

# Современные инженерные решения создания оригинального отечественного генератора оксида азота («Тианокс»)

В.Д.Селемир , С.Н.Буранов, А.С.Ширшин

Федеральное государственное унитарное предприятие «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики»: 607188, Нижегородская обл., Саров, пр. Мира, 37

## Резюме

Оксид азота (NO) – биологически активная молекула, одобренная в 1999–2008 гг. для лечения стойкой легочной гипертензии у новорожденных в США, Японии и большинстве стран Европы. В настоящее время вдыхаемый NO используется для лечения ряда сердечно-легочных расстройств, включая легочную гипертензию у детей и взрослых. В качестве коммерчески доступной системы доставки NO используются баллоны под давлением как источник NO. Современные системы доставки на основе баллонов широко используются в мире, но они громоздки, имеют высокую стоимость и зависят от надежной цепочки поставок. **Целью** работы явилось представление оригинального отечественного генератора для ингаляционной терапии NO. За последние несколько лет для преодоления ограничений использования баллонной технологии специалистами Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» (ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ») разработан плазмохимический генератор NO, производящий NO из окружающего воздуха при использовании неравновесной плазмы искрового разряда. При этом реализован диффузный режим разряда, обеспечивающий максимально эффективный синтез NO с участием возбужденных молекул азота  $N^{2+}$  по цепному механизму, аналогичному цепной реакции *Зельдовича–Семенова*. В результате получена NO-содержащая газовая смесь высокого качества, не содержащая токсичные побочные продукты (материал электродов, озон и др.), образующиеся обычно в известных системах этого типа. **Заключение.** На основе разработанного генератора специалистами ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ» спроектирован и создан первый в мире коммерчески доступный аппарат для ингаляционной терапии «Тианокс». По результатам технических и клинических испытаний приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (2020) аппарат «Тианокс» допущен к обращению на территории Российской Федерации. Организовано серийное производство аппарата «Тианокс», удовлетворяющее требованиям ISO 13485-2016 и ГОСТ ISO 13485-2017.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, окись азота, искровой разряд, NO-генератор, аппарат «Тианокс».

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Разработка выполнена за счет собственных средств Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики».

© Селемир В.Д. и соавт., 2024

Для цитирования: Селемир В.Д., Буранов С.Н., Ширшин А.С. Современные инженерные решения создания оригинального отечественного генератора оксида азота («Тианокс»). *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 409–416. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-409-416

# Modern engineering solutions for an original domestic nitric oxide generator (“Tianox”)

Victor D. Selemir , Sergey N. Buranov, Alexander S. Shirshin

Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics”: pr. Mira 37, Nizhegorodskaya obl., Sarov, 607188, Russia

## Abstract

Nitric oxide (NO) is a biologically active molecule approved for the treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns in the USA, Japan, and most European countries in 1999 – 2008. Inhaled NO is currently used to treat a spectrum of cardiopulmonary disorders, including pulmonary hypertension in children and adults. A commercially available NO delivery system uses pressurized cylinders as a source of NO. Current cylinder-based delivery systems are widely used around the world, but they are bulky, expensive and dependent on a reliable supply chain. **The aim** of the work was to present an original domestic generator for NO inhalation therapy. Over the past few years, to overcome the limitations of the balloon technology, specialists from the Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics” have developed a plasma-chemical NO generator that produces NO from ambient air using a nonequilibrium spark discharge plasma. In this case, a diffuse discharge mode is implemented, which ensures the most efficient synthesis of NO with the participation of excited nitrogen molecules ( $N^{2+}$ ) according to a chain mechanism similar to the Zeldovich – Semenov chain reaction. The result is a high-quality NO-containing gas mixture that does not contain toxic by-products (electrode material, ozone, etc.) usually formed in the known systems of this type. **Conclusion.** Based on the developed generator, the Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics” designed and created the world’s first commercially available device for inhalation therapy, “Tianox”. The device was approved for circulation on the territory of the Russian Federation by order of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (2020) based on the results of technical and clinical tests. Serial production of “Tianox” meets the requirements of ISO 13485-2016 and GOST ISO 13485-2017.

**Key words:** pulmonary hypertension, nitric oxide, spark discharge, NO-generator, “Tianox” device.

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

**Funding.** The development was financed from the own funds of the Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics”

© Selemir V.D. et al., 2024

For citation: Selemir V.D., Buranov S.N., Shirshin A.S. Modern engineering solutions for an original domestic nitric oxide generator (“Tianox”). *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 409–416 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-409-416

В начале нового тысячелетия благодаря новаторским работам *А.Ф.Ванина* [1] и исследованиям по установлению функциональной роли оксида азота (NO) в работе сердечно-сосудистой системы, отмеченных Нобелевской премией (*Р.Ферцголт, Ф.Мьюрэд, Л.Игнаро*, 1998), монооксид азота начал широко применяться в комплексе лечебных мероприятий при различных состояниях, связанных с легочной гипертензией. Освоен серийный выпуск дозаторов, обеспечивающих реализацию необходимых потоков NO-содержащей газовой смеси требуемой концентрации, а также мониторинг их характеристик. Для производства NO и его транспортировки в баллонах в медицинские учреждения создана отрасль химической промышленности.

Основу генерации NO составляет используемая в производстве удобрений реакция окисления аммиака при высокой температуре и давлении при участии платины (Pt) и родия (Rh) как катализаторов [2]:



Метод ингаляционной терапии получил достаточное широкое распространение. В медицинских учреждениях промышленно развитых стран для ингаляционной терапии NO используются десятки тысяч дозаторов с баллонными источниками газа. Например, в Турции таких дозаторов насчитывается > 30 тыс.

Однако метод не лишен недостатков. Во многих странах, в т. ч. в России, этот метод не сертифицирован медицинским регулятором. Кроме того, терапия NO считается дорогостоящим методом лечения, т. к. цена 10-литрового баллона с монооксидом азота достигает 6 000 долларов, а для нормальной работы дозатора требуется 4 баллона в неделю. Кроме того, из-за процессов окисления NO до двуоксида азота (NO<sub>2</sub>) непосредственно в баллонах время жизни газа, характеристики которого удовлетворяют медицинским требованиям, ограничено. Это требует жесткой логистики и лимитирует расстояние, на которое можно транспортировать баллоны. Образно выражаясь, мы имеем дело со «столичной» медициной, где в качестве «столицы» выступает химический комбинат, синтезирующий NO.

Перед научно-техническим сообществом медицинскими специалистами давно поставлена задача создания медицинского аппарата для ингаляций NO, основанного на физических или химических принципах, размещаемого непосредственно у кровати пациента. Такой аппарат должен удовлетворять следующим требованиям:

- компактные размеры для удобства размещения около пациента при реанимационных и хирургических операциях;

- малый вес для удобного перемещения в помещениях;
- точное и контролируемое генерирование NO с потоками и концентрациями, обеспечивающими применяемые методики лечения;
- быстрый процесс генерации NO, позволяющий обеспечить минимальное содержание NO<sub>2</sub> в лечебной газовой смеси, доставляемой пациенту;
- отсутствие токсических соединений или побочных продуктов, влияющих на безопасность применения аппарата;
- доступность используемых реагентов и минимальные требования к их хранению и обработке.

Целью данной работы явилось представление оригинального отечественного генератора NO.

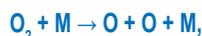
При разработке аппарата рассматривалось применение как физико-химических, так и электротехнических методов. В работе *H. Ren et al.* [3] описан метод производства NO с использованием меди(II)-три(2-пиридилметил)амин для электрохимического восстановления нитрита. Однако достичь необходимой концентрации этим методом не удалось. Увеличение концентрации NO до 500 ppm получено при использовании комплекса медь(II)-лиганд. Обстоятельствами, не позволившими перейти к реализации приборов для практической медицины, явились нестабильность комплекса, время службы электродов, которое составляло ≤ 50 ч, а также прецизионно точный контроль температуры. Химики рассмотрели использование ряда других химических соединений для хранения и высвобождения NO с использованием кислотных и щелочных растворителей, катализаторов и нагревом исходных веществ до температуры ~ 300 °С. Исходные азотосодержащие соединения имели тенденцию к спонтанному разложению, реакции с их участием сопровождались выделением многочисленных токсичных продуктов, при этом требовались использование сложных систем очистки [4–8] и значительная энергия для выделения газа [9]. Более перспективным [10] представляется медицинское устройство для генерации NO путем объединения нитрита натрия (NaNO<sub>2</sub>) (пищевой консервант) и аскорбиновой кислоты (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>) в соответствии со следующим уравнением:



На этом принципе мог быть создан прибор для ингаляционной терапии при спонтанном дыхании. Для использования ингаляции на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ), изменяющем минутный газовый поток в зависимости от состояния пациента, применение метода являлось проблематичным. Рассматривались фотолитические методы [11, 12],

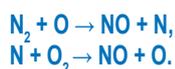
основанные на разложении исходного вещества с высвобождением NO под действием ультрафиолетового излучения. Метод технически сложен и пригоден к использованию в лабораторных условиях.

Большой популярностью у разработчиков медицинской аппаратуры для терапии NO пользуется известный промышленный метод *Биркеланда и Эйда* [13] окисления атмосферного азота в равновесной плазме электрической дуги. При использовании этого метода основная доля энергии расходуется на разогрев газа в целом до температуры 1 300–3 000 °С, обеспечивающей интенсивную диссипацию O<sub>2</sub> и заметный выход NO. В созданной термически равновесной плазме с одинаковыми температурами электронов, ионов и атомов (T<sub>e</sub> ≈ T<sub>i</sub> ≈ T<sub>a</sub>) происходят следующие реакции [14]:



где M = N, O, N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, NO.

Образование NO происходит по цепному механизму *Семенова–Зельдовича* [15]:



Для фиксации NO необходимы очень высокие скорости охлаждения (закалки) – 10<sup>7</sup>–10<sup>8</sup> град. / с [16]. Кроме того, в высокотемпературной равновесной плазме наблюдаются процессы синтеза NO за счет реакции N + O + M → NO + M, процессы синтеза более высоких оксидов и озона.

Создание равновесной плазмы – энергозатратный процесс, при разрыве молекулярных связей в молекуле N<sub>2</sub> требуется ~ 10 эВ энергии. Тепло от газа передается всем деталям плазменно-химического реактора, для уменьшения эрозии электродов необходимо использовать сложную систему жидкостного охлаждения. Перечисленные трудности и значительные примеси в генерируемом газе не позволяли до настоящего времени создать аппарат для ингаляционной терапии NO. Это относится ко всем типам плазменно-химических реакторов, генерирующих равновесную (квазиравновесную) плазму: плазмотроны – дуговой, факельный, высокочастотный, сверхвысокочастотный, а также реактор на коротком разряде.

Вместе с тем технология дугового разряда позволяет создавать приборы для наружного применения NO при лечении поверхностных, в т. ч. ожоговых ран. Примесь озона, обладающего существенной бактерицидной активностью в этом случае даже полезна. Пример успешной реализации аппарата для наружного применения – отечественный аппарат «Плазон» [17].

Попытки использования для генерации NO несамостоятельных разрядов ограничиваются сложностью и недостаточной экономичностью источников энергии для поддержания разряда на основе электронных пучков (плазменно-пучковый разряд), горячих атомов и ионов, лазерного и сверхвысокочастотного (СВЧ) излучения, ударных волн.

Среди рассмотренных способов выработки NO с технической точки зрения наиболее привлекательны самостоятельные разряды в среде окружающего воздуха при атмосферном давлении. Создаваемая на их основе аппаратура для ингаляционной терапии NO в наибольшей степени отвечает совокупности вышеупомянутых специфических требований к компактной медицинской NO-производящей технике.

Реальный характер процессов окисления азота в неравновесных условиях сложен и до сих пор изучен недостаточно подробно. По результатам экспериментального исследования этих процессов [18] подобраны режимы газового разряда, характеристики высоковольтных импульсов и обеспечен необходимый уровень концентрации NO, приемлемый уровень генерации NO<sub>2</sub>, позволяющий с использованием деструктора на натронной извести достигнуть разрешенного в медицине уровня концентрации NO<sub>2</sub> и отсутствия озона O<sub>3</sub> в газовом потоке.

По современным представлениям основные каналы синтеза NO, по-видимому, можно представить следующим образом. При длительности электрического разряда Δt, большего времени колебательного возбуждения τ<sub>ev</sub> = (K<sub>ev</sub> × n<sub>e</sub>)<sup>-1</sup>, наблюдается эффективное колебательное возбуждение. В слабоионизованной плазме при электронной плотности n<sub>e</sub> ~ 3 × 10<sup>14</sup>·см<sup>-3</sup> скоростная константа K<sub>ev</sub> = 10<sup>-8</sup> см<sup>3</sup>·с<sup>-1</sup> колебательного возбуждения достигает ~ 0,3 мс.

Заселение высоких колебательных состояний N<sub>2</sub> определяет процесс резонансного обмена колебательной энергией, константа скорости которого составляет следующие значения:

$$K_{vv} \approx 10^{-12} \text{ см}^3 \cdot \text{с}^{-1} \text{ [19].}$$

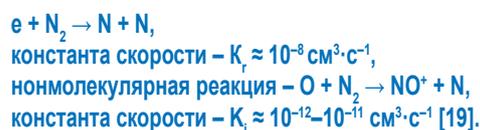
Квазиравновесное распределение устанавливается в основном при однократном обмене квантами за характерное время τ<sub>vv</sub> ≈ 1 / K<sub>vv</sub> × n<sub>(v=1)</sub>. Принимаемая n<sub>(v=1)</sub> = N<sub>0</sub>, где N<sub>0</sub> = 3 × 10<sup>19</sup> см<sup>-3</sup> – концентрация частиц атмосферного газа τ<sub>vv</sub> ≈ 0,03 мс. С учетом того, что τ<sub>vv</sub> << τ<sub>ev</sub>, а длительность разряда Δt > τ<sub>ev</sub>, устанавливается квазиравновесное значение возбужденных состояний N<sub>2</sub><sup>\*</sup>. Основные каналы наработки NO определяются следующими реакциями:

- реакция с участием колебательно возбужденных молекул азота в основном электронном состоянии: N<sub>2</sub><sup>\*</sup> + O → NO + N;
- цепной механизм синтеза замыкается при этом реакцией: N + O<sub>2</sub> → NO<sup>\*</sup> + O.

Атомы азота для этой реакции возникают при диссоциации азота электронным ударом с константой скорости K<sub>e</sub> = 10<sup>-11</sup> см<sup>3</sup>·с<sup>-1</sup> [19]:



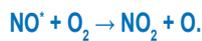
а также при следующей диссоциативной рекомбинации:



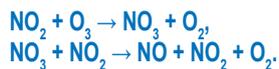
Важным источником атомов кислорода, участвующих в синтезе NO по «колебательно-возбужденному» каналу в случае слабого электрического поля, является диссоциативное прилипание электронов:  $O_2 + e \rightarrow O + O^-$ , константа скорости –  $3 \times 10^{-12} \text{ см}^3 \cdot \text{с}^{-1}$ , наблюдается в активной фазе разряда при  $t < \Delta t$  [19].

Выход NO превышает наработку атомов кислорода в активной фазе осуществления цепной реакции, когда разогрев молекул кислорода превышает  $500^\circ\text{C}$ . Для этого требуется удельный энергозатрат в плазму  $W_{\text{min}} = 1 \text{ Дж} \cdot \text{см}^{-1}$  [20]. При таком энергозатрате экзотермической реакции  $N + O_2 \rightarrow NO^* + O$  достаточно для того, чтобы выход NO не ограничивался наработкой атомов кислорода O. Следует также отметить, что за счет накопленного в активной фазе разряда колебательно возбужденной энергии молекул азота синтез NO по рассмотренному механизму будет продолжаться после прекращения активной фазы разряда.

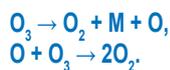
Сопутствующее образование диоксида азота обеспечивается следующей реакцией:



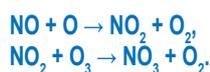
Его количество лимитируется обратными реакциями:



Озон образуется в результате тримолекулярной реакции  $O + O_2 + M \rightarrow O_3 + N$  и разрушается при повышенной температуре при следующих реакциях:



Часть молекул озона вступит в реакции окисления NO:



По результатам анализа кинетики этих реакций показано, что в выходном потоке озон отсутствует. Таким образом, при использовании неравновесной плазмы можно решить проблему создания плазменно-химических реакторов – источников NO.

Замечено, что такую плазму можно генерировать в несамостоятельных разрядах, возбуждаемых внешними ионизаторами воздуха. Однако для создания таких ионизаторов требуется разработка более высокоорганизованных источников энергии (СВЧ, лазерное излучение, электронные пучки), а по **коэффициенту полезного действия**, сложности и стоимости они уступают схемам формирования самостоятельного разряда в результате электрического пробоя межэлектронного газового промежутка высоковольтными импульсами напряжения.

Впервые предложение по использованию импульсно-периодических высоковольтных диффузных разрядов атмосферного давления, обеспечивающего синтез

NO в неравновесной низкотемпературной плазме, сформировано учеными Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики» (ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ») [18]. Первый в мире медицинский ингаляционный аппарат NO (см. рисунок), синтезируемого из окружающего воздуха, размещенный у кровати пациента, создан коллективом ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ» в составе д. ф.-м. н., профессора *В.И. Карелина*, *С.Н. Буранова*, к. т. н. *А.С. Ширишина* под руководством д. ф.-м. н., член-корр. Российской академии наук *В.Д. Селемира* [21].

В состав медицинского ингаляционного аппарата входят: генератор NO с блоком управления, источниками питания, разрядной камерой, высоковольтным генератором, газовым трактом и поршневым насосом, блоком мониторинга NO и NO<sub>2</sub>, нейтрализатором, блоком очистки, электроблоком, блоком подачи воздуха и стойкой с основанием.

Синтез NO осуществляется в разрядной камере в импульсно-периодическом разряде из окружающего воздуха при атмосферном давлении. При помощи поршневого насоса в разрядную камеру подается воздух (скорость потока –  $0,45 \pm 0,2 \text{ л / мин}$ ). На электродную систему разрядной камеры подаются импульсы напряжения чередующейся полярности с высокостабильными электрическими и временными параметрами. Это обеспечивает точность и стабильность энергозатрат в каждом импульсе и, как следствие, – стабильность концентрации NO в выходной газовой смеси. Регулировка концентрации NO осуществляется изменением частоты следования импульсов. Конструкция камеры обеспечивает предварительную ионизацию разрядного промежутка для надежного запуска генерации. При подобранных режимах работы импульсно-периодического источника питания (напряжение  $\pm 7 \text{ кВ}$ , длительность  $\sim 7 \text{ мс}$ , скорость нарастания тока –  $2,7 \times 10^9 \text{ А / с}$ , частота следования импульсов – от однократных до  $10,5 \text{ кГц}$ ) обеспечивается синтез NO без примесей озона при соотношении концентрации диоксида и NO  $\leq 15 \%$  при комнатной температуре выходной газовой смеси.

Для очистки газовой смеси от двуокиси азота выходной газовой поток подается в блок очистки. Принцип действия блока очистки основан на химической адсорбции NO<sub>2</sub>. В качестве адсорбента используется гранулированный медицинский поглотитель на основе гидроксида кальция. Материал колбы блока – нержавеющая сталь, материал корпуса сменного картриджа с гидроксидом кальция – поливинилхлорид.

После блока очистки синтезируемая NO-содержащая газовая смесь подается в терапевтический контур пациенту. В контуре NO перемешивается с основным дыхательным потоком, который подается от внешнего побудителя (аппарат ИВЛ, компрессор, концентратор кислорода, больничная кислородная сеть) или от блока подачи воздуха аппарата. Объемный расход подаваемого воздуха из блока подачи воздуха составляет  $5 \pm 2 \text{ л / мин}$ . Наличие этого блока обес-



Исходный газ	Воздух
Доза NO, ppm	1–100
Шаг регулирования концентрации NO, ppm	0,1
Температура газа на выходе из аппарата	Комнатная
Мониторинг NO и NO <sub>2</sub>	Непрерывный
Установка порогов	NO <sub>max</sub> , NO <sub>min</sub> , NO <sub>2max</sub>
Продувка измерительных датчиков	Автоматическая
Питание, В / Гц	220 / 50
Потребляемая мощность, Вт	≤ 100
Масса, кг	26
Диаметр основания, м	0,7
Высота, м	1,4

Рисунок. Терапевтический ингаляционный аппарат NO «Тянокс»  
 Figure. Therapeutic NO inhalation device “Tianox”

печивает возможность автономной работы аппарата при отсутствии внешних источников воздуха.

Часть газового потока отбирается из газового контура пациента и подается в блок мониторинга NO и NO<sub>2</sub>. Принцип действия блока основан на применении электрохимических измерительных датчиков. Датчики установлены в сенсорной камере, в которую поршневым насосом подается газовая проба. Для поддержания точности измерений периодически включается продув электрохимических датчиков чистым воздухом. Сигналы, поступающие с датчиков, подаются на нормирующие усилители, преобразуются в цифровой вид на аналого-цифровом преобразователе, поступают на обработку и микропроцессорный пересчет сигнала в измеряемую величину с учетом единиц измерения (ppm) и выводятся на жидкокристаллический дисплей. При поступлении с блока мониторинга аварийного релейного сигнала о превышении установленных на блоке мониторинга порогов концентрации NO<sub>max</sub> и NO<sub>2max</sub> аппарат автоматически прекращает синтез монооксида азота.

Для очистки газовой пробы от NO и NO<sub>2</sub> после проведения мониторинга используется нейтрализатор, представляющий собой двухкомпонентный адсорбционно-каталитический деструктор. Для адсорбции NO<sub>2</sub> используется поглотитель из гидроксида кальция. Для нейтрализации NO применяется каталитический способ разложения. Предельно допустимая

концентрация (ПДК) NO и NO<sub>2</sub> в газовой смеси при всех режимах работы аппарата не превышает таковую по ГОСТ 12.1.005:

**ПДК NO<sub>2</sub> = 2 мг / м<sup>3</sup> (1,05 ppm),  
 ПДК NO = 5 мг / м<sup>3</sup> (4,01 ppm).**

Энергопитание и включение аппарата обеспечиваются электроблоком.

Научно-медицинское сопровождение разработки аппарата «Тянокс» на этапе предклинических испытаний осуществлялось под руководством академика Российской академии наук *А.Г.Чучалина* (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации) [22] и профессора *В.В.Пичугина* (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева») [23].

Клинические испытания аппарата по нозологии «Прекапиллярная легочная гипертензия у взрослых и детей» проводились под руководством академика Российской академии наук *Е.В.Шляхто* группой д. м. н. *А.Е.Баутина* (Федеральное государственное

бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации) [24].

На основании технических и клинических испытаний аппарат «Тианокс» приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 22.06.20 № 5271 допущен к обращению на территории Российской Федерации.

## Заключение

В настоящее время в ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ», руководимом д. т. н., профессором *В.Е. Костюковым*, организовано серийное производство аппаратов «Тианокс». Производство сертифицировано в соответствии с законодательством Российской Федерации и удовлетворяет требованиям ISO 13485-2016 и ГОСТ ISO 13485-2017. Перечень действующих документов на производство аппарата «Тианокс»:

- лицензия на осуществление деятельности по производству и техническому обслуживанию медицинской техники ФС-99-04-002710 от 20.05.15;
- конструкторская документация ИАМФ-941589.001;
- технические условия ТУ 32.50.21-001-07723615-2017;
- руководство по эксплуатации ИАМФ. 941589.001 РЭ;
- формуляр ИАМФ.941589001 ФО;
- регистрационное удостоверение № РЗН 202010977 от 22.06.20;
- сертификат соответствия требованиям ISO 13485-2016 N GKRU-0072-МД;
- сертификат соответствия требованиям ГОСТ ISO 13485-2017.

Основные инновационные характеристики аппарата «Тианокс»:

- **доступность:** аппарат синтезирует NO из окружающего атмосферного воздуха;
- **доступность химических веществ:** для обеспечения требований к характеристикам медицинского газа используются доступные разрешенные в медицине вещества (натронная известь), картриджи с которой заменяются при ежегодном техническом обслуживании аппарата;
- **мобильность оборудования:** аппарат легко перемещается в пределах стационара (от пациента к пациенту в палате или между этажами лечебно-профилактического учреждения);
- **удобство применения:** аппарат легок в управлении, для работы с ним не нужно длительного обучения персонала; отсутствует необходимость тратить ресурс персонала на обслуживание сложных систем с баллонами.
- **экономия бюджета:** отсутствует необходимость довольных значительных затрат на закупку баллонов с NO.

В настоящее время как в России, так и за рубежом продолжают исследования по оценке эффективности лечения и реабилитации с помощью ингаляций NO при различных патологических состояниях.

ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ» развернуты работы по подготовке экспортного варианта аппарата «Тианокс». Проводятся исследования совместно с медицинскими специалистами Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии наук, а также конструкторские разработки новых модификаций аппарата, среди которых:

- мобильная версия аппарата «Тианокс» для скорой медицинской помощи;
- аппарат для ингаляционной терапии при повышенных концентрациях NO;
- аппарат для подачи NO в кровь пациента;
- аппарат для комплексного воздействия на пациента медицинского водорода и NO.

После соответствующей медицинской сертификации этих приборов технические специалисты смогут предложить медикам новое оборудование для обеспечения развивающейся отрасли медицины – терапии медицинскими газами.

## Литература

1. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes as a “working form” of nitric oxide in living organisms. Cambridge: Cambridge School Publishing, 2019. Available at: <https://www.overdrive.com/media/5056723/dinitrosyl-iron-complexes-as-a-%E2%80%9Cworking-form%E2%80%9D-of-nitric-oxide-in-living-organism>
2. Ostwald W. Process of manufacturing nitric: Patent US No.858904. July 02, 1907. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/93/97/63/d4b81eb9a5c399/US858904.pdf>
3. Ren H., Wu J., Xi C. et al. Electrochemically modulated nitric oxide (NO) releasing biomedical devices via copper(II)-Tri(2-pyridylmethyl)amine mediated reduction of nitrite. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2014, 6 (6): 3779–3783. DOI: 10.1021/am406066a.
4. Conboy J.J., Hotchkiss J.H. Photolytic interface for HPLC-chemiluminescence detection of nonvolatile N-nitroso compounds. Patent US No.5094815. March 10, 1992. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US5094815.pdf>
5. Fine D.H. Method of measuring the N-nitrosoamine content of a sample. Patent US No.3973910A. August 10, 1976. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/89/f4/78/fd3e664de0626d/US3973910.pdf>
6. Fine D.H. Method and apparatus for measuring the n-nitroso compound content of a sample. Patent US No.3996002. December 07, 1976. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US3996002.pdf>
7. Fine D.H., Rounbehler D.P. Specific compound detection system with liquid chromatograph. Patent US No.3996003. December 07, 1976. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US3996003.pdf>
8. Fine D.H., Lieb D.P., Rounbehler D.P. Specific compound detection system with gas chromatograph. Patent US No.3996008. December 07, 1976. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/04/6c/4b/3ea3a3771d64c3/US3996008.pdf>
9. Fine D.H., Fraim F.W., Jarvis G. Simple nitric oxide generator for ambulatory and/or bedside inhaled no treatment. Patent US No.6758214B2. July 06, 2004. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/b5/e0/49/d4abb058711326/US6758214.pdf>
10. Montgomery F., Prairie S., Bathe D. Method and apparatus for generating nitric oxide for medical use. Patent US No.2016136376A1. May 19, 2016. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/f4/71/a4/a7a37cf22f48e6/US20160136376A1.pdf>
11. Suschek C. [Apparatus and method for photolytic production of nitric oxide]. Patent EP No.1903003A1. March 26, 2008. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/9a/51/59/a78b44683eeea8/EP1903003A1.pdf> (in German).
12. Igri C.H., Kerber A., Hilbig R. Method and arrangement for generating nitric oxide. Patent CN No.1032699735A. October 30, 2013. Available at: <https://patents.google.com/patent/CN103379935A/en>

13. Eyde H.S. The manufacture of nitrates from the atmosphere by the electric arc – Birkeland-Eyde process. *J. R. Soc. Arts.* 1909, 57 (2949): 568–576. Available at: <https://www.jstor.org/stable/41338647>
14. Zeldovich YB. The oxidation of nitrogen in combustion and explosions. *Acta Physicochim URSS.* 1946, 21 (4): 577–628. DOI: 10.1515/9781400862979.364.
15. Зельдович Я.Б., Садовников П.Я., Франк-Каменецкий. Окисление азота при горении. М.; Л.: Издательство АН СССР, 1947. Доступно на: <https://reallib.org/reader?file=486773&pg=2>
16. Гуляев Г.В., Козлов Г.И., Полак Л.С. и др. Кинетика и термодинамика образования окислов азота в плазменной струе. В кн.: Полак В.Г., ред. Кинетика и термодинамика химических реакций в низкотемпературной плазме. М.: Наука; 1965: 132–151.
17. Вагапов А.Б., Грачев С.В., Козлов Н.П. и др. Способ и устройство для формирования NO-содержащего газового потока для воздействия на биологический объект. Патент RU № 2183474 С1. Оpubл. 20.06.2002. Доступно на: <https://patentimages.storage.googleapis.com/c6/88/79/8ebba6eb85d15/RU2183474C1.pdf>
18. Буранов С.Н., Горохов В.В., Карелин В.И. и др. Импульсно-периодический диффузный разряд с автоионизацией в потоке газа. *Журнал технической физики.* 2020, 90 (5): 755–759. DOI: 10.21883/JTF.2020.05.49175.220-19.
19. Елецкий А.В., Палкина Л.А., Смирнов Б.М. Явления переноса в слабоионизованной плазме. М.: Атомиздат, 1975.
20. Смирнов Б.М., ред. Химия плазмы. М.: Атомиздат, 1978.
21. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширшин А.С. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. *Приборы и техника эксперимента.* 2019; (5): 158–159. DOI: 10.1134/S0032816219040037.
22. Чыонг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. *Пульмонология.* 2022, 32 (2): 216–225. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225.
23. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д. и др. Аппарат ингаляционной терапии оксидом азота «ТИАНОКС» и первый опыт его клинического применения в кардиохирургии. В кн.: Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии: материалы научно-образовательной конференции. 30–31 марта 2018 г., Санкт-Петербург. СПб; 2018: 4–9. Доступно на: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/anesthesiology/03-2018/tezis.pdf>
24. Баутин А.Е., Селемир В.Д., Маричев А.О. и др. Ингаляционный NO в медицине: перспективные направления клинического применения и технической реализации методики. В кн.: Шляхто Е.В., ред. Трансляционная медицина. СПб; 2020.
1976. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US3996002.pdf>
7. Fine D.H., Rounbehler D.P. Specific compound detection system with liquid chromatograph. Patent US No.3996003. December 07, 1976. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US3996003.pdf>
8. Fine D.H., Lieb D.P., Rounbehler D.P. Specific compound detection system with gas chromatograph. Patent US No.3996008. December 07, 1976. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/04/6c/4b/3ea3a3771d64c3/US3996008.pdf>
9. Fine D.H., Fraim F.W., Jarvis G. Simple nitric oxide generator for ambulatory and/or bedside inhaled no treatment. Patent US No.6758214B2. July 06, 2004. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/b5/e0/49/d4abb058711326/US6758214.pdf>
10. Montgomery F., Prairie S., Bathe D. Method and apparatus for generating nitric oxide for medical use. Patent US No.2016136376A1. May 19, 2016. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/f4/71/a4/a7a37cf2f48e6/US20160136376A1.pdf>
11. Suschek C. [Apparatus and method for photolytic production of nitric oxide]. Patent EP No.1903003A1. March 26, 2008. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/9a/51/59/a78b44683eeea8/EP1903003A1.pdf> (in German).
12. Igni C.H., Kerber A., Hilbig R. Method and arrangement for generating nitric oxide. Patent CN No.1032699735A. October 30, 2013. Available at: <https://patents.google.com/patent/CN103379935A/en>
13. Eyde H.S. The manufacture of nitrates from the atmosphere by the electric arc – Birkeland-Eyde process. *J. R. Soc. Arts.* 1909, 57 (2949): 568–576. Available at: <https://www.jstor.org/stable/41338647>
14. Zeldovich YB. The oxidation of nitrogen in combustion and explosions. *Acta Physicochim URSS.* 1946, 21 (4): 577–628. DOI: 10.1515/9781400862979.364.
15. Zel'dovich Ya.B., Sadovnikov P.Ya., Frank-Kamenetskiy [Nitrogen oxidation during combustion]. Moscow, Leningrad: Izdatel'stvo AN SSSR; 1947. Available at: <https://reallib.org/reader?file=486773&pg=2> (in Russian).
16. Gulyaev G.V., Kozlov G.I., Polak L.S. et al. [Kinetics and thermodynamics of the formation of nitrogen oxides in a plasma jet]. In: Polak V.G., ed. [Kinetics and thermodynamics of chemical reactions in low-temperature plasma]. Moscow: Nauka; 1965: 132–151 (in Russian).
17. Vagapov A.B., Grachev S.V., Kozlov N.P. et al. [Method and device for producing gas flow containing NO for treating biological object]. Patent RU No.2183474 C1. June 20, 2002. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/c6/88/79/8ebba6eb85d15/RU2183474C1.pdf> (in Russian).
18. Buranov S.N., Gorokhov V.V., Karelin V.I. et al. [Pulse-periodic diffuse discharge with self-ionization in a gas flow]. *Zhurnal tekhnicheskoy fiziki.* 2020, 90 (5): 755–759. DOI: 10.1134/S1063784220050060 (in Russian).
19. Eletskiy A.V., Palkina L.A., Smirnov B.M. [Transport phenomena in weakly ionized plasma]. Moscow: Atomizdat, 1975 (in Russian).
20. Smirnov B.M., ed. [Plasma chemistry]. Moscow: Atomizdat; 1975 (in Russian).
21. Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., Shirshin A.S. [Device for inhalation no-therapy]. *Pribory i tehnika eksperimenta.* 2019; (5): 158–159. DOI: 10.1134/S0032816219040037 (in Russian).
22. Struong T.T., Shogenova L.V., Selemir V.D., Chuchalin A.G. [Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (2): 216–225. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225 (in Russian).
23. Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D. et al. [The device for inhalation therapy with nitric oxide “TIANOX” and the first experience of its clinical use in cardiac surgery]. In: Current issues and innovative technologies in anesthesiology and resuscitation: materials of a scientific and educational conference]. March 30–31, 2018, St. Petersburg. St. Petersburg; 2018: 4–9. Available at: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/anesthesiology/03-2018/tezis.pdf> (in Russian).
24. Bautin A.E., Selemir V.D., Marichev A.O. et al. [Inhaled NO in medicine: promising areas of clinical application and technical implementation of the technique]. In: Shlyakhto E.V., ed. Translational medicine. St. Petersburg; 2020.

Received: September 27, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

## References

1. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes as a “working form” of nitric oxide in living organisms. Cambridge: Cambridge School Publishing, 2019. Available at: <https://www.overdrive.com/media/5056723/dinitrosyl-iron-complexes-as-a-%E2%80%9Cworking-form%E2%80%9D-of-nitric-oxide-in-living-organism>
2. Ostwald W. Process of manufacturing nitric: Patent US No.858904. July 02, 1907. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/93/97/63/d4b81eb9a5c399/US858904.pdf>
3. Ren H., Wu J., Xi C. et al. Electrochemically modulated nitric oxide (NO) releasing biomedical devices via copper(II)-Tri(2-pyridylmethyl)amine mediated reduction of nitrite. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2014, 6 (6): 3779–3783. DOI: 10.1021/am406066a.
4. Conboy J.J., Hotchkiss J.H. Photolytic interface for HPLC-chemiluminescence detection of nonvolatile N-nitroso compounds. Patent US No.5094815. March 10, 1992. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US5094815.pdf>
5. Fine D.H. Method of measuring the N-nitrosoamine content of a sample. Patent US No.3973910A. August 10, 1976. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/89/f4/78/fd3e664de0626d/US3973910.pdf>
6. Fine D.H. Method and apparatus for measuring the n-nitroso compound content of a sample. Patent US No.3996002. December 07,

## Информация об авторах / Authors Information

**Селемир Виктор Дмитриевич** — д. ф.-м. н., член-корр. Российской академии наук, заместитель научного руководителя по электрофизическому направлению Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»: тел.: (831) 302-81-84; e-mail: selemir@vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7331-2679>)

**Victor D. Selemir**, Doctor of Physics and Mathematics, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-81-84; e-mail: selemir@vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7331-2679>)

**Буранов Сергей Николаевич** — главный специалист по газоразрядным технологиям медицинской техники Научно-производственного центра физики по электрофизическому направлению Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»; тел.: (831) 302-73-22; e-mail: buranov@ntc.vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0560-5854>)

**Sergey N. Buranov**, Chief Specialist in Gas-Discharge Technologies, Medical Equipment, Research and Production Center of Physics in the Electrophysical Direction, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-73-22; e-mail: buranov@ntc.vniief.ru (ORCID: [https://orcid.org/0009-0560-5854](https://orcid.org/0009-0009-0560-5854))

**Ширшин Александр Сергеевич** — к. т. н., начальник научно-исследовательского отдела Научно-производственного центра физики по электрофизическому направлению Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»: тел.: (831) 302-74-86; e-mail: shirshin@ntc.vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3636-6210>)

**Alexander S. Shirshin**, Candidate in Technical, Head of the Research Department, Research and Production Center of Physics in the Electrophysical Direction, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-74-86; e-mail: shirshin@ntc.vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3636-6210>)

## Участие авторов

**Селемир В.Д.** — научное руководство, разработка концепции и дизайна, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

**Буранов С.Н.** — разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование текста статьи

**Ширшин А.С.** — разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование текста статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

## Authors Contribution

**Selemir V.D.** — scientific supervision, concept and design development, discussion of the manuscript and content review, final approval of the manuscript for publication

**Buranov S.N.** — development of the concept and design of the study, writing and editing the text of the article

**Shirshin A.S.** — development of the concept and design of the study, writing and editing the text of the article

All authors made a significant contribution to the search, analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.