

Гибридная система по производству оксида азота и водорода

В.Д.Селемир , А.С.Шишин, С.Н.Буранов, Ю.В.Валуева, В.В.Голованов, Д.П.Смирнов, В.Н.Тырзов

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

Резюме

В настоящее время в медицинскую практику для ингаляционной терапии оксидом азота (NO) внедрен аппарат «Тианокс», производящий NO в неравновесной плазме искрового диффузного разряда в воздухе при атмосферном давлении. При развитии медицинских методик наблюдается тенденция к использованию для ингаляций лечебной газовой смеси с NO высокой концентрации. Это сопряжено с возможностью развития оксидативного стресса за счет перехода NO в активные промежуточные соединения: диоксид азота, пероксинитрит, нитротирозин. Использование водорода (H₂) как антиоксиданта, при помощи которого снижаются уровни гидроксильных радикалов и пероксинитрита, защищает клетки от окислительного повреждения. Положительное воздействие смеси NO и H₂ показано в экспериментах с животными. **Целью** работы явилась демонстрация разработки специалистов Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» первой гибридной системы по производству NO и H₂. Система создана на базе плазмохимического генератора «Тианокс» и генератора H₂ на основе электролизера с твердым полимерным электролитом и оснащена монитором H₂, NO, NO₂. При помощи системы обеспечивается непрерывный мониторинг концентрации этих газов и безопасность медицинских процедур путем отключения генераторов NO и H₂ при превышении концентрации газов заданных максимальных значений (H_{2max}, NO_{max}, NO_{2max}). **Заключение.** Впервые разработанная гибридная система по производству NO и H₂ апробирована в исследованиях с участием пациентов. По результатам предклинических исследований доказана ее эффективность и безопасность.

Ключевые слова: оксид азота, водород, плазмохимический синтез оксида азота, электролизер, твердый полимерный электролит, генератор озона, генератор водорода.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Акционерного общества «Русатом РДС».

© Селемир В.Д. и соавт., 2024

Для цитирования: Селемир В.Д., Шишин А.С., Буранов С.Н., Валуева Ю.В., Голованов В.В., Смирнов Д.П., Тырзов В.Н. Гибридная система по производству оксида азота и водорода. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 669–675. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-669-675

Hybrid system for nitric oxide and hydrogen production

Victor D. Selemir , Alexander S. Shirshin, Sergey N. Buranov, Julia V. Valueva, Valery V. Golovanov, Dmitry P. Smirnov, Vyacheslav N. Tyrzov

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

Abstract

The device for nitric oxide inhalation therapy TIANOX has been put into use in clinical practice. It produces NO in nonequilibrium plasma of a diffusive spark discharge in the air at atmospheric pressure. There is a tendency to use a therapeutic gas mixture with high NO concentration for inhalation in the developing medical treatment methods. Nitric oxide transition into active compounds such as nitric dioxide, peroxyxynitrite, and nitrotyrosine can lead to oxidative stress. The use of hydrogen as an antioxidant that decreases the levels of hydroxyl radicals and peroxyxynitrite can protect cells from oxidative damage. Positive effect of the nitric oxide mixture and hydrogen is shown in the experiments with animals. **The aim** of the article is to describe development and performance the first hybrid system producing nitric oxide and hydrogen that was created in Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics”. The system is based on the plasmochemical generator Tianox and the hydrogen generator, which is based on the electrolyzer with a solid polymeric electrolyte. It is fitted with H₂, NO, and NO₂ monitor and provides a continuous monitoring of concentrations of these gases and helps ensure safety of medical procedures by disconnecting NO and H₂ generators at the moment when the gas concentrations exceed maximum levels (H_{2max}, NO_{max}, NO_{2max}). **Conclusion.** This hybrid system for nitrogen and hydrogen production passed the first study in human successfully. The preclinical studies also demonstrated its efficacy and safety.

Key words: nitric oxide, hydrogen, plasmochemical synthesis of the nitric oxide, electrolyzer, solid polymeric electrolyte, ozone generator, hydrogen generator.

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

Funding. The work was carried out with the support of the Joint Stock Company “Rusatom RDS”.

© Selemir V.D. et al., 2024

For citation: Selemir V.D., Shirshin A.S., Buranov S.N., J.V.Valueva, Golovanov V.V., Smirnov D.P., Tyrzov V.N. Hybrid system for nitric oxide and hydrogen production. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 669–675 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-669-675

С 2020 г. после серии технических и клинических испытаний, по результатам которых доказаны безопасность и клиническая эффективность терапевтического аппарата ингаляционной терапии оксида азота (NO) «Тианокс», разработанного сотрудниками Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» (ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ») [1–5], и решения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения о разрешении использования аппарата на территории Российской Федерации существенно возросла активность по разработке новых лечебных методик с применением NO.

Мощное эндогенное сосудорасширяющее средство — NO — может играть активную терапевтическую роль при различных заболеваниях. При назначении ингаляционного NO обеспечивается избирательная легочная вазодилатация, улучшается несоответствие вентилиции и перфузии легких, снижаются легочное сопротивление и легочная гипертензия [6]. Вдыхание NO вызывает ингибирование тромбоцитов и нейтрофилов, расширение сосудов в ишемизированных тканях [7, 8], уменьшение размера инфаркта и улучшение сердечной функции после ишемии-реперфузии миокарда [9, 10]. NO регулирует иммунитет и воспалительные реакции, ингибирует реакции окисления, увеличивая активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих генов.

Однако при больших концентрациях вдыхаемый NO переходит в активные промежуточные соединения, включая пероксинитрит, нитротирозин и диоксид азота, что может привести к нежелательным побочным эффектам. Логичным представляется использование водорода (H_2) как антиоксиданта, способствующего снижению уровня гидроксильных радикалов и пероксинитрита, тем самым защищая клетки от окислительного повреждения. При вдыхании газообразного H_2 подавляется обусловленное ишемией-реперфузией повреждение головного мозга [11], обеспечивается кардиопротекция при повреждении ишемией-реперфузией миокарда [12], уменьшается размер инфаркта [13].

Впервые исследование совместного действия H_2 и NO на мышинной модели ишемии-реперфузии миокарда предпринято *T. Shinbo et al.* [14]. Показано, что

при ингаляции H_2 и NO уменьшаются повреждение сердца и синтез миокардиального нитротирозина, ускоряется восстановление функции левого желудочка.

В близком по идеологии исследовании [15] показано, что вдыхание смеси $H_2 + NO$ мышами с воспалением легких, вызванным липополисахаридом и полимикробным сепсисом, эффективно для защиты легких. Однако библиография по комбинированному воздействию NO и H_2 ограничивается указанными выше двумя работами, таким образом, актуальность работы определена отсутствием в настоящее время в литературе результатов клинических исследований, посвященных комбинированному применению NO и H_2 .

Важно отметить, что при разработке новых методик лечения наблюдается тенденция к повышению концентрации NO в лечебной газовой смеси для ингаляций. Для повышения эффективности и безопасности таких методик академиком Российской академии наук *А.Г. Чучалиным* (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — ФГАОУ РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России) (2021) инициирована разработка гибридной системы по производству NO и H_2 .

Целью работы явилась демонстрация разработки специалистов ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ» первой гибридной системы по производству NO и H_2 . Работа выполнена специалистами ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ» при поддержке Акционерного общества «Русатом РДС». Научно-исследовательская работа «Разработка экспериментального образца модификации аппарата «Тианокс» с применением водорода» завершилась в 2023 г. Приводятся основные результаты, полученные в ходе выполнения этой работы. Блок-схема экспериментального образца модификации аппарата «Тианокс» с применением H_2 показана на рис. 1.

Экспериментальный образец состоит из трех основных узлов:

- генератор NO с блоком очистки;
- генератор H_2 ;
- блок мониторинга H_2 , NO и NO_2 с нейтрализатором.

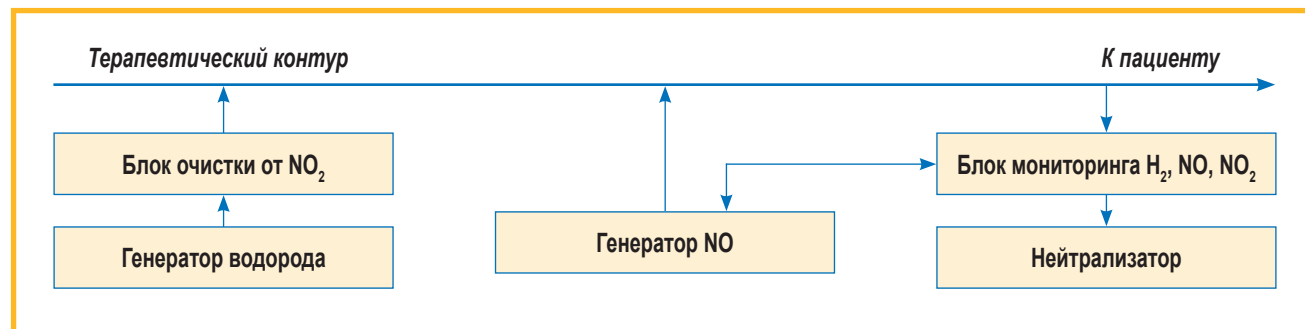


Рис. 1. Блок-схема экспериментального образца модификации аппарата «Тианокс» с применением водорода

Figure 1. Block diagram of an experimental modification of the Tianox apparatus with hydrogen production

Синтез NO осуществляется в газоразрядной камере генератора NO в импульсно-периодическом диффузном разряде из окружающего воздуха. Воздух подается в разрядную камеру поршневого насоса со скоростью потока $0,45 \pm 0,2$ л / мл. Электрический разряд в камере инициируется импульсами напряжения чередующейся полярности с высокостабильными параметрами. Это обеспечивает точность и стабильность концентрации NO в выходной газовой смеси. Регулировка концентрации NO осуществляется изменением частоты следования импульсов. Для очистки выходной газовой смеси от примесей двуокиси азота (NO_2) используется блок очистки с натронной известью. Подробное описание и характеристики генератора NO приведены в [3–5]. В гибридной системе по производству NO и H_2 экспериментально исследовались как генератор аппарата «Тианокс», так и его модификация с повышенной до 3 раз по сравнению с базовой моделью концентрацией NO.

В настоящее время для получения H_2 в медицинских целях используются мембранные технологии с электролитическим методом разложения воды [16, 17]. Простота эксплуатации, надежность, экологичность, возможность создания генераторов с необходимой производительностью и высокая частота производимого H_2 — основные достоинства использования электролитического метода в генераторах H_2 медицинского назначения. При выборе оптимального электролитического метода разложения воды в разрабатываемой гибридной системе рассмотрены следующие способы:

- водно-щелочной [18];
- на основе использования твердооксидных электролитов [19];
- с использованием твердого полимерного электролита [20–22].

В водно-щелочном электролизере в качестве электролита используются водные растворы KOH или NaOH с концентрацией ≤ 40 %. Процесс водно-щелочного электролиза осуществляется при прохождении электрического тока через раствор электролита с выделением H_2 на аноде и кислорода на катоде. Катодные и анодные объемы разделяет пористая диафрагма из асбеста или композиционного пористого материала. Электролизеры такого типа технологически отработаны, их стоимость невысока, однако из-за больших габаритов, массы и недостаточной чистоты H_2 их применение в медицинской аппаратуре проблематично.

В электролизерах с твердым оксидным электролитом производство H_2 осуществляется с использованием водяного пара. H_2 выделяется на катоде со значительной примесью водяного пара. К достоинствам метода следует отнести его экономичность. Однако длительное время запуска и остановки, обусловленное временем нагрева и охлаждения рабочих объемов, необходимость теплоизоляции этих объемов и недостаточная развитость технологии не позволяют использовать этот метод в генераторах H_2 гибридной системы. Структурная схема ячейки электролизера с твердым полимерным электролитом [17] представлена на рис. 2.

В электролизере используется перфторированная мембрана с функциональными сульфогруппами (рис. 3) [17, 21].

В результате насыщения мембраны водой происходит диссоциация ионногенных групп. Ионы перемещаются от анода к катоду по системе фиксированных сульфогрупп в перфторированном полимере. Для увеличения производительности H_2 в электролизерах с твердым полимерным электролитом используются высокодисперсные катализаторы: на аноде — иридий, на катоде — платина. Толщина используемой мембраны составляет 100–300 мкм, беспоровая пленка.

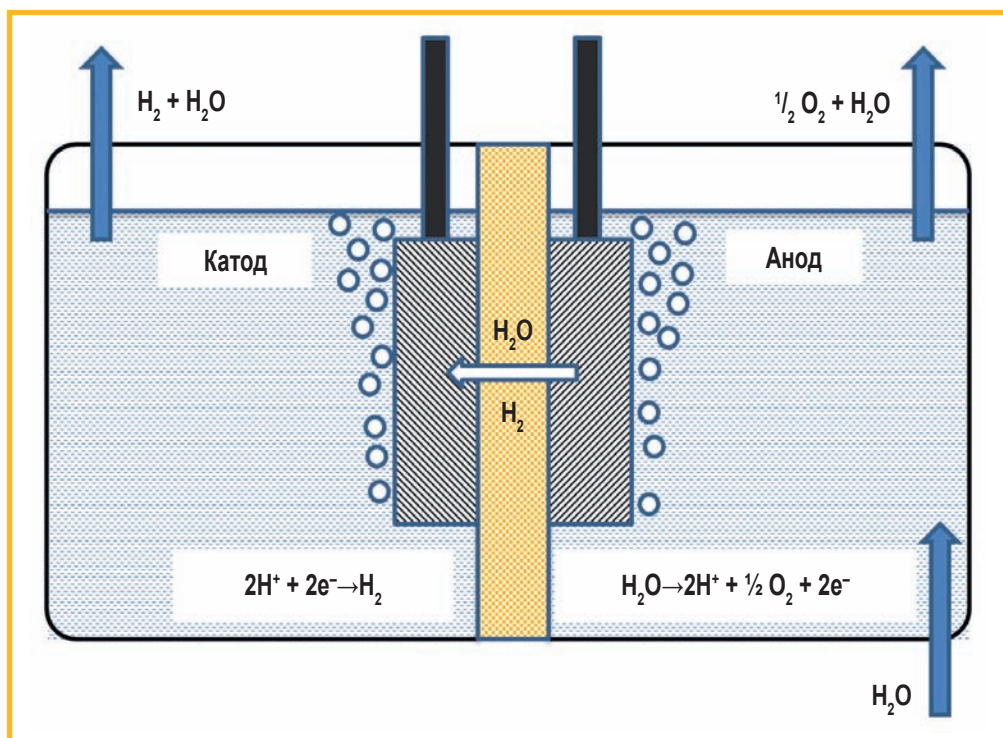


Рис. 2. Структурная схема ячейки электролизера с твердым полимерным электролитом

Figure 2. Structural diagram of an electrolyzer cell with solid polymer electrolyte

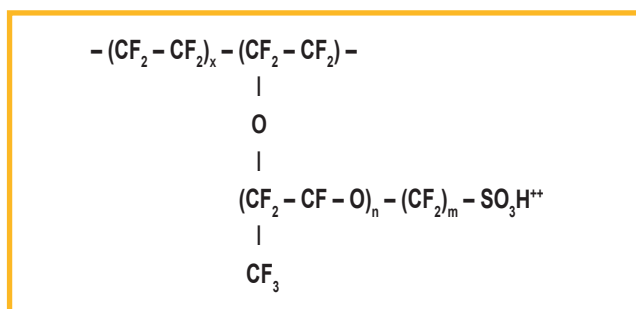


Рис. 3. Функциональные сульфогруппы перфторированной ионообменной мембраны

Figure 3. Functional sulfogroups of a perfluorinated ion exchange membrane

При использовании в ячейке бидистиллированной или дистиллированной воды обеспечивается как долговечность мембраны, так и чистота полученного H_2 с концентрацией $\geq 99,999$ %об.

Сравнительно высокая стоимость электролизера с твердым полимерным электролитом из-за малых используемых объемов H_2 не является существенным препятствием для применения подобных электролизеров в гибридной системе. При создании генератора H_2 использованы электролизер производства Акционерного Общества «Подольский механический завод» [23] и модифицированная электрическая схема генератора H_2 «Кулон» с блоками управления, разработанные ООО «Кулон» (Дзержинск, Нижегородская обл., Россия) [24].

Для управления характеристиками гибридной системы по производству NO и H_2 использован модернизированный блок мониторинга аппарата «Тианокс» [5], предназначенный для мониторинга концентрации H_2 , NO и NO_2 в дыхательном контуре пациента. В блоке мониторинга применяются электрохимические измерительные датчики. Датчики установлены в сенсорной камере, в которую при помощи поршневого насоса подается газовая проба. Сигналы с датчиков, преобразуются аналого-цифровым преобразователем и поступают на обработку в микропроцессорный контроллер. Результаты измерений выводятся на дисплей блока мониторинга (рис. 4).

Блок мониторинга оснащен реле аварийного режима, которые срабатывают в случае превышения пороговых значений концентрации $\text{H}_{2\text{max}}$, NO_{max} и $\text{NO}_{2\text{max}}$.

Генерируется звуковой сигнал, а сигналы с реле аварийного режима подаются на генераторы H_2 и NO для их отключения. Этим достигается безопасность гибридной системы, исключающая подачу в контур пациента газовой смеси с несанкционированным составом.

На рис. 5 представлена гибридная система по производству NO и H_2 в процессе проведения предклинических испытаний.

Заключение

Впервые специалистами ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ» разработана гибридная система по производству NO и H_2 . Под руководством академика Российской академии наук А.Г.Чучалина (ФГАОУ РНИМУ



Рис. 4. Внешний вид панели блока мониторинга

Figure 4. Appearance of the monitoring unit panel



Рис. 5. Гибридная система по производству оксида азота и водорода в процессе проведения предклинических испытаний

Figure 5. Hybrid system for the production of nitric oxide and hydrogen in the preclinical studies

им. Н.И.Пирогова» Минздрава России) и профессора В.В.Пичугина (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева») завершены предклинические исследования безопасности и эффективности применения гибридной системы [25, 26]. Результаты исследований представлены по материалам конгресса «Инновационные технологии применения медицинских газов в современной клинической практике» (2023).

Литература

- Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширшин А.С. Устройство для получения окиси азота. Патент RU № 2553290. Доступно на: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=e10d4b252c79b39c12ea31ccaabc9b20>
- 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.
- 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.: Материалы научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии». СПб.; 2018: 4–9. Доступно на: <https://spboar.ru/materialy/sborniki-materialov/sbornik-tezisev-aktualnye-voprosy-i-innovatsionnye-tehnologii-v-anestezologii-i-reanimatologii/>
- Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., А.С. Ширшин. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. *Приборы и техника эксперимента*. 2019; (5): 158–159. DOI: 10.1134/S0032816219040037.
- Селемир В.Д., Буранов С.Н., Ширшин А.С. Современные инженерные решения создания оригинального отечественного генератора оксида азота (Тианокс). В кн.: Российский конгресс с международным участием «Инновационные технологии применения медицинских газов в современной клинической практике». М.; 2023. Доступно на: <https://spulmo.ru/kongressy/33-kongress/1-rossiyskiy-kongress-innovatsionnye-tehnologii-primeneniya-meditsinskih-gazov-v-sovremennoy-klini/>
- Dzierba A.L., Abel E.E., Buckley M.S., Lat I. A review of inhaled nitric oxide and aerosolized epoprostenol in acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy*. 2014; 34 (3): 279–290. DOI: 10.1002/phar.1365.
- Fox-Robichaud A., Payne D., Hasan S.U. et al. Inhaled NO as a viable antiadhesive therapy for ischemia/reperfusion injury of distal microvascular beds. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (11): 2497–2505. DOI: 10.1172/JCI2736.
- McMahon T.J., Doctor A. Extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide: role of reversible S-nitrosylation of erythrocytic hemoglobin. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (2): 153–160. DOI: 10.1513/pats.200507-066BG.
- Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G. et al. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemiareperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (1): H379–384. DOI: 10.1152/ajpheart.01172.2005.
- Liu X., Huang Y., Pokreis P. et al. Nitric oxide inhalation improves microvascular flow and decreases infarction size after myocardial ischemia and reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (8): 808–817. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.069.
- Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
- Hayashida K., Sano M., Ohsawa I. et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 373 (1): 30–35. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.05.165.
- Yoshida A., Asanuma H., Sasaki H. et al. H(2) mediates cardioprotection via involvements of K(ATP) channels and permeability transition pores of mitochondria in dogs. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2012; 26 (3): 217–226. DOI: 10.1007/s10557-012-6381-5.
- Shinbo T., Kokubo K., Sato Y. et al. Breathing nitric oxide plus hydrogen gas reduces ischemia-reperfusion injury and nitrotyrosine production in murine heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 305 (4): 542–550. DOI: 10.1152/ajpheart.00844.2012.
- Liu H., Liang X., Wang D. et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury. *Shock*. 2015; 43 (5): 504–511. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000316.
- Радченко Р.В., Мокрушин А.С., Тюльба В.В. Водород в энергетике: учебное пособие. Екатеринбург: Издательство Уральского университета; 2014. Доступно на: <https://elar.urfu.ru/bitsstream/10995/30843/1/978-5-7996-1316-7.pdf?ysclid=bkx5u55dy492068729>
- Григорьев С.А., Порембский В.И., Фатеев В.Н. и др. Получение водорода электролизом воды: современное состояние, проблемы и перспективы. *Транспорт на альтернативном топливе*. 2008; 3 (3): 62–69. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/poluchenie-vodoroda-elektrolizom-vody-sovremennoe-sostoyanie-problemy-i-perspek?ysclid=bkx5u55dy492068729>
- Navarro R.M., Guil R., Fierro J.L.G. 2 Introduction to hydrogen production. In: Subramani V., Angelo Basile A., Veziroğlu T.N., eds. *Compendium of Hydrogen Energy*. Woodhead Publishing; 2015; 21–61. DOI: 10.1016/B978-1-78242-361-4.00002-9.
- Коробцев С.В. Разработка основ технологии производства и использования водорода на основе высокотемпературных твердооксидных электрохимических обратимых систем: доклад. В кн.: Международный форум «Российские исследования и разработки в области водородных технологий». М.; 2006.
- Фатеев В.Н., Арчаков О.В., Лютикова Е.К. и др. Электролиз воды в системах с твердым полимерным электролитом. *Электрохимия*. 1993; 29 (4): 551–557. Доступно на: <https://elibrary.ru/azxngt?ysclid=bkx5u55dy492068729>
- Григорьев С.А., Халиуллин М.М., Кулешов Н.В., Фатеев В.Н. Электролиз воды в системе с твердым полимерным электролитом. *Электрохимия*. 2001; 37 (8): 953–957. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44584520>
- Пахомов В.П., Фатеев В.Н. Электролиз воды с твердым полимерным электролитом. М.: ИАЭ имени И.В.Курчатова; 1990.
- Акимов А.А., Алексеев С.В., Рогов Ю.Н., Школяренко В.В. Электрохимическое устройство. Патент RU 2211885. 2003. Доступно на: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=53e47761a8216a582e405467f74e866e>
- Паспорт – руководство по эксплуатации «Генератор водорода «Кулон», КЛН.4.970.001 РЭ. Доступно на: <https://kulon.nnov.ru/main/4/7>
- Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 42–49. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49.
- Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е. и др. Первый опыт комбинированного применения оксида азота и молекулярного водорода в обеспечении операций на сердце у пациентов высокого риска. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 32–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41.

Поступила: 28.09.23
Принята к печати: 24.04.24

References

- Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., Shirshin A.S. [Device for producing nitric oxide]. Patent RU No.2553290. Available at: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=e10d4b252c79b39c12ea31ccaabc9b20> (in Russian).
- 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).
- Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D. et al. [Device for inhalation therapy with nitric oxide «Tianox» and the first experience of its clinical use in cardiac surgery]. In: [Proceedings of the scientific and educational conference “Topical issues and innovative technologies in anesthesiology and resuscitation”]. St. Petersburg; 2018: 4–9. Available at: <https://spboar.ru/materialy/sborniki-materialov/sbornik-tezisev-aktualnye-voprosy-i-innovatsionnye-tehnologii-v-anestezologii-i-reanimatologii/> (in Russian).
- Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., Shirshin A.S. [Device for inhalation NO-therapy]. 2019; (5): 158–159. DOI: 10.1134/S0032816219040037 (in Russian).
- Selemir V.D., Buranov S.N., Shirshin A.S. [Modern engineering solutions for creating an original domestic nitrogen oxide generator (Tianox)]. In: Russian congress with international participation “Innovative technologies for the use of medical gases in modern clinical practice”. Moscow; 2023. Available at: <https://spulmo.ru/kongressy/33-kongress/1-rossiyskiy-kongress-innovatsionnye-tehnologii-primeneniya-meditsinskih-gazov-v-sovremennoy-klini/?ysclid=bkx5u55dy492068729> (in Russian).

6. Dzierba A.L., Abel E.E., Buckley M.S., Lat I. A review of inhaled nitric oxide and aerosolized epoprostenol in acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy*. 2014; 34 (3): 279–290. DOI: 10.1002/phar.1365.
7. Fox-Robichaud A., Payne D., Hasan S.U. et al. Inhaled NO as a viable antiadhesive therapy for ischemia/reperfusion injury of distal microvascular beds. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (11): 2497–2505. DOI: 10.1172/JCI2736.
8. McMahon T.J., Doctor A. Extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide: role of reversible S-nitrosylation of erythrocytic hemoglobin. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (2): 153–160. DOI: 10.1513/pats.200507-066BG.
9. Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G. et al. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemiareperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (1): H379–384. DOI: 10.1152/ajpheart.01172.2005.
10. Liu X., Huang Y., Pokreisz P. et al. Nitric oxide inhalation improves microvascular flow and decreases infarction size after myocardial ischemia and reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (8): 808–817. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.069.
11. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
12. Hayashida K., Sano M., Ohsawa I. et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 373 (1): 30–35. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.05.165.
13. Yoshida A., Asanuma H., Sasaki H. et al. H(2) mediates cardioprotection via involvements of K(ATP) channels and permeability transition pores of mitochondria in dogs. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2012; 26 (3): 217–226. DOI: 10.1007/s10557-012-6381-5.
14. Shinbo T., Kokubo K., Sato Y. et al. Breathing nitric oxide plus hydrogen gas reduces ischemia-reperfusion injury and nitrotyrosine production in murine heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 305 (4): 542–550. DOI: 10.1152/ajpheart.00844.2012.
15. Liu H., Liang X., Wang D. et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury. *Shock*. 2015; 43 (5): 504–511. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000316.
16. Radchenko R.V., Mokrushin A.S., Tyul'pa V.V. [Hydrogen in energy: textbook]. Ekaterinburg: Izdatel'stvo Ural'skogo universiteta; 2014. Available at: <https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/30843/1/978-5-7996-1316-7.pdf?ysclid=lxkc5u55dy492068729> (in Russian).
17. Grigor'ev S.A., Porembskiy V.I., Fateev V.N. et al. [Hydrogen production by electrolysis of water: current state, problems and prospects]. *Transport na al'ternativnom toplive*. 2008; 3 (3): 62–69. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/poluchenie-vodoroda-elektrolizom-vody-sovremennoe-sostoyanie-problemy-i-perspekty-sclid=lxkcjz3dwj950534704> (in Russian).
18. Navarro R.M., Guil R., Fierro J.L.G. 2 Introduction to hydrogen production. In: Subramani V., Angelo Basile A., Veziroğlu T.N., eds. *Compendium of Hydrogen Energy*. Woodhead Publishing; 2015; 21–61. DOI: 10.1016/B978-1-78242-361-4.00002-9.
19. Korobtsev S.V. [Development of the fundamentals of technology for the production and use of hydrogen based on high-temperature solid oxide electrochemical reversible systems. Report]. In: International forum “Russian research and development in the field of hydrogen technologies”. Moscow; 2006 (in Russian).
20. Fateev V.N., Archakov O.V., Lyutikova E.K. et al. [Electrolysis of water in a system with a solid polymer electrolyte at elevated pressure]. *Elektrokhimiya*. 1993; 29 (4): 551–557. Доступно на: <https://elibrary.ru/azxngt?ysclid=lxkdmkwgc1940856586> (in Russian).
21. Grigor'ev S.A., Khaliullin M.M., Kuleshov N.V., Fateev V.N. [Electrolysis of water in a system with a solid polymer electrolyte at elevated pressure]. *Elektrokhimiya*. 2001; 37 (8): 953–957. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44584520> (in Russian).
22. Pakhomov V.P., Fateev V.N. [Electrolysis of water with solid polymer electrolyte]. Moscow: IAE imeni I.V.Kurchatova, 1990 (in Russian).
23. Akimov A.A., Alekseev S.V., Rogov Yu.N., Shkolyarenko V.V. [Electrochemical facility]. Patent RU 2211885. 2003. Доступно на: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=53e47761a8216a582e405467f74e866e> (in Russian).
24. Passport – operating manual “Hydrogen Generator “Kulon”, KLN.4.970.001 RE. Available at: <https://kulon.nnov.ru/main/4/7> (in Russian).
25. Pozdnyakova D.D., Baranova I.A., Selemir V.D., Chuchalin A.G. [Combination therapy with medical gases (nitric oxide and molecular hydrogen): safety assessment]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 42–49. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49 (in Russian).
26. Pichugin V.V., Deryugina A.V., Domnin S.E. et al. [The first experience of the combined use of nitric oxide and molecular hydrogen for cardiac surgery in high-risk patients]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 32–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41 (in Russian).

Received: September 28, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

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>)

Шишин Александр Сергеевич — к. т. н., начальник научно-исследовательского отдела Научно-производственного центра физики 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, 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>)

Буранов Сергей Николаевич — главный специалист по газоразрядным технологиям медицинской техники Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследо-

вательского 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, 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/0009-0009-0560-5854>)

Валуева Юлия Вячеславовна — к. б. н., ведущий научный сотрудник Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»; тел.: (831) 302-72-41; e-mail: yvvalueva@vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7350-165x>)

Julia V. Valueva, Candidate of Biology, Leading Researcher, Scientific and Production Center of Physics, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-72-41; e-mail: yvvalueva@vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7350-165x>)

Голованов Валерий Владимирович — старший научный сотрудник Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»: тел.: (831) 302-76-39; e-mail: vvgolovanov@vniief.ru

Valery V. Golovanov, Senior Researcher, Scientific and Production Center of Physics, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-76-39; e-mail: vvgolovanov@vniief.ru

Смирнов Дмитрий Петрович — инженер-исследователь Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»: тел.: (831) 302-73-22; e-mail: dpsmirnov@vniief.ru

Dmitry P. Smirnov, Research Engineer, Scientific and Production Center of Physics, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-73-22; e-mail: dpsmirnov@vniief.ru

Тырзов Вячеслав Николаевич — инженер-исследователь Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»: тел.: (831) 302-70-14; e-mail: vntyrzov@vniief.ru

Vyacheslav N. Tyrzov, Research Engineer, Scientific and Production Center of Physics, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-70-14; e-mail: vntyrzov@vniief.ru

Участие авторов

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

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

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

Валуева Ю.В. — написание и редактирование текста статьи

Голованов В.В. — проведение экспериментальных исследований, обработка результатов

Смирнов Д.П. — проведение экспериментальных исследований, обработка результатов

Тырзов В.Н. — проведение экспериментальных исследований, обработка результатов

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

Selimir V.D. — development of the concept and design of the study, discussion of the manuscript and content verification, final approval of the manuscript for publication

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

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

Valueva J.V. — writing and editing the text of the article

Golovanov V.V. — conducting experimental studies, processing the results

Smirnov D.P. — conducting experimental studies, processing the results

Tyrzov V.N. — conducting experimental studies, processing the results

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.