arrest considerations. *Emerg Med Clin North Am*. 2023; 41 (3): 601–616. DOI: 10.1016/j.emc.2023.03.008. PMID: 37391253.
8. Nutma S., Beishuizen A., van den Bergh W. M., Foudraïne N. A., le Feber J., Filius P. M. G., Cornet A. D., et al; GRECO Investigators. Ghrelin for neuroprotection in post-cardiac arrest coma: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2024; 81 (6): 603–610. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.1088. PMID: 38709502.
9. Nolan J. P., Sandroni C., Böttiger B. W., Cariou A., Cronberg T., Friberg H., Genbrugge C., et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (4): 369–421. DOI: 10.1007/s00134-021-06368-4. PMID: 33765189.
10. Yang Y. S., Wu S. H., Chen W. C., Pei M. Q., Liu Y. B., Liu C. Y., Lin S., et al. Effects of xenon anesthesia on postoperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2023; 23 (1): 366. DOI: 10.1186/s12871-023-02316-5. PMID: 37946114.
11. Bezuglov E., Morgans R., Khalikov R., Bertholz V., Emanou A., Talibov O., Astakhov E., et al. Effect of xenon and argon inhalation on erythropoiesis and steroidogenesis: a systematic review. *Heliyon*. 2023; 9 (5): e15837. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15837. PMID: 37215856.
12. Nair A. S., Christopher A., Pulipaka S. K., Suvvari P., Kodisharapu P. K., Rayani B. K. Efficacy of xenon anesthesia in preventing postoperative cognitive dysfunction after cardiac and major non-cardiac surgeries in elderly patients: a topical review. *Med Gas Res*. 2021; 11 (3): 110–113. DOI: 10.4103/2045-9912.314330. PMID: 33942781.
13. Kaufman M. J., Meloni E. G. Xenon gas as a potential treatment for opioid use disorder, alcohol use disorder, and related disorders. *Med Gas Res*. 2025; 15 (2): 234–253. DOI: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-24-00063. PMID: 39812023.
14. Balsamo F., Li B., Chusilp S., Lee D., Biouss G., Lee C., Maynes J. T., et al. Argon inhalation attenuates systemic inflammation and rescues lung architecture during experimental neonatal sepsis. *Pediatr Surg Int*. 2023; 40 (1): 21. DOI: 10.1007/s00383-023-05596-7. PMID: 38108911.
15. Creed J., Cantillana-Riquelme V., Yan B. H., Ma S., Chu D., Wang H., Turner D. A., et al. 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.
16. Antonova V. V., Silachev D. N., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Kalabushev S. N., Ostrova I. V., Varnakova L. A., et al. Three-hour argon inhalation has no neuroprotective effect after open traumatic brain injury in rats. *Brain Sci*. 2022; 12 (7): 920. DOI: 10.3390/brainsci12070920. PMID: 35884727.
17. Silachev D. N., Boeva E. A., Yakupova E. I., Milovanova M. A., Varnakova L. A., Kalabushev S. N., Antonova V. V., et al. Positive neuroprotective effect of argon inhalation after photochemically induced ischemic stroke model in rats. *Bull Exp Biol Med*. 2023; 176 (2): 143–149. DOI: 10.1007/s10517-024-05984-6. PMID: 38189873.
18. Antonova V. V., Silachev D. N., Plotnikov E. Y., Pevzner I. B., Ivanov M. E., Boeva E. A., Kalabushev S. N., et al. Positive effects of argon inhalation after traumatic brain injury in rats. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (23): 12673. DOI: 10.3390/ijms252312673. PMID: 39684384.
19. Bao L., Liu Y., Jia Q., Chu S., Jiang H., He S. Argon neuroprotection in ischemic stroke and its underlying mechanism. *Brain Res Bull*. 2024; 212: 110964. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.110964. PMID: 38670471.
20. 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.
21. Motta F., De Giorgio D., Cerrato M., Salmaso A., Magliocca A., Merigo G., Olivari D., et al. Postresuscitation ventilation with a mixture of argon and hydrogen reduces brain injury after cardiac arrest in a pig model. *J Am Heart Assoc*. 2024; 13 (9): e033367. DOI: 10.1161/JAHA.123.033367. PMID: 38639335.
22. Fumagalli F., Olivari D., Boccardo A., De Giorgio D., Affatato R., Ceriani S., Bariselli S., et al. 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.
23. Merigo G., Florio G., Madotto F., Magliocca A., Silvestri I., Fumagalli F., Cerrato M., et al. Treatment with inhaled argon: a systematic review of pre-clinical and clinical studies with meta-analysis on neuroprotective effect. *EBioMedicine*. 2024; 103: 105143. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105143. PMID: 38691938.
24. 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.
25. 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.
26. Gianni S., Valsecchi C., Berra L. Therapeutic gases and inhaled anesthetics as adjunctive therapies in critically ill patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022; 43 (3): 440–452. DOI: 10.1055/s-0042-1747966. PMID: 35533689.
27. Дубенский А. Ю., Рызжков И. А., Лапин К. Н., Калабушев С. Н., Варнакова Л. А., Цоколаева З. И., Долгих В. Т., с соавт. Асфиксическая остановка кровообращения с комплексом реанимационных мероприятий в экспериментальной модели. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 55–64. Dubensky A. Y., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Kalabushev S. N., Varnakova L. A., Tsokolaeva Z. I., Dolgikh V. T. et al. Asphyxial circulatory arrest with a complex of resuscitation measures in an experimental model. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2024; 20 (2): 55–64. (in Rus.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-55-64.
28. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M. T., Baker M., Browne W. J., et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020; 40 (9): 1769–1777. DOI: 10.1177/0271678X20943823. PMID: 32663096.
29. Riess M. L., Balzer C., Li Z., Barajas M. B. Inhaled argon for cardiopulmonary resuscitation: current knowledge and future clinical potential. *Expert Rev Respir Med*. 2025; 1–4. DOI: 10.1080/17476348.2025.2528944. PMID: 40590840.

Поступила 10.09.2025

Принята 14.01.2026

Публикация онлайн 09.02.2026