

Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности

Д.Д.Позднякова¹ ✉, И.А.Баранова¹, В.Д.Селемир², А.Г.Чучалин¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Федеральное государственное унитарное предприятие «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики»: 607188, Россия, Нижегородская обл., Саров, пр. Мира, 37

Резюме

В настоящее время применение ингаляций оксида азота (iNO) и молекулярного водорода (iH₂) является областью активных научных исследований. Сегодня разрабатываются лечебные алгоритмы их использования при различных патологиях, однако сочетание этих медицинских газов изучено недостаточно. **Целью** исследования явилась оценка безопасности комбинированного применения iNO и iH₂ у здоровых добровольцев. **Материалы и методы.** В открытое несравнительное проспективное исследование включены здоровые добровольцы ($n = 10$: 4 мужчин, 6 женщин; средний возраст – $24,0 \pm 1,3$ года). Все добровольцы получали однократную комбинированную ингаляцию NO и H₂ в течение 90 мин. Концентрация NO в газовой смеси составила 60 ppm, а H₂ – $\leq 4\%$. В динамике оценивались витальные показатели, данные газового состава артериальной крови, параметры гемодинамики по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) (Vivid E9 General Electric, США). Также проводилось исследование показателей микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве (капилляроскоп «ОКО»), основных функциональных легочных объемов и диффузионной способности легких (GANSORN PowerCube Body). Регистрировались клинические нежелательные побочные явления. После ингаляции определялось содержание метгемоглобина сыворотки крови. **Результаты.** При сравнении результатов до и после ингаляции медицинских газов отсутствовала отрицательная динамика витальных показателей, газов артериальной крови (парциальное давление кислорода, углекислого газа, сатурация кислородом артериальной крови), функциональных легочных объемов (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ / ФЖЕЛ), диффузионного теста, основных гемодинамических параметров по данным ЭхоКГ (фракция выброса, систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, среднее давление в легочной артерии, размеры левого и правого желудочков сердца) ($p > 0,05$). После ингаляции отмечено достоверное увеличение показателей микроциркуляции (объемной скорости в артериолах и венолах, диаметра артериол; $p < 0,05$). При ингаляции медицинских газов не отмечено повышения метгемоглобина сыворотки крови ($0,59 \pm 0,11\%$). Во время проведения исследования нежелательных клинических эффектов не зафиксировано. **Заключение.** Комбинированное применение ингаляций iNO / iH₂ клинически безопасно, не оказывает негативного влияния на параметры гемодинамики, функциональных легочных объемов, изменение газового состава артериальной крови. Уже после однократной ингаляции отмечено улучшение микроциркуляции. Новый метод может быть рекомендован для дальнейшего изучения лечебного эффекта при различных патологических состояниях.

Ключевые слова: оксид азота, молекулярный водород, окислительный стресс, микроциркуляция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Научно-исследовательская работа проведена в рамках договора между Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» и Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Научно-исследовательская работа № 006-23). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 223 от 21.11.22). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, соответствующее Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2005), а также национальным законам и стандартам Российской Федерации, Правилам надлежащей клинической практики (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), принятыми в Российской Федерации.

© Позднякова Д.Д. и соавт., 2024

Для цитирования: 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

Combination therapy with medical gases (nitric oxide and molecular hydrogen): safety assessment

Darya D. Pozdnyakova¹ ✉, Irina A. Baranova¹, Victor D. Selemir², Alexander G. Chuchalin¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics”: pr. Mira 37, Nizhegorodskaya obl., Sarov, 607188, Russia

Abstract

Inhaled nitric oxide (NO) and molecular hydrogen (iH_2) are actively studied nowadays. The therapeutic algorithms for their use in the various conditions are being developed, but the combined use of these medical gases (MG) has not been studied well enough. **The aim** of the study was to assess the safety of iNO and iH_2 combination in healthy volunteers. **Methods.** 10 healthy volunteers (4 males and 6 females), mean age 24.0 ± 1.3 years, were included in the open non-comparative prospective study. All volunteers received a single combined inhalation of NO and H_2 for 90 minutes. The NO concentration was 60 ppm and the H_2 concentration did not exceed 4% in the gas mixture. Changes in the vital signs, arterial blood gases, and hemodynamic parameters were evaluated. The hemodynamic parameters were investigated before and after inhalation using echocardiography (Vivid E9 General Electric, USA). We also assessed the microcirculation of the bulbar conjunctiva ("OKO" capillaroscope), the main functional lung parameters, and the diffusion lung capacity (GANSORN PowerCube Body apparatus). The clinical side effects were recorded. After inhalation, the serum concentration of methemoglobin was evaluated. **Results.** When comparing the results before and after MG inhalation, there was no negative impact on the vital signs, arterial blood gases (PaO_2 , $PaCO_2$, SO_2), the functional lung volumes (FEV₁, FVC, FEV₁ / FVC), the diffusion test parameters, main EchoCG hemodynamic data (ejection fraction, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), mean pulmonary artery pressure, left and right ventricular sizes) ($p > 0.05$). After inhalation, the microcirculatory parameters (the volume velocity in arterioles and venules and the arteriolar diameter) increased significantly ($p < 0.05$). We did not observe the increase in serum methemoglobin concentration ($0.59 \pm 0.11\%$). No clinical side effects were reported during the study. **Conclusions.** Combined use of inhaled NO / H_2 is clinically safe, does not have any negative impact on hemodynamic parameters, functional lung volumes, and arterial blood gases. The improvement of the microcirculation was noted after a single inhalation. This new method can be recommended for further studies of the therapeutic effect in various conditions.

Key words: nitric oxide, hydrogen, oxidative stress, microcirculation.

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

Funding. There was no sponsorship for the study.

Ethical review. The research was carried out under an agreement between the Federal State Unitary Enterprise "Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics" and the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Research project No.006-23). The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, decision (protocol No.223 dated 11.21.22). All participants signed a voluntary informed consent to participate in the study, in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2005), the national laws and standards of the Russian Federation, and the Good Clinical Practice (International Council on Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) adopted in the Russian Federation.

© Pozdnyakova D.D. et al., 2024

For citation: 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 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49

Медицинские газы с лечебной целью широко применяются в различных областях медицины. Наибольший опыт накоплен по применению кислорода, оксида азота (NO), термического гелиокса, а также водорода. Данное исследование посвящено двум газам — NO и молекулярному водороду (H_2), а также их сочетанному применению.

NO в настоящее время охарактеризован достаточно полно. Известно, что в организме человека NO играет важную роль в различных физиологических процессах, включая поддержание тонуса гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, влияние на микроциркуляцию и реологические свойства крови, регуляцию деятельности центральной и вегетативной нервной системы и др. [1]. Ингаляции NO (iNO) используются как диагностический тест, а также активно применяются для лечения первичной легочной гипертензии, острого респираторного дистресс-синдрома у новорожденных [2, 3], бактериальной легочной инфекции [4], хронической обструктивной болезни легких, бронхолегочной дисплазии, интерстициальных легочных заболеваний, ишемии и повреждения миокарда, гемолiza, при операциях на сердце [5], трансплантации органов и т. п. [6].

В Российской Федерации ингаляции NO выполняются с помощью не имеющего в мире аналога портативного аппарата АИТ-NO-01 ТУ 32.50.21-001-07623615-2017 (торговое название «Тианокс»; регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2020/10977 от 22.06.20). Установка позволяет генерировать NO из неравновесной плазмы электрическим разрядом. Данный аппарат имеет пре-

имущество за счет удобства использования у постели больного, низких затрат и минимального содержания примеси диоксида азота в газовой смеси, в отличие от применения NO в баллонах, в которых происходит кинетическая трансформация NO в NO_2 .

Молекулярный водород (H_2) длительное время считался физиологически инертным газом. Однако в 2007 г. группой японских исследователей впервые были приведены данные, отражающие антиоксидантные свойства H_2 , что позволило применять его при различных патологиях [7].

При сочетанном ингаляционном применении двух газов — iNO и iH_2 — следует ожидать повышения эффективности лечения пациентов с различными заболеваниями и достигнуть более безопасного использования газов. Известно, что применение мегадоз iNO может сопровождаться азотистым стрессом, т. е. повышением уровня диоксида азота и пероксинитрита. Молекулярный водород как антиоксидант способен связывать свободные радикалы, что помогает нивелировать патологический эффект от развития окислительного стресса [8].

Впервые в мире по инициативе академика Российской академии наук А.Г.Чучалина на базе Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» (ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ») создан уникальный экспериментальный образец модификации аппарата «Тианокс» с применением водорода, позволяющий генерировать iNO и iH_2 и осуществлять ингаляцию двух газов в виде единой газовой смеси.

Целью настоящего исследования явилась оценка безопасности комбинированного применения iNO и iH₂ у здоровых добровольцев. Задачи исследования:

- оценка безопасности однократной комбинированной ингаляции NO / H₂ у здоровых добровольцев по результатам клинического обследования;
- определение изменений лабораторных показателей (газового состава артериальной крови и метгемоглобина сыворотки крови);
- исследование динамики функциональных легочных показателей и диффузионной способности легких (DL_{CO}) до и после комбинированной ингаляции NO / H₂;
- изучение влияния iNO / iH₂ на параметры гемодинамики по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и микроциркуляции бульбарной конъюнктивы глаза.

Материалы и методы

Проведено открытое несравнительное проспективное исследование с участием здоровых добровольцев ($n = 10$: 4 мужчины, 6 женщин; средний возраст — $24,0 \pm 1,3$ года).

Научно-исследовательская работа проведена в рамках договора между ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ» и Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России) (НИР № 006-23). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России (протокол № 223 от 21.11.22). Схема протокола исследования представлена на рисунке.

До проведения любых процедур исследования всеми добровольцами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании,

соответствующее Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2005), а также национальным законам и стандартам Российской Федерации, Правилам надлежащей клинической практики (*International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use – ICH GCP*), принятым в Российской Федерации.

Добровольцам предлагалось однократно ингалировать комбинацию iNO и iH₂. Концентрация NO составила 60 ppm, концентрация H₂ не превышала 4 % в газовой смеси. Длительность ингаляции — 90 мин.

Участники исследования

Критерии включения, которым должны были соответствовать добровольцы:

- здоровые лица или лица, в анамнезе которых могут присутствовать заболевания стабильного течения, не отвечающие ни одному из критериев невключения в исследование;
- возраст на момент подписания добровольного информированного согласия не моложе 18 и не старше 60 лет;
- наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- тяжелые и / или неконтролируемые заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, кроветворной, иммунной систем;
- дефицит метгемоглобинредуктазы (врожденный или приобретенный);
- диспансерное наблюдение по поводу туберкулеза, лейкоза, онкологических, аутоиммунных заболеваний;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- табакокурение и наркомания в настоящее время;

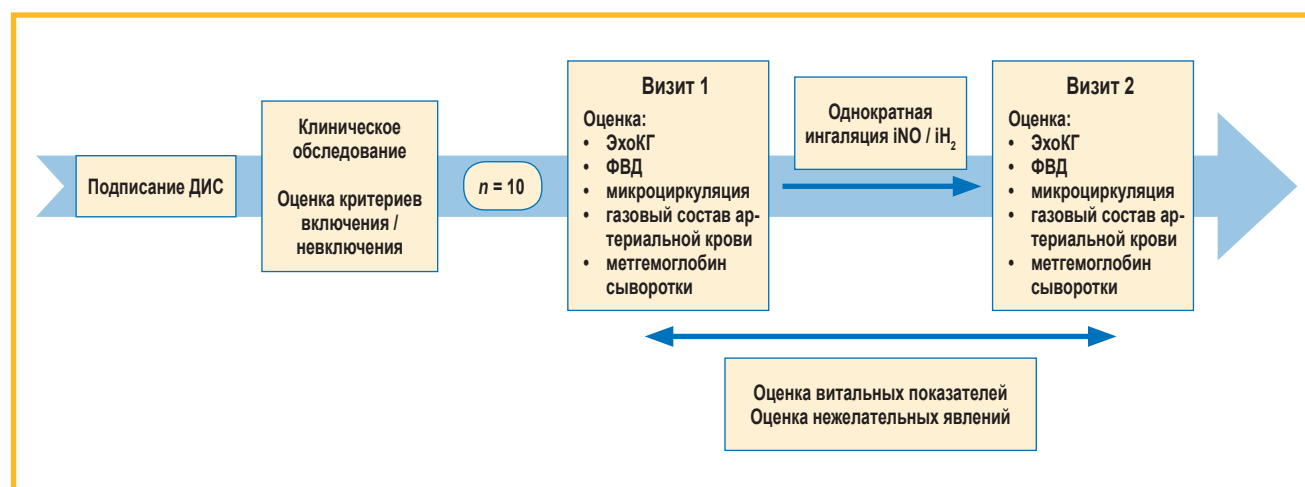


Рисунок. Схема протокола исследования

Примечание: ДИС — добровольное информированное согласие; ЭхоКГ — эхокардиография; ФВД — функция внешнего дыхания; iNO — ингаляционный оксид азота; iH₂ — ингаляционный молекулярный водород.

Figure. Study flow chart

- индекс массы тела ниже или выше нормальных значений ($18,5\text{--}25\text{ кг / м}^2$), анорексия;
- аксиллярная температура на момент ингаляции $> 37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- острые инфекционные заболевания (выздоровление ранее 4 нед. до ингаляции) по данным анамнеза;
- донорская сдача крови или плазмы (в объеме $\geq 450\text{ мл}$) менее чем за 2 мес. до включения в исследование;
- предшествующая терапия акарбозой и / или статинами;
- участие в каком-либо другом исследовании в течение последних 3 мес.;
- беременность или кормление грудью.

Критерии исключения:

- отзыв добровольцем добровольного информированного согласия;
- включение добровольцев с нарушением критериев включения / не включения;
- любое состояние добровольца, при котором по обоснованному мнению врача-исследователя требуется вывод добровольца из исследования;
- грубые нарушения протокола исследования, способные повлиять на результаты.

Большинство исследований проводились до и после однократной ингаляции.

Клиническое обследование. Выполнялись сбор и регистрация медицинского анамнеза и антропометрических данных, полный физикальный осмотр и оценка витальных показателей (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), температура тела, оценка данных пульсоксиметрии (периферическая сатурация кислородом (SpO_2)). У женщин детородного возраста выполнялся тест на беременность.

По данным лабораторных исследований проводилась оценка газового состава артериальной крови (парциальное давление кислорода (PaO_2), углекислого газа (PaCO_2), сатурация кислородом артериальной крови (SaO_2)) на газоанализаторе *Instrumentation Laboratory GEM 3500* и исследование концентрации метгемоглобина (MetHb) венозной крови спектрофотометрическим методом. Исследование концентрации MetHb проводилось сразу же по окончании процедуры ингаляции.

Оценка функциональных легочных объемов (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ_1 / ФЖЕЛ) и DL_{CO} проводилась на аппарате *GANSHORN PowerCube Body*.

Исследование параметров гемодинамики осуществлено по данным ЭхоКГ на аппарате *Vivid E9 General Electric*. Оценивались фракция выброса левого желудочка, размеры камер сердца, среднее давление в легочной артерии (СДЛА), систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* — TAPSE).

Показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы глаза изучались с помощью компьютерного капилляроскопа «ОКО» (патент № 132699, автор

прибора — Т.С.Хейло). С его помощью выявлялась динамика микроциркуляторных нарушений по следующим параметрам: диаметр сосудов мелкого калибра (артериол и венул), скорость кровотока, а также наличие сладжей и стаза.

Оценка безопасности основывалась на клинических данных. Регистрировались частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), а также их связь с проведенной ингаляцией («высоковероятная / определенная», «вероятная», «возможная», «маловероятная», «не связанная», «неизвестная»). По окончании процедуры ингаляции определена концентрация метгемоглобина в сыворотке крови.

Статистические аспекты исследования. В зависимости от характера распределения данных в качестве описательных характеристик использованы средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$), либо медиана и 25-й, 75-й квартили (Me (Q1; Q3)). Сравнение по количественным показателям проводилось с помощью *t*-теста Стьюдента или критерия Манна–Уитни. Применен пакет *IBM SPSS Statistics* версии 23.

Результаты

В исследование были включены здоровые добровольцы, соответствующие критериям включения и не-включения. Общая характеристика группы представлена в табл. 1.

Динамика витальных показателей в группе здоровых добровольцев. На фоне проведения однократной ингаляции $i\text{NO} / i\text{N}_2$ достоверного изменения показателей ЧСС, ЧДД, систолического и диастолического АД, пульсоксиметрии не отмечено. Все исследуемые параметры сохранились в пределах нормальных значений (табл. 2).

Динамика лабораторных показателей. Исходно у всех добровольцев показатели газового состава артериальной крови (PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2) находились в пределах нормальных значений и не изменились после ингаляции (табл. 3). Повышение уровня MetHb в сыворотке крови сразу же после окончания ингаляции не зафиксировано. В среднем его концентрация составила $0,59 \pm 0,11\%$ при референсных значениях $0\text{--}1,5\%$.

Таблица 1
Общая характеристика группы
Table 1
General characteristics of the group

Общая характеристика	Показатель
Пол, %:	
• мужской	40
• женский	60
Возраст, годы	$24,0 \pm 1,3$
Индекс массы тела, кг / м^2	$23,4$ (19,7; 25,0)

Примечание: указаны средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$) или медиана и 25-й и 75-й квартили (Me (Q1; Q3)).

Note: The mean value and standard deviation ($M \pm SD$) or median and 25th and 75th quartiles (Me (Q1; Q3)) are shown.

Таблица 2
Динамика витальных показателей в группе здоровых добровольцев
Table 2
Changes of the vital signs in the group of healthy volunteers

Показатель	До ингаляции	После ингаляции	p
ЧСС в минуту	68,5 (64,8; 70,5)	65,0 (63,5; 70,5)	0,065
ЧДД в минуту	14,0 (12,0; 14,0)	14,0 (12,0; 14,0)	0,655
САД, мм рт. ст.	115,0 (110,0; 120,0)	112,5 (110,0; 120,0)	0,102
ДАД, мм рт. ст.	71,0 ± 7,4	71,0 ± 7,4	1,000
SpO ₂ , %	97,7 ± 0,7	98,0 ± 0,7	0,257

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; SpO₂ – периферическая сатурация кислородом; указаны средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$) или медиана и 25-й и 75-й квартили ($Me (Q1; Q3)$).

Note: The mean value and standard deviation ($M \pm SD$) or median and 25th and 75th quartiles ($Me (Q1; Q3)$) are shown.

Таблица 3
Динамика лабораторных данных
Table 3
Changes of the laboratory data

Показатель	До ингаляции	После ингаляции	p
PaO ₂ , мм рт. ст.	102,2 ± 9,2	103,0 ± 8,8	0,614
PaCO ₂ , мм рт. ст.	40,0 (37,3; 42,0)	38,0 (32,0; 42,0)	0,119
SaO ₂ , %	98,0 (97,0; 99,0)	98,0 (98,0; 99,3)	0,206

Примечание: PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SaO₂ – сатурация кислородом артериальной крови; указаны средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$) или медиана и 25-й и 75-й квартили ($Me (Q1; Q3)$).

Note: The mean value and standard deviation ($M \pm SD$) or median and 25th and 75th quartiles ($Me (Q1; Q3)$) are shown.

Динамика параметров по данным инструментальных методов исследования представлена в табл. 4. После ингаляции значимых изменений основных функциональных легочных объемов (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ) и DL_{CO}, а также параметров гемодинамики не установлено.

Динамика параметров микроциркуляции. На фоне проведения комбинированной однократной инга-

ляции iNO / iN₂ зафиксировано достоверное повышение объемной скорости кровотока в артериолах и венах, а также увеличение диаметра артериол (табл. 5).

Оценка клинических нежелательных явлений. При проведении однократной комбинированной ингаляции NO и водородом в группе здоровых добровольцев появления клинически значимых НЯ не выявлено.

Таблица 4
Динамика параметров по данным инструментальных методов исследования
Table 4
Changes of the parameters according to instrumental tests

Показатель	До ингаляции	После ингаляции	p
Функциональные легочные объемы			
ФЖЕЛ, %	90,5 (84,25; 103,25)	91,5 (84,75; 124,20)	0,720
ОФВ ₁ , %	94,0 (85,25; 101,5)	94,5 (84,0; 101,25)	0,776
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	100,4 ± 7,92	100,0 ± 8,54	0,462
DL _{CO} , %	109,5 ± 14,69	104,7 ± 10,52	0,151
Параметры гемодинамики по данным ЭхоКГ			
Фракция выброса, %	60,5 (58,8; 66,5)	63,0 (59,5; 65,0)	0,952
TAPSE, мм	24,0 (21,8; 25,3)	24,5 (23,8; 25,3)	0,083
СДЛА, мм рт. ст.	24,5 (20,0; 26,0)	24,0 (22,0; 27,0)	0,638
Левый желудочек, мм	44,0 ± 3,4	44,2 ± 3,3	0,758
Правый желудочек, мм	31,0 (28,8; 34,0)	30,5 (28,0; 34,8)	0,527

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ЭхоКГ – эхокардиография; TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; указаны средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$) или медиана и 25-й и 75-й квартили ($Me (Q1; Q3)$).

Note: The mean value and standard deviation ($M \pm SD$) or median and 25th and 75th quartiles ($Me (Q1; Q3)$) are shown.

Таблица 5
Динамика параметров микроциркуляции
Table 5
Changes of the microcirculation parameters

Показатель	До ингаляции	После ингаляции	p
Диаметр АО, мкм	7,0 (6,0; 9,3)	8,5 (7,0; 14,0)	0,042
Диаметр ВО, мкм	17,0 (13,8; 21,3)	19,5 (14,8; 21,5)	0,722
Объемная скорость АО, мкм ³ / с	14 422,0 (11 510,0; 34 648,3)	64 295,0 (24 832,5; 167 561,3)	0,005
Объемная скорость ВО, мкм ³ / с	103 742,0 (52 405,3; 238 695,8)	164 416,5 (110 393,3; 269 883,8)	0,005

Примечание: АО – артериальный отдел; ВО – венозный отдел; указаны средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$) или медиана и 25-й и 75-й квартили ($Me (Q1; Q3)$).

Note: The mean value and standard deviation ($M \pm SD$) or median and 25th and 75th quartiles ($Me (Q1; Q3)$) are shown.

Обсуждение

На сегодняшний день накоплен более чем 25-летний опыт применения iNO у пациентов с бронхолегочной, сердечно-сосудистой и другими видами патологий. Молекулярный водород в Российской Федерации применяется в течение последних 3 лет.

Ингаляционный H₂ оказывает противовоспалительное действие, регулирует внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивая координацию биохимических процессов, протекающих в клетках организма, замедляет процессы старения [8]. Считается, что iH₂ обладает широким спектром биомедицинских эффектов: может избирательно поглощать высокотоксичные реактивные формы кислорода (ROS), такие как OH, однако скорость реакции зависит от его микроокружения. Так, выявлено, что окисленный Fe-порфирин как в свободном, так и ограниченном белками состоянии, может самостоятельно катализировать процесс гидрирования / восстановления, реагируя с iH₂ для каталитического удаления OH [9].

По данным литературных исследований показано, что iNO положительно влияет на легочную гемодинамику и газообмен. Он способен вызывать селективную вазодилатацию легочных сосудов, снижать давление в легочной артерии, обладает бронхорасширяющим действием, восстанавливает вентиляционно-перфузионный градиент, способен противодействовать развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции в сосудах не только легких, но и других органов, воздействует на агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, обладает противомикробным действием и пр. [10].

Проведен поиск литературных источников по теме совместного применения iNO и iH₂. В настоящее время опубликовано несколько экспериментальных работ. По результатам исследования T.Shinbo et al. на лабораторных мышах, у которых искусственным путем вызывалась ишемия миокарда с последующей реперфузией, показано, что при совместном применении iNO и iH₂ уменьшалась зона ишемии миокарда за счет снижения уровня активных форм кислорода и инфильтрации нейтрофилов, а также предотвращалось снижение сердечного выброса в сравнении с использованием исключительно iNO. Также в эксперименте было доказано, что совместное использование NO и H₂ помогает нивелировать отрицательное воздей-

ствие пероксинитрита, возникающего как продукт превращения NO [11].

По результатам еще одной экспериментальной работы на лабораторных животных при совместном применении iNO и iH₂ показан более выраженный эффект при остром повреждении легких, в отличие от монотерапии iNO, которая вызывала значительное повышение уровня пероксинитрита в легочной ткани. Доказано, что комбинация iNO / iH₂ приводит к более эффективному снижению активности легочной миелопероксидазы, общего числа клеток и полиморфно-ядерных нейтрофилов, а также провоспалительных цитокинов и ингибирует апоптоз клеток легких [12].

Заключение

Таким образом, при комбинированном применении iNO / iH₂ в преclinical исследованиях отмечены не только большая эффективность в сравнении с монотерапией iNO, но и снижение отрицательного воздействия NO в виде уменьшения концентрации пероксинитрита. Клинические исследования на людях не проводились.

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день в литературе описаны многочисленные исследования по безопасному применению каждого из этих газов в отдельности, сделан вывод о необходимости проведения исследований, прежде всего, на здоровых добровольцах с целью оценки безопасности использования комбинированной ингаляционной терапии iNO / iH₂.

По результатам первого клинического исследования получены данные о положительном влиянии сочетанного использования iNO / iH₂ на параметры микроциркуляции (объемная скорость кровотока в артериолах и венолах, диаметр артериол). Отрицательного воздействия на показатели газового состава артериальной крови, функциональных легочных объемов, параметров диффузионного теста и гемодинамики не выявлено. Витальные показатели оставались в пределах нормальных значений. Не отмечалось также клинических НЯ и повышения уровня метгемоглобина в сыворотке крови.

По данным настоящего исследования показана безопасность комбинированного использования медицинских газов, их применение может быть рекомендовано для дальнейшего изучения лечебного эффекта при различных патологических состояниях.

Литература

- Ванин А.Ф. Оксид азота — регулятор клеточного метаболизма. *Соросовский образовательный журнал*. 2001; 7 (11): 7–12. Доступно на: https://web.archive.org/web/20061113083427/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0111_007.pdf
- Yu B., Ichinose F., Bloch D.B., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.* 2019; 176 (2): 246–255. DOI: 10.1111/bph.14512.
- Shei R.J., Baranauskas M.N. More questions than answers for the use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Nitric Oxide*. 2022; 124: 39–48. DOI: 10.1016/j.niox.2022.05.001.
- Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory Mycobacterium abscessus lung infection. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.002.
- Signori D., Magliocca A., Hayashida K. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases. *Intensive Care Med. Exp.* 2022; 10 (1): 28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.
- Талызин А.М., Журавель С.В., Хубутия М.Ш. и др. Оценка эффективности оксида азота при двусторонней трансплантации легких. *Трансплантология*. 2022; 14 (2): 132–141. DOI: 10.23873/2074-0506-2022-14-2-132-141.
- 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.
- Медведев О.С. Роль водорода и метана микробиома человека и животных в обеспечении антиоксидантной защиты организма. *Успехи современной биологии*. 2022; 142 (4): 349–364. Доступно на: <https://sciencejournals.ru/cgi/getPDF.pl?jid=uspbio&year=2022&vol=142&iss=4&file=UspBio2204007Medvedev.pdf>
- Jin Z., Zhao P., Gong W. et al. Fe-porphyrin: A redox-related biosensor of hydrogen molecule. *Nano Res.* 2023; 16: 2020–2025. DOI: 10.1007/s12274-022-4860-y.
- Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines*. 2022; 10 (2): 369. DOI: 10.3390/biomedicines10020369.
- 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): H542–550. 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.

Поступила: 08.11.23

Принята к печати: 11.12.24

References

- Vanin A.F. [Nitric oxide as regulator of intracellular metabolism]. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2001; 7 (11): 7–12. Available at: https://web.archive.org/web/20061113083427/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0111_007.pdf (in Russian).
- Yu B., Ichinose F., Bloch D.B., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.* 2019; 176 (2): 246–255. DOI: 10.1111/bph.14512.
- Shei R.J., Baranauskas M.N. More questions than answers for the use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Nitric Oxide*. 2022; 124: 39–48. DOI: 10.1016/j.niox.2022.05.001.
- Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory Mycobacterium abscessus lung infection. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.002.
- Signori D., Magliocca A., Hayashida K. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases. *Intensive Care Med. Exp.* 2022; 10 (1): 28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.
- Talyzin A.M., Zhuravel' S.V., Khubutiya M.Sh. et al. [Assessing the nitric oxide efficacy in bilateral lung transplantation]. *Transplantologiya*. 2022; 14 (2): 132–141. DOI: 10.23873/2074-0506-2022-14-2-132-141 (in Russian).
- 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.
- Medvedev O.S. [Role of human and animal microbiome's hydrogen and methane in an antioxidant organism defense]. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2022; 142 (4): 349–364. Available at: <https://sciencejournals.ru/cgi/getPDF.pl?jid=uspbio&year=2022&vol=142&iss=4&file=UspBio2204007Medvedev.pdf> (in Russian).
- Jin Z., Zhao P., Gong W. et al. Fe-porphyrin: A redox-related biosensor of hydrogen molecule. *Nano Res.* 2023; 16: 2020–2025. DOI: 10.1007/s12274-022-4860-y.
- Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines*. 2022; 10 (2): 369. DOI: 10.3390/biomedicines10020369.
- 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): H542–550. 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.

Received: November 08, 2023

Accepted for publication: December 11, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Позднякова Дарья Дмитриевна — ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 343-38-70; e-mail: daryapozdn@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-4297>)

Darya D. Pozdnyakova, Assistant, Graduate student, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (910) 343-38-70; e-mail: daryapozdn@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-4297>)

Баранова Ирина Александровна — д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribananova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Hospital Therapy Department, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribananova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Селемир Виктор Дмитриевич — д. ф.-м. н., член-корр. Российской академии наук, заместитель научного руководителя Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» по электрофизическому направлению; 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>)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Участие авторов

Позднякова Д.Д. — сбор и обработка материала, написание текста

Баранова И.А. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи

Селемир В.Д., Чучалин А.Г. — разработка концепции, дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи

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

Pozdnyakova D.D. — collecting and processing the material, writing the text

Baranova I.A. — collecting and processing the material, writing and editing the text of the article

Selemir V.D., Chuchalin A.G. — study design development, final approval for publication of manuscript

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.