

ISSN 0869-0189



УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 34, № 3, 2024



Применениеmonoоксида азота в медицинской практике



ФАЗЕНРА — препарат, снижающий эозинофильное воспаление у пациентов с эозинофильной ТБА уже в 1-й день терапии, позволяющий отказаться от приема сГКС и не иметь обострений ко второму и последующим годам терапии при отсутствии новых сигналов по безопасности^{1-4*}

- **НОЛЬ** обострений у не менее 75% пациентов ежегодно (в течение 5 лет терапии)^{1-2**}
- **НОЛЬ** системных ГКС у 62% пациентов^{2#}
- **НОЛЬ** новых сообщений о проблемах безопасности** за 5-летний период терапии на фоне устойчивого снижения частоты обострений^{1^~}

С ПРИЦЕЛОМ НА НОЛЬ

ФАЗЕНРА — биологический препарат
В ФОРМЕ ШПРИЦ-РУЧКИ
для лечения эозинофильной ТБА, обеспечивающий
свободу выбора его применения как в медицинском
учреждении, так и самостоятельно пациентом^{4,5}

ФАЗЕНРА (бенрализумаб 30 мг). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переформирования 10.08.2021). Торговое наименование: Фазенра. Международное непатентованное наименование: бенрализумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: Один шприц/одна шприц-ручка содержит: Действующее вещество: бенрализумаб 30 мг. Вспомогательные вещества: L-истидин 1,4 мг, L-истидина гидрохлорида моногидрат 2,3 мг, D-глутамола дигидрат 95 мг, полисорбат 20 (растительного происхождения) 0,06 мг, вода для инъекций предварительно фильтрованная 310 мг. Показания к применению: Тяжелая астма с эозинофильным фенотипом у взрослых пациентов в качестве дополнительной поддерживающей терапии. Противопоказания: Повышенная чувствительность к бенрализумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Детский возраст до 18 лет, острожность, беременность и период грудного вскармливания, пациенты с повышенным риском развития глистной инвазии. Способ применения и дозы: для подкожного введения. Препарат Фазенра в шприце предназначен для применения медицинскими работниками, пациентами и лицами, осуществляющими уход за пациентами. Рекомендуемая доза препарата Фазенра составляет 30 мг. Препарат необходимо вводить один раз в 4 недели (первые 3 инъекции) и затем один раз в 8 недель. Если инъекция препарата отложена в запланированное время, следует ее выполнить как можно быстрее; двойная доза в связи с пропуском препарата не может быть назначена. Применение у особых групп пациентов: безопасность бенрализумаба у пациентов младше 18 лет не была установлена. Пациентам с нарушением функции почек и печени коррекция дозы не требуется. Побочные действия: В клинических исследованиях с участием пациентов страдающих бронхиальной астмой и эозинофильным фенотипом наиболее часто отмечались побочными реакциями были головная боль и фарингит. В плацебо-контролируемых исследованиях реакции в месте введения (такие как боль, зуд, кожный зуд, пурпур) имели место у 2,2% пациентов, получавших бенрализумаб в рекомендованной дозе, и у 1,9% пациентов в группе плацебо. Побочные реакции группированы по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, < 1/10); нечасто ($\geq 1/1000$, < 1/100), редко ($\geq 1/10000$, < 1/10000), неуточненной частоты (часто не может быть определена на основании имеющихся данных). В двух плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы у пациентов, получающих бенрализумаб 30 мг однократно каждые 4 недели (первые три дозы), а затем каждые 8 недели, получен следующий перечень побочных эффектов: головная боль (часто), фарингит (часто), лихорадка и реакция в месте введения (часто), реакция гиперчувствительности (часто). Этим образом можно было различать реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия, антигипервентрилаторный стек, крапивница, папулезная крапивница, кожная сыпь). Полный перечень побочных действий читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра от 25.04.2019 (дата переформирования 10.08.2021). Особые указания: Препарат Фазенра не предназначен для лечения обострения бронхиальной астмы. После начала применения препарата Фазенра не следует сразу отменять первородные глукокортикоиды. Реакции гиперчувствительности: после введения препарата Фазенра отмечались реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия, антигипервентрилаторный стек, крапивница, папулезная крапивница, кожная сыпь). Этим образом можно было различать реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия, антигипервентрилаторный стек, крапивница, папулезная крапивница, кожная сыпь). Помимо перечисленных побочных реакций развиваются позже (спустя несколько дней). При симптомах реакции гиперчувствительности пациенту следует прекратить применение препарата Фазенра. Паразитарные инвазии (гельминтозы): пациенты с гельминтозами были исключены из клинических исследований. Вероятность изменения реакции организма на гельминтов при введении препарата Фазенра не установлена. Перед началом применения препарата Фазенра необходимо провести лечение ранее выявленного гельминтоза. Если паразитарная инвазия развилась на фоне применения препарата Фазенра, и пациент не отвечает на применение противогельминтных средств, необходимо прекратить лечение препаратором Фазенра до разрешения паразитарной инвазии. Иммуногенность: антитела к исследуемому препаратуре были обнаружены у 107 из 809 (13%) пациентов, получавших препарат Фазенра, и пациент не отвечает на применение противогельминтных средств, необходимо прекратить лечение препаратором Фазенра до разрешения паразитарной инвазии. Условия хранения: при температуре от 2 до 8°C. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переформирования 10.08.2021).

ГКС — глюкокортикоиды, сГКС — системные глюкокортикоиды; ТБА — тяжелая бронхиальная астма

* Новое сообщение о проблемах безопасности (или сигнал по безопасности) лекарственного средства (ЛС) — первые зарегистрированные информация, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи между воздействием ЛС (в данном случае бенрализумаба) и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных НЯ, незарегистрированных ранее. ** Исследование BORA: были включены пациенты с уровнем эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл (N=1046). #Исследование RONENTE: пациенты получали терапию высокими дозами сГКС/ДДБ в течение 2,6 месяцев, а также длительно принимали сГКС (≥ 5 мг, эквивалентно преднизолону) более 3-х месяцев и применяемая доза не изменялась более 4-4 недель до включения в исследование, исходно уровень эозинофилов был ≥ 150 клеток/мкл в период включения, либо зафиксированный уровень в анилине ≥ 300 клеток/мкл за период 12 месяцев до включения. — Исследование METEM: включены пациенты, завершившие исследование BORA. Расширенный период наблюдения и оценки профиля безопасности - 3 года. ^ Отсутствие в исследовании METEM зафиксированных отличий от популяционных либо зафиксированных в опорных исследованиях дополнительных нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений из-за которых пришлось прервать лечение. Пациенты с уровнем эозинофилов ≥ 300 клеток/мл (n=306).

1. Korn S, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Dec; 9(12):4381-4392.e4. 2. Menzies-Gow A, et al. Poster presented at: AAAAI Annual Virtual Meeting. February 26-March 1, 2021. Poster L45. 3. Laviolette M, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132:1086-1096. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра (бенрализумаб 30 мг), с учетом изменений № 1. Регистрационное удостоверение ЛП-005492 от 25.04.2019 (переформировано 10.08.2021).

5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] <https://grks.rospotreznadzor.ru/> [Дата обращения: 10.01.2022].

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ФАЗЕНРА!



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Данный выпуск посвящен применениюmonoоксида азота (NO) в различных областях клинической практики: пульмонологии, кардиологии и кардиохирургии, онкологии, перинатологии, реаниматологии, репродуктивной медицине, реабилитологии и др. Эта тема широко обсуждалась в рамках 1-го российского Конгресса с международным участием «Иновационные технологии применения медицинских газов в современной клинической практике» (Москва, 2023).

В передовой статье *A.Ф. Ванина* «Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных» продемонстрировано четкое различие воздействия эндогенного и экзогенного NO. Биологическое действие эндогенного NO, продуцируемого в клетках и тканях при участии NO-синтаз, определяется образующимися динитрозильными комплексами железа с тиол-содержащими лигандами, оказывающими на организм разнообразное регуляторное и цитотоксическое действие.

История открытия биофизических свойств и вопросы метаболизма NO рассмотрены в статье *А.Г. Чучалина* «Оксид азота – молекула XXI века». Показано, что NO, определяемый в выдыхаемом воздухе, является важным диагностическим маркером при ряде заболеваний дыхательных путей, а также перспективным терапевтическим средством во многих областях медицины. Представлены собственный опыт применения NO у пациентов с постковидным синдромом (ПКС) и тромбоэмболией легочной артерии, а также первый в истории медицины подход к индивидуальному подбору терапевтической дозы ингаляционного NO.

Широкое применение NO в клинической практике стало возможным благодаря технологическому прорыву российских физиков. В статье *В.Д. Селемира и соавт.* «Современные инженерные решения создания оригинального отечественного генератора оксида азота («Тианокс»)» представлена уникальная разработка российских ученых – плазмохимический генератор NO «Тианокс», при помощи которого синтезируемый из окружающего воздуха NO в виде ингаляций подается в легкие пациента непосредственно у его постели. В связи с высокой востребованностью аппарата налажено его серийное производство, разрабатываются новые модификации.

Клинической эффективности NO, получаемого при помощи аппарата «Тианокс», посвящено несколько статей. Так, в статье *А.А. Бурова и соавт.* «Оксид азота в терапии критических состояний новорожденных и недоношенных детей» продемонстрировано, что применение ингаляционного NO (iNO) с помощью аппарата «Тианокс» является проверенной «спасающей» технологией при острой и хронической неонатальной легочной гипертензии. В работе *Н.А. Царевой и соавт.* «Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией: пилотное исследование» показан выраженный положительный эффект на клинический статус и маркеры воспаления при добавлении к стандартному лечению пациентов с внебольничной пневмонией высоких доз iNO при помощи аппарата «Тианокс».

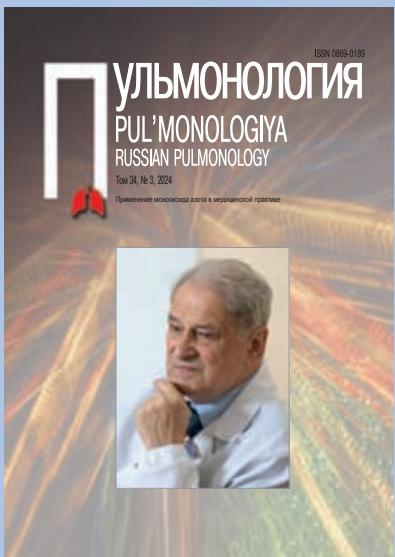
Отдельной темой для обсуждения явились различные аспекты применения NO при хирургических вмешательствах, проводимых в условиях искусственного кровообращения (ИК). Так, по данным работ *А.Е. Баутина и соавт.* «Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние внутренних органов: экспериментальное исследование», *В.В. Пичугина и соавт.* «Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением», *Ю.К. Подоксенова и соавт.* «Защита кишечника за счет доставки оксида азота при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное исследование» и *И.В. Кравченко и соавт.* «Влияние доставки оксида азота на морффункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование» оценено влияние различных технологий применения NO на состояние легких и сердца при выполнении операций в условиях ИК.

По данным работы *Х.К. Нгуен и соавт.* «Применение ингаляций оксида азота при COVID-19» также подтверждено, что раннее назначение высоких доз iNO является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с COVID-19 и ПКС.

Надеемся, что этот номер получит широкий читательский резонанс.

Главный редактор
журнала «Пульмонология»

А.Г. Чучалин



Глеб Борисович Федосеев
(1930–2019). Фотопортрет
Описание см. на 3-й стороне обложки

Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации журнал «Пульмонология» внесен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS, Российский индекс научного цитирования, EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International Periodicals Directory, INIS Collection Search, NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library, CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучвера Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 14.06.2024

Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.
Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»
152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,
ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, макет, 2024

Использование материалов журнала в коммерческих целях
возможно только по согласованию с редакцией

Содержание

Передовая статья

Ванин А.Ф.

Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм
человека и животных 311

Чучалин А.Г.

Оксид азота – молекула XXI века 326

Материалы конгресса: Применениеmonoоксида азота в медицине

Володин Н.Н.

Новые подходы к решению старых проблем: уроки истории 334

Буров А.А., Зубков В.В.

Оксид азота в терапии критических состояний новорожденных
и недоношенных детей 340

Баутин А.Е., Радовский А.М., Маричев А.О., Осовских В.В., Семенова Н.Ю.,
Артиухина З.Е., Воронин С.Е., Мурашова Л.А., Котин Н.А., Цинзерлинг В.А.

Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного
кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние
внутренних органов: экспериментальное исследование 350

Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е., Федоров С.А., Журко С.А., Рязанов М.В.,
Сейфетдинов И.Р., Бричкин Ю.Д.

Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на
функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения
миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах
с искусственным кровообращением 364

Подоксенов Ю.К., Чурилина Е.А., Каменщикова Н.О., Дымбрылова О.Н., Козлов Б.Н.

Защита кишечника за счет доставки оксида азота при моделировании
искусственного кровообращения и «циркуляторного ареста»:
экспериментальное исследование 375

Кравченко И.В., Геренг Е.А., Подоксенов Ю.К., Тё М.А., Серебрякова О.Н.,
Бянкина М.А., Горюхова А.В., Козлов Б.Н., Мильто И.В., Каменщикова Н.О.

Влияние доставки оксида азота на морффункциональное состояние легких
при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное
исследование 385

Аполихин О.И., Красняк С.С.

Роль оксида азота в развитии заболеваний мужской репродуктивной системы
и возможности его применения в клинической практике 395

Каприн А.Д., Шегай П.В., Александров О.А., Пикин О.В., Рябов А.Б., Гарибуллин А.И.

Оксид азота в онкологии: двуликий Янус 401

Селемир В.Д., Буранов С.Н., Ширшин А.С.

Современные инженерные решения создания оригинального отечественного
генератора оксида азота («Тианокс») 409

Оригинальные исследования

Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Ярошевский А.И., Нуралиева Г.С., Куркиева Ф.Т.,
Шмидт А.Е., Суборова О.А., Горошков А.В., Атаман К.С., Авдеев И.С.,
Мержкоева З.М., Трушенико Н.В., Авдеев С.Н.

Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного
оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией:
пилотное исследование 417

Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Костина Н.Э.,
Кочегарова Е.Ю., Аристов А.И., Трушенико Н.В., Чикина С.Ю., Нуралиева Г.С.,
Попова Н.В., Свиридо Д.А., Скальский С.В., Тиханов Д.А., Тихонович Э.Л.

Бремя тяжелых обострений, их связь с клиническими исходами и использованием
ресурсов здравоохранения в российской популяции пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких: субанализ российской популяции
международного исследования EXACOS International 427

Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С.,
Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузбова Н.А., Лещенко И.В., Шульженко Л.В.

Эффективность бензализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной
астме: результаты проспективного исследования BEST в условиях реальной
клинической практики в России 441

Обзоры

Игнен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г.

Применение ингаляций оксида азота при COVID-19 454

Юбилей

Дмитрий Германович Солдатов. К 60-летию со дня рождения 464

Contents

Editorial

Vanin A.F.

- The influence of exogenous and endogenous nitric oxide on the human and animal body 311

Chuchalin A.G.

- Nitric oxide – a molecule of the 21st century 326

Congress: The use of nitrogen oxide in medicine

Volodin N.N.

- New approaches to solving old problems: history lessons 334

Burov A.A., Zubkov V.V.

- Nitric oxide in the treatment of critical conditions in newborns and premature infants 340

Bautin A.E., Radovskiy A.M., Marichev A.O., Osovskih V.V., Semenova N.Y., Artyuhina Z.E., Voronin S.E., Murashova L.A., Zinserling V.A.

- The effect of nitric oxide supplied to the oxygenator of the cardiopulmonary bypass on the functions and morphology state of internal organs: experimental animal study 350

Pichugin V.V., Domnin S.E., Bautin A.E., Fedorov S.A., Jourko S.A., Ryazanov M.V., Seyfetdinov I.R., Brichkin Yu.D.

- The influence of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the functional and morphological state of the lungs, markers of myocardial damage and clinical outcomes in cardiosurgical interventions with cardiopulmonary bypass 364

Podoksenov Yu.K., Churilina E.A., Kamenshchikov N.O., Dymbrylova O.N., Kozlov B.N.

- Intestinal protection by nitric oxide supply in the simulation of artificial blood circulation and circulatory arrest: an experimental study 375

Kravchenko I.V., Gereng E.A., Podoksenov Yu.K., Tyo M.A., Serebryakova O.N., Byankina M.A., Gorokhova A.V., Kozlov B.N., Milto I.V., Kamenshchikov N.O.

- Effect of nitric oxide supply on the morphofunctional state of the lungs during cardiopulmonary bypass modelling: an experimental study 385

Apolikhin O.I., Krasnyak S.S.

- The role of nitric oxide in the development of diseases of the male reproductive system and its potential applications in clinical practice 395

Kaprin A.D., Shegai P.V., Aleksandrov O.A., Pikan O.V., Ryabov A.B., Garifullin A.I.

- Nitric oxide in oncology: a two-faced Janus 401

Selemir V.D., Buranov S.N., Shirshin A.S.

- Modern engineering solutions for an original domestic nitric oxide generator (“Tianox”). 409

Original studies

Tsareva N.A., Nekludova G.V., Yaroshetskiy A.I., Nuralieva G.S., Kurkiewa F.T., Shmidt A.E., Suvorova O.A., Goroshkov A.V., Ataman K.S., Avdeev I.S., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Avdeev S.N.

- Efficacy and safety of high doses of inhaled nitric oxide in patients with community-acquired pneumonia: a pilot study 417

Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Ignatova G.V., Antonov V.N., Kostina N.E., Kochegarova E.U., Aristov A.I., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Nuralieva G.S., Popova N.V., Svirido D.A., Skal'skiy S.V., Tikhonov D.A., Tikhonovich E.L.

- The burden of severe exacerbations, their relationship to clinical outcomes and the use of health resources in the Russian population of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a subanalysis of the Russian population of EXACOS International Study 427

Fomina D.S., Ignatova G.L., Kabanova T.G., Kameleva A.A., Kozyreva L.S., Kosyakova N.I., Kudelya L.M., Kuzubova N.A., Leshchenko I.V., Shulzhenko L.V.

- Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: results of a real clinical practice prospective study BEST in Russia 441

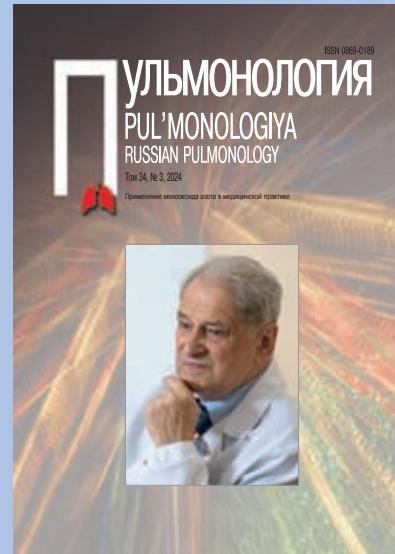
Reviews

Nguyen H.C., Pozdnyakova D.D., Baranova I.A., Chuchalin A.G.

- Use of inhaled nitric oxide in COVID-19 454

Anniversaries

- Dmitry G. Soldatov. To the 60th birthday 464



Gleb B. Fedoseyev (1930 – 2019).

Photo portrait

Description see on the 3rd side of the cover

Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990

Established at 1990. Publishes 6 issues annually

<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA was entered a list of Russian reviewed scientific journals intended to issuing principal scientific results of PhD and MD dissertations

<http://vak.ed.gov.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the SCOPUS and to the Russian Science Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory International database; EBSCO; Embase Elsevier; Ulrich's International Periodicals Directory; INIS Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat; The British Library; CrossRef; Google Scholar; NLM LocatorPlus, etc.

The Publications Office Address

ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, Russia

The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office

tel.: (925) 744-72-98

e-mail: pulmo@pulmonology.ru

<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 14.06.2024

Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies

Price is free

LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"

Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC

ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk,

Yaroslavl region, 152900, Russia

© Pul'monologiya, layout, 2024

The journal materials can be used for commercial purposes only with approval of the editorial office

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Авдеев Сергей Николаевич,

д. м. н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», профессор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российской национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова; генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российской национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендант Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвигя Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, президент Российской общества фтизиатров, президент Ассоциации фтизиатров, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова» (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российской и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист- эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Геппе Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гущин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Российской академии аллергологии и клинической иммунологии, эксперт научно-технической сферы ФГБНУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Демко Ирина Владимировна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor,

Academician of Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Vice-Rector for Research and Innovation, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sеченov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sеченov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitry G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; General Director of LLC PUL'MONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Arschang Valipour, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Director, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthisiologists, President of the Association of Phthisiologists, Chief Freelance Phthisiologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health" (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vizel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sеченov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Vice President of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Expert in the Scientific and Technical Field of the Scientific Research Institute – Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services, Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

Зайцева Ольга Витальевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Почетный доктор университета (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и симиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российской научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравитлс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член управления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполнкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVR) (Бишкек, Кыргызстан)

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, Honorary Doctor of the University (St. Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakhishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD Regionl Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravitles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapeutist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Helmut H. Popper, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Тарабрин Евгений Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Чернековская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела грануломатозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет

Диркесманн Райннер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

Трофимов Василий Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шапорова Наталия Леонидовна, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шойхет Яков Наумович, д. м. н., профессор, член.-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Skilifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Natal'ya E. Chernekhovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Editorial Council

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

Gilbert Massard, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

Kubatay A. Masuev, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

Yuliuy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthisiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasiliy I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Nataliya L. Shaporova, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Yakov N. Shoyhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)



Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных

A.Ф. Ванин

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н.Семенова» Российской академии наук: 119991, Россия, Москва, ул. Косыгина, 4

Резюме

Показано, что ингаляция газообразного NO (экзогенного оксида азота) в ходе окисления NO приводит к появлению в циркулирующей крови человека и животных катионов нитрозония (NO^+), способных оказывать губительное действие на патогенные вирусы и бактерии. При одновременном с ингаляцией NO введении в кровь тиолов последние, образуя с NO^+ соответствующие S-нитрозотиолы, вызывают у животных эффект гипотензии. Биологическое действие на животных и человека эндогенного NO, продуцируемого в клетках и тканях при участии NO-синтаз, определяется образующимися при участии этого агента динитрозильными комплексами железа (ДНКЖ) с тиол-содержащими лигандами. Эти комплексы как доноры NO и NO^+ оказывают на организм животных и человека разнообразное регуляторное и цитотоксическое действие соответственно, в частности, показано, что высвобождающиеся из ДНКЖ NO^+ подавляют инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, у сирийских хомячков.

Ключевые слова: оксид азота, динитрозильные комплексы железа, катион нитрозония, S-нитрозотиолы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Работа получила финансовую поддержку Российского научного фонда (грант № 23-74-00009).

Этическая экспертиза. При выполнении работы были соблюдены все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных.

© Ванин А.Ф., 2024

Для цитирования: Ванин А.Ф. Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 311–325. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325

The influence of exogenous and endogenous nitric oxide on the human and animal body

Anatoliy F. Vanin

N.N.Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences: ul. Kosygina 4, Moscow, 119991, Russia

Abstract

It has been shown that the inhalation of gaseous NO (exogenous nitric oxide) leads to the formation of nitrosonium cations (NO^+) in the circulating blood of humans and animals during the oxidation of NO, which can have a detrimental effect on pathogenic viruses and bacteria. When thiols enter the blood simultaneously with NO inhalation, they form S-nitrosothiols with NO^+ and cause hypotensive effect in animals. The biological effect of endogenous NO, which is produced in cells and tissues with the participation of NO synthases in animals and humans, is mediated by the dinitrosyl iron complexes (DNIC) formed with thiol-containing ligands. As NO and NO^+ donors, these complexes have a variety of regulatory and cytotoxic effects on the animal and human body. In particular, the NO^+ released by DNIC was shown to suppress SARS-CoV-2 infection in Syrian hamsters.

Key words: nitric oxide, dinitrosyl iron complexes, nitrosonium cation, S-nitrosothiols.

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

Funding. The work received financial support from the Russian Science Foundation (grant No.23-74-00009).

Ethical review. All applicable international, national and institutional guidelines for the care and use of animals were followed during the performance of the work.

© Vanin A.F., 2024

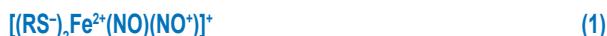
For citation: Vanin A.F. The influence of exogenous and endogenous nitric oxide on the human and animal body. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 311–325 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325

В настоящее время нет необходимости перечислять разнообразные проявления биологического действия оксида азота (NO) как одного из универсальных регуляторов метаболических процессов, функционирующего во всех представителях живого мира. Полученный к настоящему времени огромный экспериментальный материал о функциональной активности NO в живых организмах позволяет поставить вопрос

о том, какие физико-химические свойства этого агента, исходно появляющегося в живых организмах в ходе его ферментативного синтеза в форме нейтральных NO-молекул, определяют его способность оказывать на эти организмы как позитивное (регуляторное), так и негативное (цитотоксическое) действие.

Таким образом, есть основание утверждать, что такое взаимоисключающее действие обусловлено

неизбежным для живых организмов, в т. ч. человека и животных, образованием в их клетках и тканях динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) с тиол-содержащими лигандами (ТСЛ) (формулы моноядерной (М-ДНКЖ) (1) и биядерной (Б-ДНКЖ) (2) форм этих комплексов) [1, 2]:



и



Включение в эти комплексы молекул NO приводит к превращению половины этих молекул в катионы нитрозония (NO^+), которые и оказывают на живые организмы преимущественно негативное, цитотоксическое действие (в отличие от нейтральных молекул NO, характеризуемых преимущественно позитивным, регуляторным биологическим действием). Способность ДНКЖ с ТСЛ включать в себя значительную часть эндогенно продуцируемого NO, так же как их способность выступать в живых организмах в качестве доноров NO и NO^+ , позволяет рассматривать эти комплексы в качестве «рабочей формы» эндогенного NO [3].

Биологическая активность легко синтезируемых химическим путем ДНКЖ с ТСЛ как донорами NO и NO^+ достаточно хорошо изучена [1–13], что позволяет рассматривать эти экзогенные комплексы в качестве основы для создания лекарств, способных оказывать на человека и животных разнообразное терапевтическое действие, имитирующее биологическое действие эндогенных ДНКЖ. Вопрос о том, в какой мере эта имитация характерна для экзогенного NO, только начинает изучаться. Тем не менее согласно уже полученным в этом направлении результатам показано, что нейтральные молекулы NO, которые можно в достаточном количестве вводить в организм человека и животных только путем ингаляции газообразного NO, не имитируют полностью биологического действия эндогенного NO-агента, продуцируемого

в клетках и тканях ферментативным путем с последующим его включением в ДНКЖ с ТСЛ. В первую очередь это касается гипотензивной активности газообразного NO, которая при ингаляционном введении этого агента обнаруживается только в малом круге кровообращения, т. е. только в легких [14–16]. Для эндогенного NO такая активность характерна в отношении всего кровообращения.

Биологическая активность экзогенного оксида азота

Впервые гипотензивное действие газообразного NO только в отношении малого круга кровообращения было продемонстрировано Fratacci M.D. et al. [14] при ингаляции ягнятам газообразного потока NO в концентрации 80 ppm (рис. 1).

Следует отметить, что в опытах, результаты которых приведены на рис. 1, использовался газообразный NO из баллонов, т. е. газ, синтезированный химическим путем и хранившийся под давлением существенно большем 1 атм в баллоне. В этих условиях NO частично мог трансформироваться в диоксид и закись азота (соответственно в NO_2 и N_2O) по стехиометрической реакции (3):



Такое соотношение реагента и продуктов, установленное экспериментально [17], легко получить при помощи уравнения реакции дипропорционирования молекул NO, т. е. взаимного одноэлектронного окисления этих молекул (реакция (4)):



Для этого следует умножить обе части уравнения на 2 и ввести в каждую часть по 2 молекулы воды. Реакция последних, точнее, ионов гидроксила и протонов, соответственно с катионами нитрозония и анионами нитроксила, приводит, как это показано

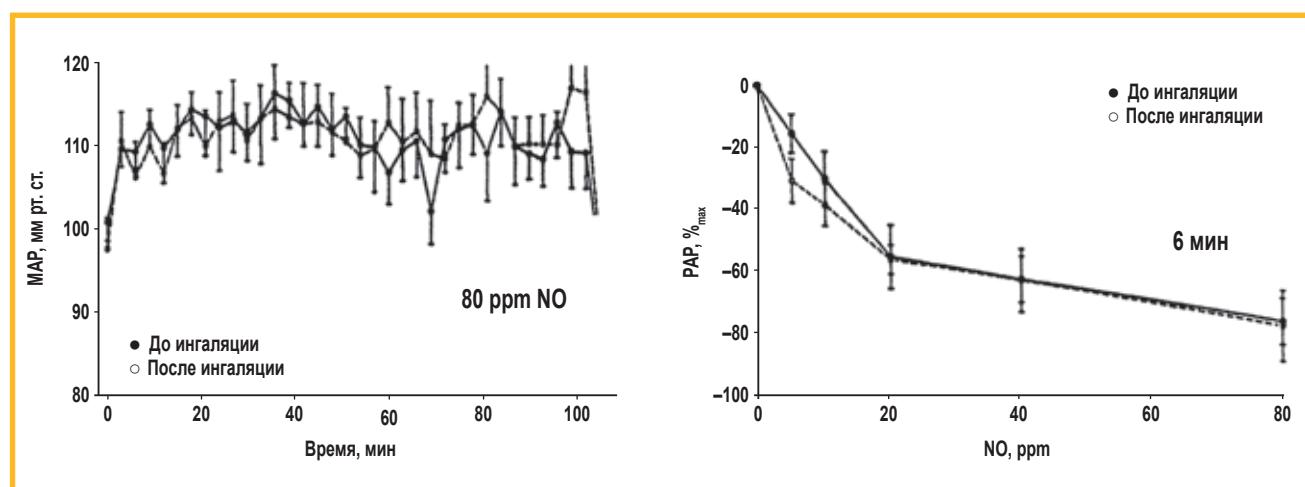


Рис. 1. Изменение системного и легочного давления в организме ягнят при ингаляции в течение 6 мин газообразного NO в концентрации 80 ppm [14]

Примечание: MAP (Mean Arterial Pressure) – системное, PAP (Positive Pulmonary Arterial Pressure) – легочное давление; NO – оксид азота.

Figure 1. Changes in systemic and pulmonary pressure in lambs during inhalation for 6 min of gaseous NO at the concentration of 80 ppm [14]

на рис. 2, к образованию пар молекул азотистой кислоты и молекул нитроксила:

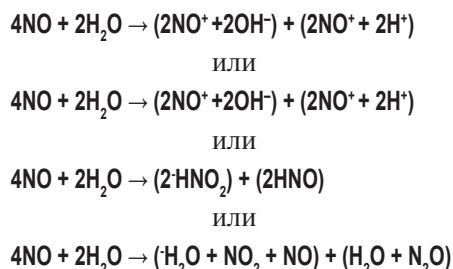


Рис. 2. Реакции катионов нитрозония и анионов нитроксила с анионами гидроксила и протонами, приводящие к их трансформации в молекулы диоксида и закиси азота

Figure 2. Reactions of nitrosonium cations and nitroxyl anions with hydroxyl anions and protons, leading to their transformation into molecules of dioxide and nitrous oxide

Последующее высвобождение из каждой этой пары молекул воды, NO_2 , NO и N_2O , показанное в нижней строке (см. рис. 2), при соответствующем сокращении ее компонентов дает стехиометрическое уравнение, характерное для реакции [3].

Неконтролируемое появление кислотного ангидрида – примеси диоксида азота в баллоне, первоначально заполненного «чистым» NO , могло привести в результате связывания последнего с NO_2 к образо-

ванию триоксида азота (N_2O_3), превращающегося при взаимодействии с водой в нитрит. Заметная убыль NO в результате этих превращений при высокой примеси NO_2 и могла приводить к тому, что при ингаляции животным газообразного NO гипотензивный эффект не обнаруживался. Избавиться от примеси NO_2 , приводящего к постепенному накоплению в ткани легкого азотистой и азотной кислоты, можно было, пропуская газ из баллона через сильный щелочную раствор. Однако в этом случае в ткани могла появляться щель, что также могло приводить к нежелательным явлениям в легких.

Выход из этой ситуации найден после того, как двумя группами российских ученых был реализован способ окисления атмосферного азота атмосферным кислородом в плазменном разряде, в результате создан отечественный плазменный генератор газообразного NO [18, 19]. Примесь диоксида азота в потоке NO , создаваемого этими генераторами, даже при высокой концентрации NO в этом потоке (до 1 000–2 000 ppm) не превышала 10 %. Тем не менее и в этом случае при испытаниях такого потока NO на добровольцах заметного снижения системного артериального давления (АД), как и в опытах на ягнятах, у добровольцев не обнаруживалось (см. табл. 1) [16].

Такой же результат был получен в аналогичных опытах на крысах [16].

В то же время по результатам экспериментов *in vitro* на изолированных сосудах, проведенных

Таблица 1
Table 1
Blood pressure in human volunteers before and after 15-minute inhalation of NO at the concentration of 500 and 1 000 ppm

Доброволец № 1	Артериальное давление и пульс				
	Измерение	1	2	3	Среднее
До ингаляции $C_{\text{NO}} = 500 \text{ ppm}, t = 50^\circ\text{C}$		131 / 86; 66	127 / 87; 67	127 / 84; 66	128 / 85; 66
Сразу после ингаляции		128 / 76; 65	113 / 77; 68	118 / 74; 68	120 / 76; 67
Через 20 мин после ингаляции		108 / 76; 66	118 / 77; 67	116 / 78; 66	114 / 77; 66
Через 60 мин после ингаляции		134 / 87; 65	134 / 88; 65	128 / 87; 66	132 / 87; 65
До ингаляции $C_{\text{NO}} = 1 000 \text{ ppm}, t = 30^\circ\text{C}$		127 / 83; 64	128 / 82; 63	129 / 86; 63	128 / 84; 63
Сразу после ингаляции		125 / 80; 64	125 / 79; 64	123 / 81; 64	124 / 80; 64
Через 20 мин после ингаляции		121 / 80; 64	123 / 80; 65	124 / 84; 65	122 / 81; 65
Через 60 мин после ингаляции		131 / 90; 65	134 / 87; 64	128 / 86; 65	131 / 87; 65
Доброволец № 2	Артериальное давление и пульс				
	Измерение	1	2	3	Среднее
До ингаляции $C_{\text{NO}} = 500 \text{ ppm}, t = 50^\circ\text{C}$		155 / 96; 65	151 / 95; 65	146 / 93; 65	151 / 95; 65
Сразу после ингаляции		149 / 92; 62	149 / 90; 62	150 / 91; 62	149 / 91; 62
Через 20 мин после ингаляции		143 / 91; 64	142 / 89; 63	143 / 93; 63	143 / 91; 63
Через 60 мин после ингаляции		148 / 95; 63	148 / 94; 63	147 / 91; 63	148 / 93; 63
До ингаляции $C_{\text{NO}} = 1 000 \text{ ppm}, t = 30^\circ\text{C}$		154 / 94; 63	154 / 97; 63	153 / 96; 65	154 / 96; 64
Сразу после ингаляции		145 / 87; 60	146 / 89; 63	148 / 89; 61	146 / 88; 61
Через 20 мин после ингаляции		144 / 90; 62	149 / 91; 63	150 / 92; 62	147 / 91; 62
Через 60 мин после ингаляции		156 / 93; 62	155 / 96; 65	153 / 95; 65	155 / 95; 64

Примечание: C_{NO} – концентрация оксида азота.

в 1990-е годы, продемонстрирована высокая эффективность газообразного NO как вазодилататора. Как следует из данных, приведенных на рис. 3, вазодила-

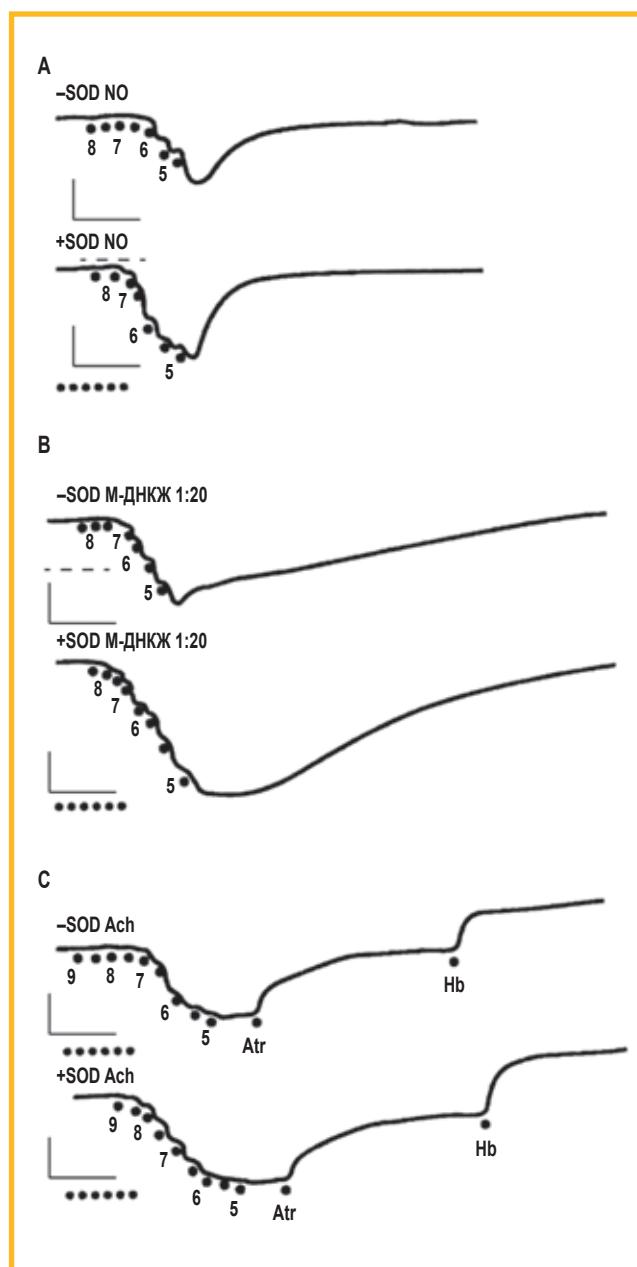


Рис. 3. Вазодилататорное действие NO (А), моноядерной формы динитрозильных комплексов железа с цистеином (В) и ацетилхолином (С) в отсутствие и при наличии супероксиддисмутазы (-SOD и +SOD) на предварительно сокращенные норэпинефрином (10^{-7} М) изолированные кольцевые сегменты аорты крысы (без удаления эндотелия). Точками указаны моменты введения вазодилататоров (log M), атропина (10^{-5} М) или гемоглобина (Hb, 10^{-5} М). Вертикальная черта – 1 г, горизонтальная – 5 мин [20]. Примечание: SOD – супероксиддисмутаза; ДНКЖ – динитрозильные комплексы железа; NO – оксид азота; Ach – ацетилхолин; Hb – гемоглобин; Atr – атропин.

Figure 3. Vasodilator effect of NO (A), the mononuclear form of dinitrosyl iron complexes with cysteine (B) and acetylcholine (C) in the absence and presence of superoxide dismutase (-SOD and +SOD) on isolated ring segments of the rat aorta precontracted with norepinephrine (10^{-7} M) (without removing the endothelium). The dots indicate the moments of administration of vasodilators (log M), atropine (10^{-5} M) or hemoglobin (Hb, 10^{-5} M). Vertical line – 1 g, horizontal line – 5 min [20].

таторная активность этого агента лишь в наномолярных концентрациях могла быть заметно слабее аналогичной активности экзогенных ДНКЖ с цистеином или ацетилхолином, который инициирует релаксацию сосудов, обусловленную образующимся в сосудах эндотелиальным фактором релаксации сосудов [20]. В присутствии супероксиддисмутазы (SOD), повышающей время жизни NO, это различие становилось менее существенным.

При этом остается вопрос: чем могло быть обусловлено отсутствие гипотензивного эффекта (отсутствие вазодилататорного действия) NO у добровольцев и животных при ингаляции им газообразного потока NO, произведенного на плазменном генераторе с заведомо низкой примесью в этом потоке диоксида азота? Предположение о том, что этот агент при таком способе его доставки в организм «не доходит» до крови и тканей органов, полностью отпадает, поскольку электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) измерения продемонстрировал образование в крови и тканях органов (печени и почек) крыс значительного количества нитрозильных комплексов гемоглобина – до 0,2 мМ, характеризуемых сигналом ЭПР со значениями g-фактора 2,07; 2,01; 1,98 и триплетной сверхтонкой структурой при $g = 2,01$ (рис. 4) [15]. Тот же сигнал регистрировался в крови у добровольцев после ингаляции им газообразного NO [16]. В связи с этим можно предположить, что именно связывание NO, поступаю-

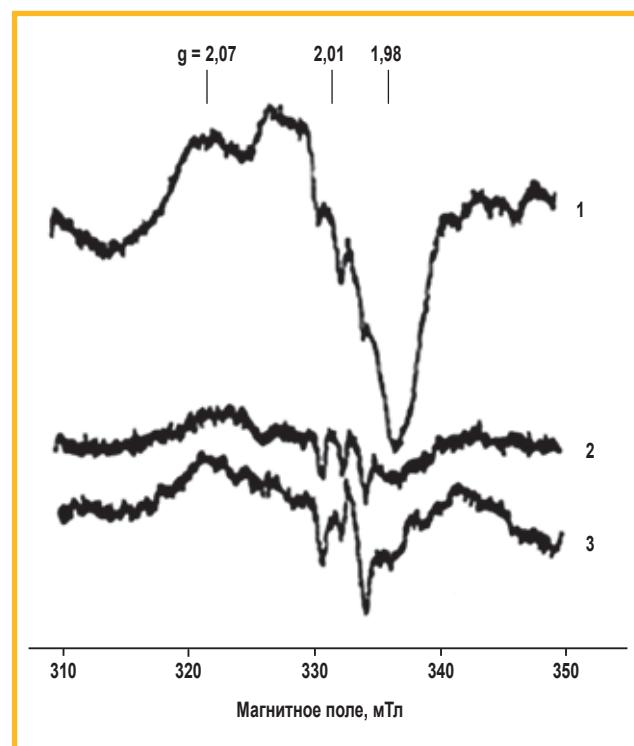


Рис. 4. Спектры электронного парамагнитного резонанса замороженных препаратов крови (1), легких (2) и почек (3) крысы, взятых после одн часовой ингаляции животным газообразного NO. Запись при 77 К [16].

Примечание: NO – оксид азота.

Figure 4. Electron paramagnetic resonance spectra of frozen rat blood (1), lung (2), and kidney (3) samples taken after a one-hour inhalation of the animal with NO gas. Recorded at 77 K [16].

шего из легких в кровь, с гемоглобином блокировало сосудорасширяющее и тем самым гипотензивное действие этого агента. Действительно, это связывание, как было показано экспериментальным путем, могло устранять вазодилататорное действие экзогенного NO, по крайней мере при ингаляции у добровольцев и животных (крыс) газовыми потоками с низкой концентрацией NO – < 200 ppm [16]. В нитрозильных комплексах гемоглобина NO в присутствии кислорода должен был окисляться до нитрита и нитрата, а гемоглобин превращаться в метгемоглобин. В результате всего этого молекулы NO могли полностью исчезать из крови, что могло приводить к нивелированию гипотензивного эффекта NO.

О превращении части гемоглобина в метгемоглобин (< 15 %) у добровольцев свидетельствовало снижение насыщения крови кислородом с последующим повышением его до нормы (рис. 5).

Если учесть, что концентрация гемоглобина в крови человека составляет 2,0–2,4 mM, а концентрация гемовых групп в нем – 8,0–9,6 mM соответственно, то по степени насыщения крови кислородом можно было оценить количество гем-нитрозильных комплексов гемоглобина, возникавших в 5 л крови добровольцев, в зависимости от концентрации NO в газовом потоке при 15-минутной его ингаляции. Результаты такой оценки приведены в табл. 2 [16].

В зависимости от этой концентрации (164–2 000 ppm), количество гем-нитрозильных комплексов в крови различалось от 1,5 до 6,5 ммоль. В исследовании [16] при сопоставлении этих величин с количеством NO, поглощенным добровольцами, было показано, что по мере повышения концентрации NO в газовом потоке количество этого газа, поглощенного организмом добровольцев, начинало существенно превышать количество этого агента, включавшегося в комплексы с гемоглобином, – в 2,3 раза при наибольшей концентрации NO в его потоке (табл. 2). И только при наименьшей концентрации NO в потоке весь поглощенный организмом NO оказывался связанным с гемоглобином. Соответственно, количество NO, не связанного с гемоглобином, появлявшееся в значительном объеме в организме добровольцев при

Таблица 2
Соотношение между полным количеством NO, поглощенным организмом добровольца, и количеством NO, связавшегося в крови добровольца с гемоглобином (ммоль) при 15-минутной ингаляции газообразного NO [16]

Table 2
The ratio between the total amount of NO absorbed by the volunteer's body and the amount of NO bound to hemoglobin in the volunteer's blood (in millimoles) during 15-minute inhalation of NO gas [16]

Концентрация выдыхаемого NO, ppm	Полное количество поглощенного NO	Количество NO, связавшегося с гемоглобином
2 000	15	6,5
1 000	7	3,5
500	4	2,5
160	1,5	1,5

Примечание: NO – оксид азота.

вдыхании NO в концентрации 2 000, 1 000 и 500 ppm, составляло соответственно 8,5, 3,5 и 1,5 ммоль (см. табл. 2). Однако и в этих количествах не связанный с гемоглобином NO не оказывал на добровольцев гипотензивного действия.

Возникает вопрос: куда мог исчезать в крови этот газ, во что он мог превращаться? Наиболее вероятной причиной этого исчезновения могло быть тривиальное окисление в крови NO до NO₂ кислородом, высвобождающимся из окситетоглобина (реакция (5)):



Из-за невыполнения для этой реакции закона сохранения спина (неравенство суммарного значения спина реагентов и продуктов реакции), она протекает сравнительно медленно [21]. Однако из-за наличия в плазме крови различных парамагнитных комплексов железа и меди (в трансферрине, ферритине и церулоплазмине), действующих на эту реакцию в качестве спиновых катализаторов и тем самым обеспечивающих закон сохранения спина [21], реакция

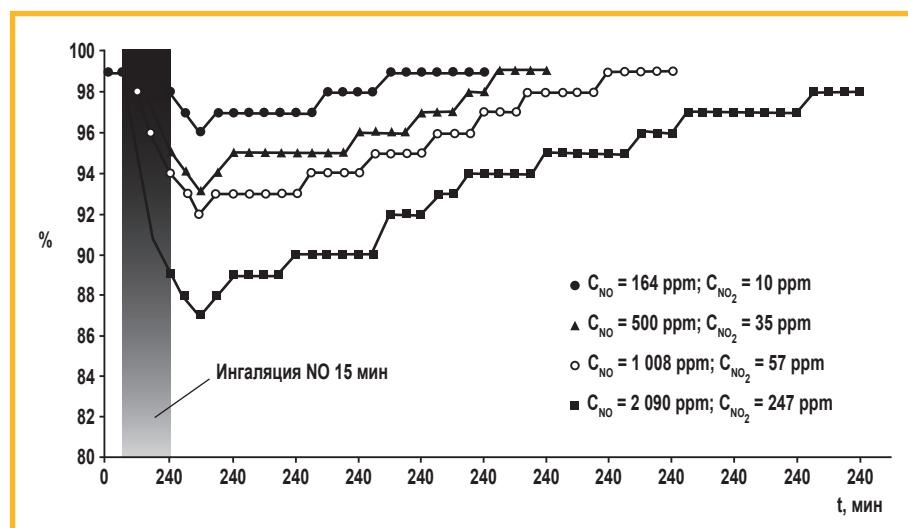


Рис. 5. Степень насыщения крови добровольца кислородом (%) в зависимости от концентрации NO в газовом потоке, поставляемом в дыхательные пути [16]

Примечание: C_{NO} – концентрация оксида азота; NO – оксид азота.

Figure 5. The degree of oxygen saturation of the volunteer's blood (%) sampled from a human volunteer depending on the concentration of NO in the gas flow into the respiratory tract [16]

окисления NO до NO_2 могла становиться довольно быстрой и приводить к накоплению в крови значительного количества NO_2 . Этот оксид, связываясь с поступающим в кровь NO, мог обеспечивать образование триоксида азота (N_2O_3), характеризуемого резонансной структурой $\text{NO}^+ - \text{NO}_2^-$, и тем самым приводить к появлению в крови нитрозирующих агентов – катионов нитрозония (NO^+) [22]. В отсутствие в крови тиолов эти катионы должны были гидролизоваться (в реакции с анионами гидроксила) до анионов нитрита (NO_2^-), тогда как при наличии в крови тиолов, характеризуемых существенно более высоким, чем ионы гидроксила, сродством к катионам нитрозония, эти катионы, связываясь с тиолами, должны были образовывать соответствующие S-нитрозотиолы [23].

Не исключено, что вклад в сохранении катионов нитрозония в крови могут вносить ионы хлора, образующие с этими катионами нитрохлорид. Способность этого соединения и других нитрозогалогенов выступать в качестве донора катионов нитрозония продемонстрирована в работе [24] в отношении каталазы, активность которой существенно снижалась под действием NO^+ , высвобождавшегося из этих нитрозосоединений.

Катионы нитрозония могли также возникать в реакции восстановительного нитрозирования, реализующейся при взаимодействии молекул NO с комплексами Fe^{3+} и Cu^{2+} , входящими в состав белков крови, – соответственно трансферрина и церулоплазмина (реакция (6)):



Предположение о том, что исчезновение молекул NO в результате их трансформации в катионы нитрозония, не оказывающие на организм животных

и человека гипотензивного действия, подтвердилось в опытах с одновременным введением животным газообразного NO (путем ингаляции) и тиолов (например, глутатиона (*glutathione* – GSH)) (путем внутривенного введения). Оказалось, что в этом случае сразу после введения раствора GSH при нейтральных значениях pH начиналось быстрое снижение АД, которое начинало восстанавливаться после прекращения ингаляции NO (рис. 6, 7).

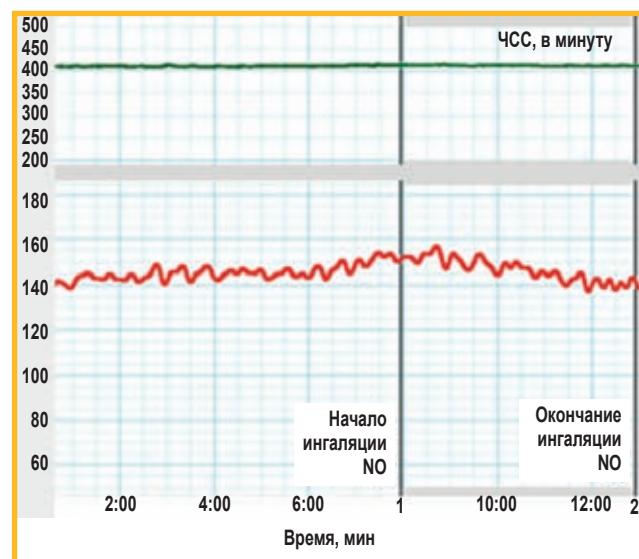


Рис. 7. Сохранение среднего артериального давления (мм рт. ст.) у крысы при ингаляции газообразного NO в концентрации этого газа в потоке 1 000 ppm (нижний график)
Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; NO – оксид азота; по оси абсцисс – время эксперимента в минутах; верхний график – частота сердечных сокращений в минуту [25].

Figure 7. Maintenance of mean arterial pressure (mm Hg) in a rat during inhalation of gaseous NO at the concentration of 1,000 ppm (lower graph). Note: The abscissa axis shows the experiment time in minutes; the top graph shows the heart rate [25].

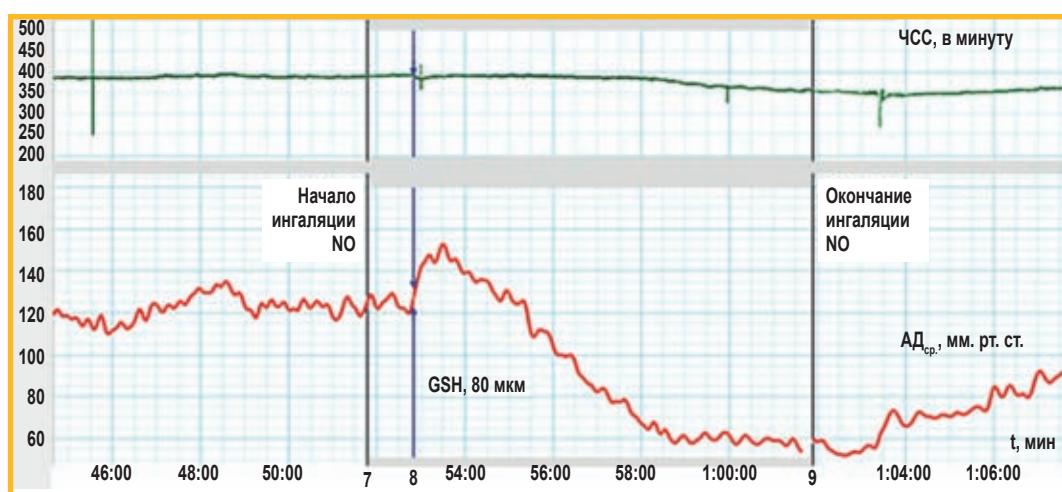


Рис. 6. Изменение среднего артериального давления (мм рт. ст.) у крысы при ингаляции газового потока NO при его концентрации 1 000 ppm с одновременным внутривенным введением животному 6,4 мкмоль глутатиона на 1 кг массы тела, соответствующим 80 мкМ глутатиона на 1 л крови крысы (нижний график) [25]

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; GSH (*glutathione*) – глутатион; NO – оксид азота; АДср – среднее артериальное давление; по оси абсцисс – время эксперимента в минутах; верхний график – частота сердечных сокращений в минуту.

Figure 6. Change in mean arterial pressure (mm Hg) in a rat during inhalation of NO at the concentration of 1000 ppm with simultaneous intravenous administration of 6.4 μmol glutathione per 1 kg of animal body weight, corresponding to 80 μM glutathione per 1 liter of rat blood (bottom graph) [25]. Note: The X-axis shows the experiment time in minutes; the top graph shows the heart rate per minute.

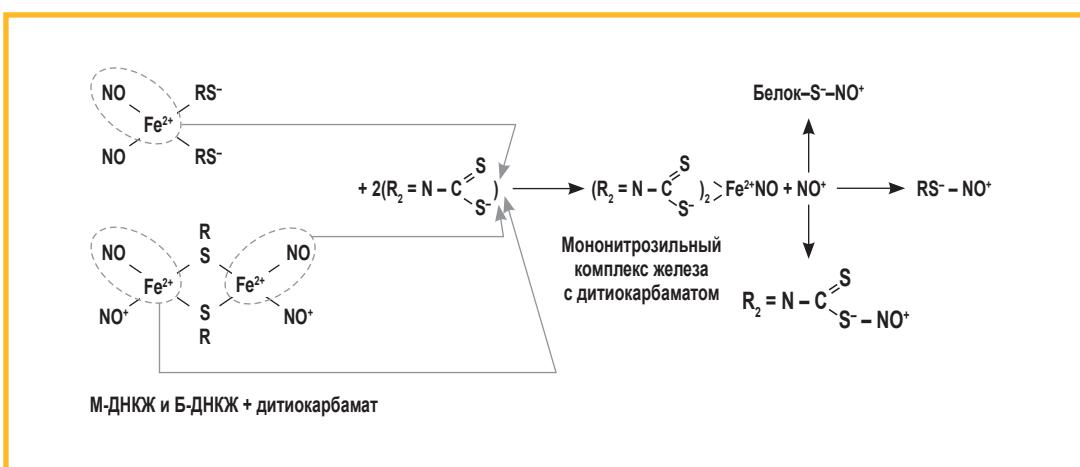


Рис. 8. Механизм разрушительного действия дитиокарбамата на моноядерные и биядерные формы динитрозильных комплексов железа с тиол-содержащими лигандами, приводящий к высвобождению из них катионов нитрозонания [26]
Примечание: М-ДНКЖ – моноядерная, Б-ДНКЖ – биядерная форма динитрозильных комплексов железа.

Figure 8. The mechanism of the destructive effect of dithiocarbamate on mononuclear and binuclear forms of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands, leading to the release of nitrozonium cations from the complexes [26]

Аналогичный результат получен в опытах с внутривенным введением крысам одновременно с ингаляцией газообразного NO других тиолов – N-ацетил-L-цистеина или L-цистеина.

Наряду с образованием S-нитрозотиолов ($RS-NO$) в крови и тканях крыс в этих опытах при комбинации молекул NO, тиолов и двухвалентного железа, появляющегося в реакции (6), могли возникать и упомянутые ДНКЖ с ТСЛ, характеризуемые, как и $RS-NO$, высоким гипотензивным потенциалом [1, 2]. Для проверки этой возможности образцы крови и тканей органов (печени и почек) были проанализированы методом ЭПР. Можно было ожидать появления на фоне сигнала ЭПР нитрозильных комплексов гемоглобина, приведенных на рис. 4, сигнала ЭПР с $g_{cp} = 2,03$ ($g_{\perp} = 2,04$, $g_{\parallel} = 2,014$) М-ДНКЖ [1, 2]. Что касается диамагнитной ЭПР-недetectируемой формы Б-ДНКЖ, представление о ней можно было получить, обрабатывая биообразцы диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) – $(C_2H_5)_2NCS_2$. Это соединение перехватывало бы на себя железо-мононитрозильную группу из железо-динитрозильных фрагментов Б-ДНКЖ с образованием устойчивых парамагнитных мононитрозильных комплексов железа (МНКЖ) с ДЭТК, характеризуемых сигналом ЭПР с $g_{cp} = 2,04$ ($g_{\perp} = 2,045$, $g_{\parallel} = 2,02$) с триплетной сверхтонкой структурой при g_{\perp} (рис. 8) [26].

Как следует из сопоставления приведенных на рис. 9 спектров ЭПР образцов крови, взятой у крыс, после ингаляции ими только газового потока NO в концентрации 1 000 ppm или при одновременном с NO внутривенном введении этим животным раствора GSH (6,4 мкмоль на 1 кг массы тела) в крови обнаруживался только сигнал ЭПР нитрозильных комплексов гемоглобина (см. рис. 9, спектры 1 и 2). Сигнал ЭПР с $g_{cp} = 2,03$, характерный для М-ДНКЖ, не регистрировался. Не обнаруживался и сигнал ЭПР М-ДНКЖ-ДЭТК у тех же препаратов крови, обработанных ДЭТК (см. рис. 9, спектры 3 и 4), что свидетельствовало об отсутствии в этих препаратах Б-ДНКЖ [25].

Аналогичный результат получен при ЭПР-изменениях препаратов печени и почек тех же животных, так что говорить об образовании в организме этих животных ДНКЖ с ТСЛ не приходится [25]. Единственным соединением, вызывавшим гипотензию у крыс при одновременном введении им газообразного NO и тиол-содержащих соединений, могли быть только образующиеся в крови крыс $RS-NO$.

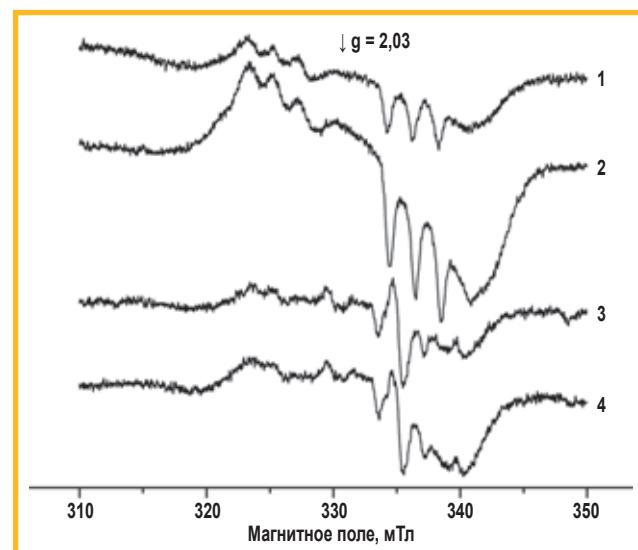


Рис. 9. Спектры электронного парамагнитного резонанса крови крыс при 15-минутной ингаляции потока NO в концентрации 1 000 ppm (спектр 1) при одновременном введении этим животным раствора глутатиона (6,4 мкмоль на 1 кг массы тела животного; спектр 2). Спектры электронного парамагнитного резонанса препаратов крови тех же животных после обработки этих препаратов 100 mM раствором диэтилдитиокарбамата (спектры 3 и 4 соответственно). Спектры зарегистрированы при 77 K [25]

Figure 9. Electron paramagnetic resonance spectra of the rat blood during a 15-minute inhalation of NO at the concentration of 1,000 ppm (spectrum 1) with the simultaneous administration of glutathione solution to these animals (6.4 μ mol per 1 kg of animal body weight; spectrum 2). Electron paramagnetic resonance spectra of blood samples from the same animals after treatment of these samples with a 100 mM solution of diethyldithiocarbamate (spectra 3 and 4, respectively). The spectra were recorded at 77 K [25]

Таким образом, отсутствие системного гипотензивного эффекта при ингаляции животным и человеком газообразного NO могло быть обусловлено превращением в крови основной массы молекул этого газа в катионы нитрозония. По мере повышения уровня этих катионов (по мере повышения концентрации NO в газовом потоке) их взаимодействие с анионами гидроксила могло приводить не только к ослаблению буферного потенциала крови, но и тем самым – к увеличению времени жизни катионов нитрозония в крови. В результате должна была повышаться вероятность взаимодействия этих катионов с различными критически важными для биосистем тиол-содержащими белками с образованием соответствующих RS-NO. В частности, такого рода процесс с тиол-содержащими группами в S-белках шипов в вирусах SARS-CoV-2 и их протеазе мог губительно сказываться на этих вирусах [27], что находится в соответствии с полученными результатами лечения больных COVID-19 высокими дозами газообразного NO, лиц с постковидным синдромом, а также пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [28, 29].

Биологическая активность эндогенного оксида азота

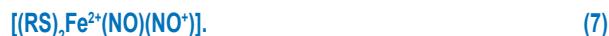
В отличие от экзогенного NO, поступающего в организм по дыхательным путям с последующим включением в циркулирующую кровь, где он превращается в катионы нитрозония, эндогенный NO появляется в организме в результате его ферментативного синтеза в клетках эндотелия сосудов, в нейронах и иммунокомпетентных клетках с последующим включением большей его части в эндогенные М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ с ТСЛ – «рабочей формы» NO [1, 2].

Функционирование ДНКЖ в этой роли определяется их способностью, во-первых, обеспечивать стабилизацию NO, во-вторых – выступать в живых организмах в качестве доноров как нейтральных молекул NO, так и катионов нитрозония. Первые ответственны в основном за позитивное, регуляторное действие системы экзогенного NO на живые организмы, тогда как вторые обеспечивают негативное, цитотоксическое действие этой системы на биообъекты [3].

Способность ДНКЖ выступать в качестве доноров NO и NO⁺ определяется механизмом образования этих комплексов. Его основу составляет рассмотренная выше способность нейтральных мо-

лекул NO при попарном связывании с ионами Fe²⁺ включаться в реакцию диспропорционирования (см. реакцию (4)), приводящую к появлению на ионе Fe²⁺ связанных с ним катионов нитрозония и анионов нитроксила (рис. 10):

Анионы нитроксила, связываясь с протонами, превращаются в нейтральные молекулы нитроксила (HNO), выходящие из лигандного окружения железа. В освободившееся место включается другая (3-я) молекула NO, что приводит к образованию М-ДНКЖ с ТСЛ, описываемой в соответствии с резонансной структурой (7), характеризуемой упомянутым сигналом ЭПР с g_{cp} = 2,03 (g_⊥ = 2,04, g_{||} = 2,014).



Что касается сохранения в комплексе катиона нитрозония, который, связываясь с анионом гидроксила, мог бы превратиться в азотистую кислоту, выходящую из комплекса, то здесь следует отметить, что этого не происходит из-за переноса на катион нитрозония как сильного электрофила электронной плотности с нуклеофильных компонентов ДНКЖ – атомов серы ТСЛ. Этот перенос нейтрализует положительный заряд на катионе нитрозония, предотвращая тем самым его взаимодействие с анионом гидроксила и тем самым обеспечивая сохранение ДНКЖ.

Очевидно, что химическое равновесие между М-ДНКЖ с полученной резонансной структурой (5) и составляющими этот комплекс компонентами – тиолами, ионами Fe²⁺, молекулами NO и катионами нитрозония [30, 31] – описывается при помощи схемы (8):



В соответствии со схемой (8), нитрозильные лиганды могут высвобождаться из М-ДНКЖ как в форме нейтральных молекул NO, так и в форме катионов нитрозония, причем в одинаковом соотношении. Представление о том, что ДНКЖ с ТСЛ выступают в качестве стабилизатора, переносчика и донора NO, является сейчас общепринятым [32, 33]. Что же касается цитотоксического действия этих комплексов, то большинство исследователей, полагающих, что ДНКЖ могут высвобождать только молекулы NO, естественно, считают, что цитотоксическая активность этих комплексов может определяться только этими

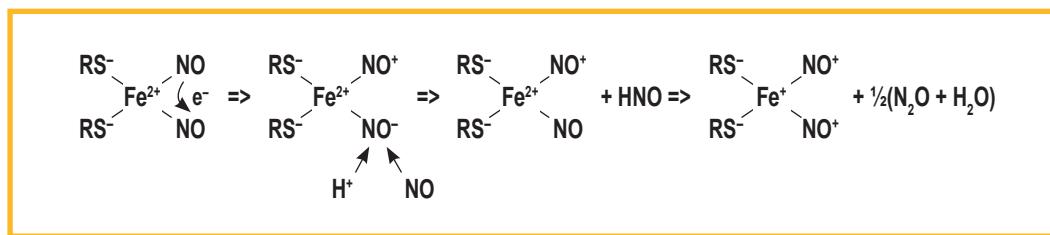


Рис. 10. Механизм образования моноядерной формы динитрозильных комплексов железа в реакции оксида азота с Fe²⁺ и тиол-содержащими соединениями (RS⁻) [30, 31]

Figure 10. Formation of the mononuclear form of dinitrosyl iron complexes in the reaction of nitric oxide with Fe²⁺ and thiol-containing compounds (RS⁻) [30, 31]

молекулами, точнее, продуктом их реакции с анионами супероксида — пероксинитритом (ONOO^-) [32, 33].

При протонировании пероксинитрит распадается на сильнейшие цитотоксины — гидроксильный радикал и диоксид азота [34, 35]. Что же касается катионов нитрозония как эффективных цитотоксичных агентов, высвобождающихся из ДНКЖ, то предположение об этом впервые было высказано группой российских и немецких исследователей [36], изучавших цитотоксическое действие М-ДНКЖ с тиосульфатом (М-ДНКЖ-ТС) на культуру опухолевых клеток *Jurkat*. Оказалось, что такое действие полностью сохранилось после разрушения использованных комплексов одним из производных дитиокарбамата — N-метил-D,L-глюкаминдитиокарбамата (МГД).

Этот результат однозначно свидетельствовал о том, что цитотоксическое действие М-ДНКЖ-ТС на клетки *Jurkat* было обусловлено высвобождением из комплекса катиона нитрозония. Это заключение следует из приведенного на рис. 8 механизма разрушительного действия МГД как производного дитиокарбамата на М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ с ТСЛ. Это разрушение вызывается переходом молекулами МГД (дитиокарбамата) на себя из железо-динитрозильного фрагмента ДНКЖ железо-мононитрозильной группы с образованием МНКЖ с МГД и сопутствующим высвобождением из М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ катиона нитрозония.

В результате молекулы NO включаются в устойчивые МНКЖ с МГД и тем самым «выходят из игры» — они уже не влияют на клетки и ткани, тогда как катионы нитрозония, будучи свободными, становятся единственными в своем действии на эти биосистемы.

Характерно, что проапоптотическое действие М-ДНКЖ-ТС усиливалось при добавлении к нему МГД [36]. Сами по себе М-ДНКЖ-ТС и МГД инициировали апоптоз, особенно М-ДНКЖ-ТС, так что если бы при совместном введении они не влияли друг на друга, то, судя по данным *A.L.Kleschyon et al.* [36], они бы инициировали переход в апоптотическое состояние 45 % клеток. В реальном эксперименте при их совместном введении в клеточную культуру в состояние апоптоза переходило > 60 % клеток [36]. Усиление действия М-ДНКЖ-ТС, очевидно, было обусловлено распадом всех комплексов с выделением из них максимального количества катионов нитрозония, вызывавших апоптоз.

В аналогичных опытах МГД резко усиливал гибель культуры опухолевых клеток MCF-7, при инкубации этих клеток с Б-ДНКЖ с меркаптосукцинатом (МС) в качестве ТСЛ (Б-ДНКЖ-МС) [26] (см. рис. 11). Снижение выживаемости этих клеток (их гибель) оценивалось по двухмерной диаграмме, полученной методом проточной цитофлуориметрии. Эта диаграмма характеризует степень апоптоза (по флуоресценции аннексина V-FITC) и степень некроза (по флуоресценции йода пропидия).

При одновременном введении в культуру клеток Б-ДНКЖ-МС и МГД содержание погибших клеток достигало 80 % (см. рис. 11, столбик 4), тогда как при сложении их действия самих по себе (см. рис. 11,

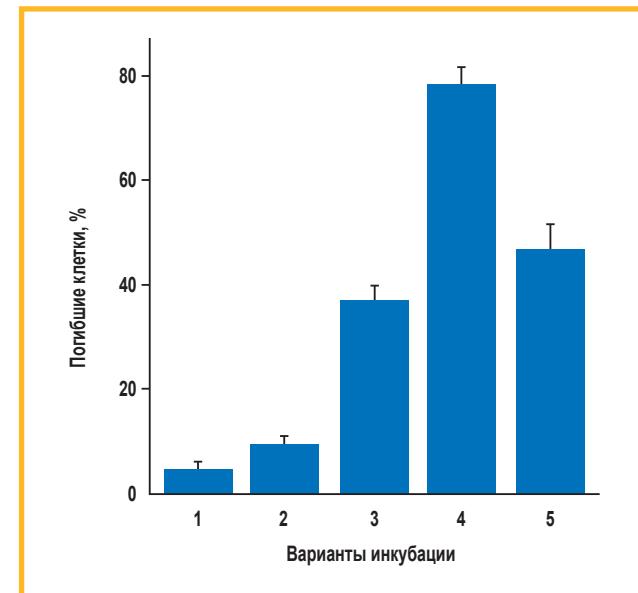


Рис. 11. Гибель опухолевых клеток человека MCF-7 в процентном отношении: столбик 1 — контроль; 2 — инкубация с 0,5 мМ би-ядерной формы динитрозильных комплексов железа с меркаптосукцинатом в качестве тиол-содержащего лиганда; 3 — инкубация с 1,0 мМ N-метил-D-глюкамин-дитиокарбамата; 4 — инкубация со смесью этих соединений; 5 — сумма эффектов моноядерной формы динитрозильных комплексов железа с меркаптосукцинатом в качестве тиол-содержащего лиганда и N-метил-D-глюкамин-дитиокарбаматом (столбики 2, 3) при отсутствии взаимодействия между ними [26]

Figure 11. Death of human MCF-7 tumor cells as a percentage: column 1 — control; 2 — incubation with 0.5 mM binuclear form of dinitrosyl iron complexes with mercaptosuccinate as a thiol-containing ligand; 3 — incubation with 1.0 mM N-methyl-D-glucamine-dithiocarbamate; 4 — incubation with a mixture of these compounds; 5 — sum of the effects of the mononuclear form of dinitrosyl iron complexes with mercaptosuccinate as a thiol-containing ligand and N-methyl-D-glucamine-dithiocarbamate (columns 2, 3) in the absence of interaction between them [26]

столбики 2, 3) без какого-либо влияния друг на друга гибель клеток в процентном отношении составляла бы не более 50 % (см. рис. 11, столбик 5). Очевидно, синергический эффект Б-ДНКЖ-МС и МГД при их одновременном введении в культуру клеток был обусловлен повышением (в соответствии со схемой, представленной на рис. 8) уровня катионов нитрозония, высвобождавшихся под действием МГД из Б-ДНКЖ-МС.

Аналогичный результат получен при изучении сочетанного влияния другого производного дитиокарбамата — ДЭТК и Б-ДНКЖ-GSH на выживание бактерий *Escherichia coli* TN350 (интактность их клеток оценивалась по колониеобразующей активности) (см. рис. 12). Как и в предыдущих примерах, при одновременном введении ДЭТК с Б-ДНКЖ-GSH уровень интактных клеток снижался до 5 %, а при введении ДЭТК через 40 мин после Б-ДНКЖ-GSH погибали все клетки. В этом случае ДНКЖ переходили внутрь клеток, так что при дальнейшем контакте этих комплексов с ДЭТК все катионы нитрозония, высвобождавшиеся из ДНКЖ, оказывались внутри клеток, оказывая на них цитотоксическое действие.

Оказалось, что высвобождение из Б-ДНКЖ-GSH катионов нитрозония как цитотоксических агентов,

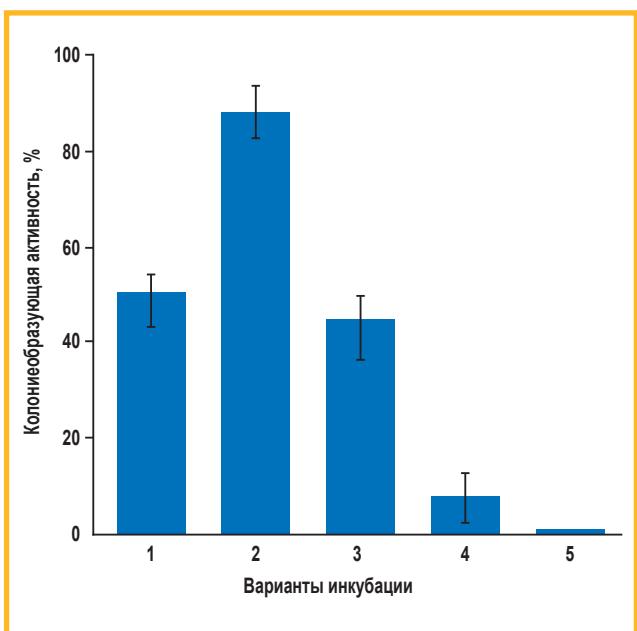


Рис. 12. Влияние на колониеобразующую активность бактерий *Escherichia coli* TN350 добавления к ним 2,5 мМ диэтилдитиокарбамата (столбик 1); 0,5 мМ биядерной формы динитрозильных комплексов железа-глутатиона (столбик 2); суммарное действие комбинации диэтилдитиокарбамата + биядерная форма динитрозильных комплексов железа-глутатиона (столбики 1, 2) при отсутствии взаимодействия между ними (столбик 3), с одновременным введении в среду инкубации комбинации диэтилдитиокарбамата + биядерная форма динитрозильных комплексов железа-глутатиона (столбик 4), при введении сначала биядерной формы динитрозильных комплексов железа-глутатиона, а затем через 40 мин – диэтилдитиокарбамата (столбик 5) [37]

Figure 12. Effect of 2.5 mM diethyldithiocarbamate on the colony-forming activity of *Escherichia coli* TN350 bacteria (column 1); 0.5 mM binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes (column 2); the total effect of the combination of diethyldithiocarbamate + binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes (columns 1, 2) in the absence of interaction between them (column 3), with the simultaneous introduction of the combination diethyldithiocarbamate + binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes into the incubation medium (column 4), with introduction of the binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes at first and diethyldithiocarbamate 40 min after that (column 5) [37]

резко усиливающееся под действием ДЭТК, можно использовать для подавления размножения коронавируса SARS-CoV-2 в организме модельных животных – сирийских хомячков [27].

Таким образом, не исключено, что открываеться возможность создания на основе ДНКЖ с ТСЛ и производными дитиокарбамата, и только на основе ДНКЖ, лекарств для лечения COVID-19!

Опыты на сирийских хомячках, зараженных коронавирусом SARS-CoV-2, проводились сотрудниками Федерального бюджетного учреждения науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Новосибирск, Россия). Животным, помещенным в закрытую камеру, подавались воздух и распыленные через небулайзер растворы Б-ДНКЖ-GSH, сначала в течение 30 мин, а затем через 30 мин – раствор ДЭТК также в течение 30 мин. В небулайзер вводились 10 мл 10 мМ растворов Б-ДНКЖ-GSH или ДЭТК. Такого рода введение препаратов этих соединений зараженным коронавирусом сирийским хомячкам проводилось дважды в сутки в течение 4 суток. После этого животных забивали с последующим забором тканей носовой полости и легких для определения в них количества РНК вируса в гомогенатах тканей методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) через показатель Ct (число циклов) и титра вирусов методом титрования на культуре клеток *Vero* 6 ($\lg \text{TCID}_{50} / \text{ml}$) [27].

По данным анализа результатов ПЦР-ОТ (табл. 3) показано, что при аэрозольном введении животным только Б-ДНКЖ-GSH вирусная нагрузка достоверно снижалась в 16 раз по сравнению с контрольными животными (плацебо) только в тканях носовой полости. При этом по инфекционному титру ($\lg \text{TCID}_{50} / \text{ml}$) достоверного снижения вирусной нагрузки ни в тканих носовой полости, ни в тканях легких не обнаружено.

Таблица 3

Вирусная нагрузка в тканях носовой полости и тканях легких сирийских хомячков, интраназально инфицированных вирусом SARS-CoV-2 с последующим аэрозольным лечением препаратами биядерной формы динитрозильных комплексов железа-глутатиона и биядерной формы динитрозильных комплексов железа-глутатиона + диэтилдитиокарбаматом [27]

Table 3

Viral load in the tissues of the nasal cavity and lung tissues of Syrian hamsters who were intranasally infected with the SARS-CoV-2 virus followed by aerosol treatment with the binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes and the binuclear form of dinitrosyl iron-glutathione complexes + diethyldithiocarbamate [27]

	Вирусная нагрузка SARS-CoV-2			
	в тканях носовой полости		в тканях легких	
Соединение	$\lg \text{TCID}_{50} / \text{ml}$	Ct	$\lg \text{TCID}_{50} / \text{ml}$	Ct
Б-ДНКЖ-GSH	$4,1 \pm 0,5$	$23,83 \pm 1,27$	$4,4 \pm 0,8$	$20,67 \pm 2,13$
Б-ДНКЖ-GSH + ДЭТК	$2,7 \pm 0,4$	$27,28 \pm 3,44$	$2,4 \pm 0,4$	$30,33 \pm 1,18$
Плацебо	$5,0 \pm 0,5$	$19,80 \pm 2,19$	$3,7 \pm 0,4$	$25,96 \pm 1,60$

Примечание: Ig – иммуноглобулин; TCID_{50} (50% Tissue Culture Infectious Dose) – 50%-ная инфекционная доза в культуре ткани; Ct (cycle count) – число циклов; Б-ДНКЖ – биядерная форма динитрозильных комплексов железа; GSH (glutathione) – глутатион; ДЭТК – диэтилдитиокарбамат; * – более низкие пороговые значения числа циклов указывают на более высокие вирусные нагрузки.

Note: *, lower cycle count thresholds indicate higher viral loads.

Как следует из табл. 3, лечебный эффект Б-ДНКЖ-GSH резко повышался при последовательном введении животным сначала Б-ДНКЖ-GSH, а затем ДЭТК. Хотя по результатам ПЦР-ОТ (Ct) накопление РНК в тканях носовой полости снижалось, как и при использовании только Б-ДНКЖ-GSH, в 16 раз, лечебный эффект по данным этого метода начинал проявляться и для тканей легкого: уровень РНК вируса снижался в них по сравнению с плацебо в 20 раз. При оценке эффективности лечения методом титрования вируса, по крайней мере для тканей носовой полости, получен еще более выраженный результат – титр вируса снижался по сравнению с плацебо в 200 раз, тогда как в тканях легких это снижение практически не менялось по сравнению с определением вирусной нагрузки методом ПЦР-ОТ (снижение в 20 раз).

Таким образом, введение в организм животных и человека ДНКЖ с ТСЛ, как и ингаляция ими газообразного NO, может приводить к появлению в организме животных и человека цитотоксического агента – катиона нитрозония, способного оказывать губительное действие на появляющиеся нем патогенные вирусы и бактерии. Что из них – ДНКЖ с ТСЛ или газообразный NO – окажется эффективнее в лечении этих патологий? Ответ нам этот вопрос будет получен только экспериментальным путем.

Что же касается позитивного, регуляторного действия ДНКЖ и газообразного NO на биологические процессы, то превращение подавляющей части газообразного NO, поступающего в организм человека и животных по дыхательному пути, в катионы нитрозония резко ослабляет его способность конкурировать в этом отношении с ДНКЖ. Дело в том, что такое действие на живые организмы, как указывалось выше, характерно преимущественно для нейтральных молекул NO, а не для катионов нитрозония. Вот почему именно ДНКЖ, способные высвобождать эти молекулы, оказывают на живые организмы разнообразное позитивное регуляторное действие (табл. 4).

Заключение

Таким образом, продемонстрировано четкое различие в поведении эндогенного и экзогенного NO в организме человека и животных. Эндогенный NO, синтезируемый в эндотелиальных, нейрональных и иммунокомпетентных клетках при участии эндотелиальной, нейрональной и индуцибелной NO-синтазы соответственно, реагируя в этих клетках со слабосвязанным (свободным) железом и тиол-содержащими соединениями, образует М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ с ТСЛ – «рабочей формой» эндогенного NO. Превращение части этого агента при его включении в эти комплексы в катионы нитрозония делает их донорами не только нейтральных молекул NO, но и этих катионов, что и обеспечивает функционирование М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ с ТСЛ соответственно в качестве соединений, способных оказывать на живые организмы как регуляторное (позитивное), так и цитотоксическое (негативное) действие.

Таблица 4
Примеры регуляторного действия динитрозильных комплексов железа с тиол-содержащими лигандами на живые организмы

Table 4
Examples of the regulatory effect of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands on living organisms

Действие	Источник
Мощное вазодилататорное и гипотензивное действие	[4, 5, 13]
Эффективное ранозаживляющее действие	[18]
Блокирование агрегации тромбоцитов (тромбоза)	[6]
Повышение эластичности эритроцитов	[38]
Активация / подавление активности ряда генов	[39–42]
Защита миелиновой оболочки нейронов при воспалительных процессах в мозгу	[43]
Повышение выживаемости животных при значительных кровотечениях	[44]
Антиоксидантное действие	[45]
Разрушительное действие на электрон-транспортные железосерные белки	[46]
Стимуляция усвоения железа при заболевании пшеницы рожавчиной	[47]
Регуляция входа и выхода железа из клеток	[48]
Инициирование остео- и ангиогенеза	[49]
Подавление токсического действия амилоидов на нейроны	[50]
Уменьшение некротической зоны при экспериментальном инфаркте миокарда	[51]
Ингибирование глутатион-S-трансферазы	[52]
Мощная пенил-эректильная активность	[7]
Антиапотозное действие на клеточные культуры	[12]
Активация синтеза стрессорных белков	[8]
Блокирование фиброзного перерождения тканей почек	[9]
Активация когнитивной способности животных	[11]

Что касается экзогенного NO, который реально можно вводить в организм человека и животных в газовой форме путем ингаляций, то вряд ли он способен образовывать в клетках и тканях организма стабилизирующие его М-ДНКЖ и Б-ДНКЖ с ТСЛ. Этот вывод следует из результатов ЭПР-измерений крови и тканей органов, в т. ч. легких, взятых у крыс, ингалированных газообразным NO. Контакт экзогенного NO с кровью делает эффективным его превращение в катионы нитрозония. При этом даже высокие концентрации NO в газовом потоке – до 1 000–2 000 ppm – не оказываются заметного токсического действия на организм человека и животных. Оказалось, что такие катионы могут оказывать на патогенные вирусы и бактерии, по-видимому, путем S-нитрозирования тиол-содержащих белков, критически важных для пролиферации этих патогенов, однако требуются дальнейшие исследования.

В статье не затронуты вопросы благоприятного воздействия экзогенного газообразного NO на раны – уникальное свойство ускорять их заживление, по крайней мере кожных, полностью имитируя аналогичную способность эндогенного NO. Механизм

такого действия экзогенного NO остается неясным. Выдвинуто предположение, что этот агент, превращаясь в реакции с супероксидом в пероксинитрит, мобилизует в тканях раны антиоксидантную защиту, обеспечивая тем самым благоприятное действие на рану эндогенного NO, продуцируемого в ткани раны.

Реакция диспорционирования молекул NO, которая может приводить к превращению NO в NO₂ в отсутствие кислорода (реакции (3), (4)), была открыта еще в XVIII в. одним из основоположников современной химии – великим английским ученым Джозефом Пристли [53]. Есть основание предполагать, что это открытие ученый использовал в качестве аргумента против выдвинутой Антуаном Левуазье теории горения как окисления различных веществ кислородом, ниспровергавшей представления о флогистоне как необходимом компоненте сгораемых веществ. Д.Пристли скончался в 1804 г., оставаясь уверенным в правоте этих представлений. Открытие Д.Пристли реакции дипропорционирования молекул NO получит дальнейшее развитие в изучении биологической активности ДНКЖ с ТСЛ, возникающими в результате этой реакции как в аэробных, так и в анаэробных живых организмах.

Список сокращений

АД_{ср} – среднее артериальное давление
Б-ДНКЖ – биядерная форма динитрозильных комплексов железа
ДНКЖ – динитрозильные комплексы железа
ДЭТК – диэтилдитиокарбамат
МГД – N-метил-D,L-глюкаминдитиокарбамат
М-ДНКЖ – моноядерная форма динитрозильных комплексов железа
МНКЖ – мононитрозильные комплексы железа
МС – меркаптосукцинат
ПЦР-ОТ – полимеразная цепная реакция в реальном времени с обратной транскрипцией
ТСЛ – тиол-содержащие лиганды
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
Ach – ацетилхолин
Atr – атропин
C_{NO} – концентрация оксида азота
GSH (*glutathione*) – глутатион
Hb – гемоглобин
MAP (*Mean Arterial Pressure*) – среднее артериальное давление
NO – оксид азота
NO⁺ – катион нитрозония
PAP (*Positive Air Pulmonary arterial pressure*) – легочное давление
SOD – супероксидисмутаза

Литература

1. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами: Физикохимия, биология, медицина. Москва, Ижевск: Институт компьютерных исследований; 2015.
2. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes as a “working form” of nitric oxide in living organisms. Cambridge: Cambridge Scholar Publishing; 2019.
3. Ванин А.Ф. Позитивное (регуляторное) и негативное (цитотоксическое) действие динитрозильных комплексов железа в живых организмах. *Биохимия*. 2022; 87 (11): 1739–1760. DOI: 10.31857/S0320972522110173.
4. Chazov E.I., Rodnenkov O.V., Zorin A.V. et al. Hypotensive effect of Oxacom® containing a dinitrosyl iron complex with glutathione: animal studies and clinical trials on healthy volunteers. *Nitric Oxide*. 2012; 26 (3): 147–157. DOI: 10.1016/j.niox.2012.01.008.
5. Галаган М.Е., Орановская Е.В., Мордвинцев П.И. и др. Гипотензивный эффект динитрозильных комплексов железа в опытах на бодрствующих животных. *Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР*. 1988; 11 (2): 73–79.
6. Мордвинцев П.И., Руднева В.Г., Ванин А.Ф. и др. Ингибирующее действие динитрозильных комплексов железа с низкомолекулярными лигандами на агрегацию тромбоцитов. *Биохимия*. 1986; 51 (11): 1861–1857. Доступно на: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/1986/51-11-1851/>
7. Andreev-Andriyevsky A.A., Mikoyan V.D., Serezhenkov V.A., Vanin A.F. Penile-erectile activity of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands. *Nitric Oxide*. 2011; 24 (4): 217–223. DOI: 10.1016/j.niox.2011.04.008.
8. Wiegant F.A.C., Malyshev I.Y., Kleschyov A.L. et al. Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as inductor of heat shock protein synthesis in H35 hepatoma cells. *FEBS Lett.* 1999; 455 (1-2): 179–182. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)00806-6.
9. Lee T.Y., Lu H.H., Cheng H.T. et al. Delivery of nitric oxide with pH-responsive nanocarrier for the treatment of renal fibrosis. *J. Control. Release*. 2023; 354: 417–429. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.059.
10. Igrunkova A., Fayzullin A., Serejenkova N. et al. Beneficial effect of dinitrosyl iron complexes on wound healing compared to commercial nitric oxide plasma generator. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (5): 4439. DOI: 10.3390/ijms24054439.
11. Wu C.R., Huang Y.D., Hong Y.H. et al. Endogenous conjugation of biomimetic dinitrosyl iron complex with protein vehicles for oral delivery of nitric oxide to brain and activation of hippocampal neurogenesis. *JACS Au.* 2021; 1 (7): 998–1013. DOI: 10.1021/jacsau.1c00160.
12. Kim Y.M., Chung H.T., Symmons R.L., Billiar T.R. Cellular non-heme iron content is a determinant of nitric oxide-mediated apoptosis, necrosis, and caspase inhibition. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (15): 10954–10961. DOI: 10.1074/jbc.275.15.10954.
13. Vanin A.F., Mokh V.P., Serezhenkov V.A., Chazov E.I. Vasorelaxing activity of stable powder preparations of dinitrosyl iron complexes with cysteine or glutathione. *Nitric Oxide*. 2007; 16 (3): 322–330. DOI: 10.1016/j.niox.2006.12.003.
14. Fratacci M.D., Frostell C.G., Chen T.Y. et al. Inhaled nitric oxide. *Anesthesiology*. 1991; 75 (6): 990–999. DOI: 10.1097/00000542-199112000-00011.
15. Semigran M.J., Cockrill B.A., Kacmarek R. et al. Hemodynamic effect of inhaled nitric oxide in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24 (4): 982–988. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90859-1.
16. Ванин А.Ф., Пекшев А.В., Вагапов А.Б. и др. Газообразный оксид азота и динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами как предполагаемые лекарственные средства, способные купировать COVID-19. *Биофизика*. 2021; 66: 183–194. DOI: 10.31857/S0006302921010208.
17. Melia T.P. Decomposition of nitric oxide at elevated pressure. *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1965; 27 (1): 95–98.
18. Shekhter A.B., Pekshev A.V., Vagapov A.B. et al. Dose-dependent effect of plasma-chemical NO-containing gas flow on wound healing: an experimental study. *Clinical Plasma Med.* 2020; 19–20 (12): 100101. DOI: 10.1016/j.cpm.2020.100101.
19. Буранов С.Н., Буянов А.Б., Воеводин С.В. и др. Аппарат для ингаляционной NO терапии. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2016; 3 (3): 225–226.
20. Vedernikov Y.P., Mordvintcev P.I., Malenkova I.V., Vanin A.F. Similarity between the vasorelaxing activity of dinitrosyl iron cysteine complexes and endothelium-derived relaxing factor. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 211 (3): 313–317. DOI: 10.1016/0014-2999(92)90386-i.

21. Buchachenko A. L., Berdinsky V. L. Spin catalysis of chemical reactions. *J. Phys. Chem.* 1996; 100 (47): 18292–18303. DOI: 10.1021/jp961008r.
22. Vitturi D.A., Minarietta L., Salvatore S.R. et al. Convergence of biological nitration and nitrosation via symmetrical nitrous anhydride. *Nat. Chem. Biol.* 2015; 11 (7): 504–512. DOI: 10.1038/nchembio.1814.
23. Wink D.A., Darbyshire J.F., Nims R.W. et al. Reaction of the bio-regulatory agent nitric oxide in oxygenated aqueous media: Determination of the kinetics for oxidation and nitrosation by intermediates generated in the NO/O₂ reaction. *Chem. Res. Toxicol.* 1993; 6 (1): 23–27. DOI: 10.1021/tx00031a003.
24. Titov V.Yu. The enzymatic technologies open new possibilities for studying nitric oxide metabolism in living systems. *Current Enzyme Inhibition.* 2011; 7 (1): 56–70. DOI: 10.2174/157340811795713774.
25. Ванин А.Ф., Абрамов А.А., Вагапов А.Б. и др. Почему дыхание газообразного оксида азота не влияет на системное артериальное давление у человека и животных? *Биофизика.* 2023; 68 (6): 1259–1264. DOI: 10.31857/S0006302923060170.
26. Vanin A.F., Tronov V.A., Borodulin R.R. Nitrosonium cation as a cytotoxic component of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands (based on the experimental work on MCF-7 hyman breast cancer cell culture). *Cell Biochem. Biophys.* 2021; 79 (1): 93–102. DOI: 10.1007/s12013-020-00962-x.
27. Шиповалов А.В., Ванин А.Ф., Пьянков О.В. и др. Противовирусная активность катионов нитрозония в отношении SARS-CoV-2 на модели сирийского хомячка. *Биофизика.* 2022; 67 (5): 969–981. DOI: 10.31857/S0006302922050167.
28. Печенкин Е.В., Коврижкин А.В., Пекшев А.В. и др. Высокодозовая ингаляция газообразного оксида азота в лечении COVID-19. *Биофизика.* 2022; 67 (6): 1251–1261. DOI: 10.31857/S0006302922060230.
29. Ванин А.Ф., Пекшев А.В., Печенкин Е.В. и др. Терапевтическое действие высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота на пост-ковидный синдром, диабет и ВИЧ инфекцию. *Биофизика.* 2023; 68 (1): 142–149. DOI: 10.31857/S0006302923010167.
30. Vanin A.F., Sanina N.A., Serezhenkov V.A. et al. Dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands: spatial and electronic structures. *Nitric Oxide.* 2007; 16 (1): 82–93. DOI: 10.1016/j.niox.2006.07.005.
31. Vanin A.F., Burbaev D.Sh. Electronic and spatial structures of water-soluble dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands underlying their activity to act as nitric oxide and nitrosonium ion donors. *J. Biophys.* 2011; 2011: 878236. DOI: 10.1155/2011/878236.
32. Lu T.T., Wang Y.M., Hung C.H. et al. Bioinorganic chemistry of the natural [Fe (NO)₂] motif: evolution of a functional model for NO-related biomedical application and revolutionary development of a translational model. *Inorg. Chem.* 2018; 57 (20): 12425–12443. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01818.
33. Lehnert N., Kim E., Dong H.T. et al. The biologically relevant coordination of iron and nitric oxide: electronic structure and reactivity. *Chem. Rev.* 2021; 121 (24): 14682–14905. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00253.
34. Ascenzi P., di Mesi A., Sciore A.C., Clementi E. Peroxynitrite – an ugly biofactor? *Biofactors.* 2010; 36 (4): 264–273. DOI: 10.1002/biof.103.
35. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: redox pathways in molecular medicine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 115 (23): 5839–5848. DOI: 10.1073/pnas.1804932115.
36. Kleschyov A.L., Strand S., Schmitt S. et al. Dinitrosyl-iron triggers apoptosis in Jurkat cells despite overexpression of Bcl-2. *Free Rad. Biol. Med.* 2006; 40 (8): 1340–1348. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.001.
37. Ванин А.Ф., Телегина Д.И., Микоян В.Д. и др. Цитостатическое действие динитрозильных комплексов железа с глутатионом на клетки Escherichia coli определяется катионами нитрозония, высвобождающимися из этих комплексов. *Биофизика.* 2022; 67 (5): 938–946. DOI: 10.31857/S0006302922050106.
38. Шамова Е.Б., Бичан О.Д., Дрозд Е.С. и др. Регуляция функциональных и механических свойств тромбоцитов и эритроцитов донорами оксида азота. *Биофизика.* 2011; 56 (2): 265–271. DOI: 10.1134/S0006350911020278.
39. Ding H., Demple B. Direct nitric oxide signal transduction via nitrosylation of iron-sulfur centers in the SoxR transcription activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97 (10): 5146–5150. DOI: 10.1073/pnas.97.10.5146.
40. Васильева С.В., Ступакова М.В., Лобышева И.И. и др. Активация SoxRS-регулона в Escherichia coli оксидом азота и его физиологическими донорами. *Биохимия.* 2011; 66 (9): 1209–1214. DOI: 10.1023/a:1012317508971.
41. Crack J.C., Smith J., Stapleton M.R. et al. Mechanistic insight into the nitrosylation of the [4Fe-4S] cluster in WhiB-like proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 2011; 133 (4): 1112–1121. DOI: 10.1021/ja109581t.
42. Lo F.C., Lee J.F., Liaw W.F. et al. The metal core in the recombinant Escherichia coli transcriptional factor SoxR. *Chemistry.* 2012; 18 (9): 2565–2577. DOI: 10.1002/chem.201100838.
43. Lepka K., Volbracht K., Bill E. et al. Iron-sulfur glutaredoxin 2 protects oligodendrocytes against damage induced by nitric oxide release from activated microglia. *Glia.* 2017; 65 (9): 1521–1534. DOI: 10.1002/glia.23178.
44. Remizova M.I., Kochetygov N.I., Kerbut K.A. et al. Effect of dinitrosyl iron complexes with glutathione on hemorrhagic shock followed by saline treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 662 (1-3): 40–46. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.04.046.
45. Shumaev K.B., Gubkin A.A., Serezhenkov V.A. et al. Interaction of reactive oxygen and nitrogen species with albumin- and methemoglobin-bound dinitrosyl-iron complexes. *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2008; 18 (1): 37–46. DOI: 10.1016/j.niox.2007.09.085.
46. Voevodskaya N.V., Serezhenkov V.A., Cooper C.E. et al. Exogenous ferrous iron is required for the nitric oxide-catalyzed destruction of the iron-sulphur centre in adrenodoxin. *Biochem. J.* 2002; 368 (Pt 2): 633–639. DOI: 10.1042/bj20020788.
47. Graziano M., Lamattina L. Nitric oxide and iron in plants: an emerging and converging story. *Trends Plant Sci.* 2005; 10 (1): 4–8. DOI: 10.1016/j.tplants.2004.12.004.
48. Richardson D.R., Lok H.C. The nitric oxide-iron interplay in mammalian cells: transport and storage of dinitrosyl iron complexes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1780 (4): 638–651. DOI: 10.1016/j.bbagen.2007.12.009.
49. Chang S.H., Hsiao H.J., Chen Y.H. et al. Conjugation of bone grafts with NO-delivery dinitrosyl iron complexes promotes synergistic osteogenesis and angiogenesis in rat calvaria bone defects. *J. Material. Chem.* 2003; 11 (33): 8007–8019. DOI: 10.1039/d3tb00587a.
50. Chuang W.H., Chou Y.T., Chen Y.T. et al. Neuroprotective effect of NO-delivery dinitrosyl iron complexes (DNICs) on pathology in the Alzheimer's disease cell model. *ACS Chem. Neurosci.* 2023; 14 (16): 2922–2934. DOI: 10.1021/acscchemneuro.3c00348.
51. Писаренко О.И., Серебрякова Л.И., Цкитишвили О.В. и др. Кардиопротекторная эффективность динитрозильного комплекса железа с L-цистеином у крыс in vivo. *Известия РАН. Серия Биологическая.* 2008; (1): 110–114. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9594248>
52. Keese M.A., Böse M., Mülsch A. et al. Dinitrosyl-dithiol-iron complexes, nitric oxide (NO) carrier in vivo, as potent inhibitors of human glutathione reductase and glutathione-S-transferase. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 54 (12): 1307–1313. DOI: 10.1016/s0006-2952(97)00348-1.
53. Mingos D.M.P. Historical introduction to nitrosyl complexes. *Struct. Bonding.* 2014; 153: 1–44. DOI: 10.1007/430_2013_116.

Поступила: 28.03.24

Принята к печати: 24.04.24

References

1. Vanin A.F. [Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands: Physical chemistry, biology, medicine]. Moscow, Izhevsk: Institut komp'yuternykh issledovaniy; 2015 (in Russian).
2. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes as a “working form” of nitric oxide in living organisms. Cambridge: Cambridge Scholar Publishing; 2019.
3. Vanin A.F. [Positive (regulatory) and negative (cytotoxic) action of dinitrosyl iron complexes on living organisms]. *Biokhimiya.* 2022; 87 (11): 1739–1760. DOI: 10.31857/S0320972522110173 (in Russian).
4. Chazov E.I., Rodnenkov O.V., Zorin A.V. et al. Hypotensive effect of Oxacom® containing a dinitrosyl iron complex with glutathione: animal studies and clinical trials on healthy volunteers. *Nitric Oxide.* 2012; 26 (3): 147–157. DOI: 10.1016/j.niox.2012.01.008.
5. Galagan M.E., Oranovskaya E.V., Mordvintsev P.I. et al. [Hypotensive effect of dinitrosyl iron complexes in experiments on waking animals]. *Byulleten' Vsesoyuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR.* 1988; 11 (2): 73–79 (in Russian).

6. Mordvintsev P.I., Rudneva V.G., Vanin A.F. et al. [The inhibiting effect of dinitrosyl iron complexes with low molecular weight ligands on platelet aggregation]. *Biokhimiya*. 1986; 51 (11): 1861–1857. Available at: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/1986/51-11-1851/> (in Russian).
7. Andreev-Andriyevsky A.A., Mikoyan V.D., Serezhenkov V.A., Vanin A.F. Penile-erectile activity of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands. *Nitric Oxide*. 2011; 24 (4): 217–223. DOI: 10.1016/j.niox.2011.04.008.
8. Wiegant F.A.C., Malyshev I.Y., Kleschyov A.L. et al. Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as inducer of heat shock protein synthesis in H35 hepatoma cells. *FEBS Lett.* 1999; 455 (1-2): 179–182. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)00806-6.
9. Lee T.Y., Lu H.H., Cheng H.T. et al. Delivery of nitric oxide with pH-responsive nanocarrier for the treatment of renal fibrosis. *J. Control. Release*. 2023; 354: 417–429. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.059.
10. Igrunkova A., Fayzullin A., Serejenkova N. et al. Beneficial effect of dinitrosyl iron complexes on wound healing compared to commercial nitric oxide plasma generator. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (5): 4439. DOI: 10.3390/ijms24054439.
11. Wu C.R., Huang Y.D., Hong Y.H. et al. Endogenous conjugation of biomimetic dinitrosyl iron complex with protein vehicles for oral delivery of nitric oxide to brain and activation of hippocampal neurogenesis. *JACS Au*. 2021; 1 (7): 998–1013. DOI: 10.1021/jacsau.1c00160.
12. Kim Y.M., Chung H.T., Symmons R.L., Billiar T.R. Cellular non-heme iron content is a determinant of nitric oxide-mediated apoptosis, necrosis, and caspase inhibition. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (15): 10954–10961. DOI: 10.1074/jbc.275.15.10954.
13. Vanin A.F., Mokh V.P., Serezhenkov V.A., Chazov E.I. Vasorelaxing activity of stable powder preparations of dinitrosyl iron complexes with cysteine or glutathione. *Nitric Oxide*. 2007; 16 (3): 322–330. DOI: 10.1016/j.niox.2006.12.003.
14. Fratacci M.D., Frostell C.G., Chen T.Y. et al. Inhaled nitric oxide. *Anesthesiology*. 1991; 75 (6): 990–999. DOI: 10.1097/00000542-199112000-00011.
15. Semigran M.J., Cockrill B.A., Kacmarek R. et al. Hemodynamic effect of inhaled nitric oxide in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24 (4): 982–988. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90859-1.
16. Vanin A.F., Pekshev A.V., Vagapov A.B. [Gaseous nitrogen oxide and dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as potential medicines that can relieve COVID-19]. *Biofizika*. 2021; 66: 183–194. DOI: 10.31857/S0006302921010208 (in Russian).
17. Melia T.P. Decomposition of nitric oxide at elevated pressure. *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1965; 27 (1): 95–98.
18. Shekhter A.B., Pekshev A.V., Vagapov A.B. et al. Dose-dependent effect of plasma-chemical NO-containing gas flow on wound healing: an experimental study. *Clinical Plasma Med.* 2020; 19–20 (12): 100101. DOI: 10.1016/j.cpme.2020.100101.
19. Buranov S.N., Buyanov A.B., Voevodin S.V. et al. [Device for inhaled NO therapy]. *Bioradikal i antioksidanty*. 2016; 3 (3): 225–226 (in Russian).
20. Vedernikov Y.P., Mordvintcev P.I., Malenkova I.V., Vanin A.F. Similarity between the vasorelaxing activity of dinitrosyl iron cysteine complexes and endothelium-derived relaxing factor. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 211 (3): 313–317. DOI: 10.1016/0014-2999(92)90386-i.
21. Buchachenko A. L., Berdinsky V. L. Spin catalysis of chemical reactions. *J. Phys. Chem.* 1996; 100 (47): 18292–18303. DOI: 10.1021/jp961008r.
22. Vitturi D.A., Minarietta L., Salvatore S.R. et al. Convergence of biological nitration and nitrosation via symmetrical nitrous anhydride. *Nat. Chem. Biol.* 2015; 11 (7): 504–512. DOI: 10.1038/nchembio.1814.
23. Wink D.A., Darbyshire J.F., Nims R.W. et al. Reaction of the bioregulatory agent nitric oxide in oxygenated aqueous media: Determination of the kinetics for oxidation and nitrosation by intermediates generated in the NO/O₂ reaction. *Chem. Res. Toxicol.* 1993; 6 (1): 23–27. DOI: 10.1021/tx00031a003.
24. Titov V.Yu. The enzymatic technologies open new possibilities for studying nitric oxide metabolism in living systems. *Current Enzyme Inhibition*. 2011; 7 (1): 56–70. DOI: 10.2174/157340811795713774.
25. Vanin A.F., Abramov A.A., Vagapov A.B. et al. [Why gaseous nitric oxide inhalation does not influence on systemic arterial pressure in human and animal organisms?]. *Biofizika*. 2023; 68 (6): 1259–1264. DOI: 10.31857/S0006302923060170 (in Russian).
26. Vanin A.F., Tronov V.A., Borodulin R.R. Nitrosonium cation as a cytotoxic component of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands (based on the experimental work on MCF-7 human breast cancer cell culture). *Cell Biochem. Biophys.* 2021; 79 (1): 93–102. DOI: 10.1007/s12013-020-00962-x.
27. Shipovalov A.V., Vanin A.F., P'yankov O.V. et al. [Antiviral activity of nitrosonium cations against SARS-CoV-2 on a Syrian hamster model]. *Biofizika*. 2022; 67 (5): 969–981. DOI: 10.31857/S0006302922050167 (in Russian).
28. Pechenkin E.V., Kovrizhkin A.V., Pekshev A.V. et al. [High dose Inhalation with gaseous nitric oxide flow in COVID-19 treatment]. *Biofizika*. 2022; 67 (6): 1251–1261. DOI: 10.31857/S0006302922060230 (in Russian).
29. Vanin A.F., Pekshev A.V., Pechenkin E.V. et al. [Therapeutic effects of high-dose Inhaled nitric oxide gas against post-COVID syndrome, diabetes or AIDS]. *Biofizika*. 2023; 68 (1): 142–149. DOI: 10.31857/S0006302923010167 (in Russian).
30. Vanin A.F., Sanina N.A., Serezhenkov V.A. et al. Dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands: spatial and electronic structures. *Nitric Oxide*. 2007; 16 (1): 82–93. DOI: 10.1016/j.niox.2006.07.005.
31. Vanin A.F., Burbaev D.Sh. Electronic and spatial structures of water-soluble dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands underlying their activity to act as nitric oxide and nitrosonium ion donors. *J. Biophys.* 2011; 2011: 878236. DOI: 10.1155/2011/878236.
32. Lu T.T., Wang Y.M., Hung C.H. et al. Bioinorganic chemistry of the natural [Fe (NO)₄] motif: evolution of a functional model for NO-related biomedical application and revolutionary development of a translational model. *Inorg. Chem.* 2018; 57 (20): 12425–12443. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01818.
33. Lehner N., Kim E., Dong H.T. et al. The biologically relevant coordination of iron and nitric oxide: electronic structure and reactivity. *Chem Rev.* 2021; 121 (24): 14682–14905. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00253.
34. Ascenzi P., di Mesi A., Sciore A.C., Clementi E. Peroxynitrite – an ugly biofactor? *Biofactors*. 2010; 36 (4): 264–273. DOI: 10.1002/biof.103.
35. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: redox pathways in molecular medicine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115 (23): 5839–5848. DOI: 10.1073/pnas.1804932115.
36. Kleschyov A.L., Strand S., Schmitt S. et al. Dinitrosyl-iron triggers apoptosis in Jurkat cells despite overexpression of Bcl-2. *Free Rad. Biol. Med.* 2006; 40 (8): 1340–1348. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.001.
37. Vanin A.F., Telegina D.I., Mikoyan V.D. et al. [Cytostatic effect of dinitrosyl iron complexes with glutathione on Escherichia coli cells Is related to nitrosonium cations released from these complexes]. *Biofizika*. 2022; 67 (5): 938–946. DOI: 10.31857/S0006302922050106 (in Russian).
38. Shamova E.B., Bichan O.D., Drozd E.S. et al. [Regulation of the functional and mechanical properties of platelet and red blood cells by nitric oxide donors]. *Biofizika*. 2011; 56 (2): 265–271. DOI: 10.1134/S0006350911020278 (in Russian).
39. Ding H., Demple B. Direct nitric oxide signal transduction via nitrosylation of iron-sulfur centers in the SoxR transcription activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97 (10): 5146–5150. DOI: 10.1073/pnas.97.10.5146.
40. Vasil'eva S.V., Stupakova M.V., Lobysheva I.I. et al. [Activation of the *Escherichia coli* SoxRS-regulon by nitric oxide and its physiological donors]. *Biokhimiya*. 2011; 66 (9): 1209–1214. DOI: 10.1023/a:1012317508971 (in Russian).
41. Crack J.C., Smith J., Stapleton M.R. et al. Mechanistic insight into the nitrosylation of the [4Fe-4S] cluster in WhiB-like proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 2011; 133 (4): 1112–1121. DOI: 10.1021/ja109581t.
42. Lo F.C., Lee J.F., Liaw W.F. et al. The metal core in the recombinant *Escherichia coli* transcriptional factor SoxR. *Chemistry*. 2012; 18 (9): 2565–2577. DOI: 10.1002/chem.201100838.
43. Lepka K., Volbracht K., Bill E. et al. Iron-sulfur glutaredoxin 2 protects oligodendrocytes against damage induced by nitric oxide release from activated microglia. *Glia*. 2017; 65 (9): 1521–1534. DOI: 10.1002/glia.23178.
44. Remizova M.I., Kochetygov N.I., Kerbut K.A. et al. Effect of dinitrosyl iron complexes with glutathione on hemorrhagic shock followed

- by saline treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 662 (1-3): 40–46. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.04.046.
45. Shumae K.B., Gubkin A.A., Serezhenkov V.A. et al. Interaction of reactive oxygen and nitrogen species with albumin- and methemoglobin-bound dinitrosyl-iron complexes. *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2008; 18 (1): 37–46. DOI: 10.1016/j.niox.2007.09.085.
 46. Voevodskaya N.V., Serezhenkov V.A., Cooper C.E. et al. Exogenous ferrous iron is required for the nitric oxide-catalyzed destruction of the iron-sulphur centre in adrenodoxin. *Biochem. J.* 2002; 368 (Pt 2): 633–639. DOI: 10.1042/bj20020788.
 47. Graziano M., Lamattina L. Nitric oxide and iron in plants: an emerging and converging story. *Trends Plant Sci.* 2005; 10 (1): 4–8. DOI: 10.1016/j.tplants.2004.12.004.
 48. Richardson D.R., Lok H.C. The nitric oxide-iron interplay in mammalian cells: transport and storage of dinitrosyl iron complexes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1780 (4): 638–651. DOI: 10.1016/j.bbagen.2007.12.009.
 49. Chang S.H., Hsiao H.J., Chen Y.H. et al. Conjugation of bone grafts with NO-delivery dinitrosyl iron complexes promotes synergistic osteogenesis and angiogenesis in rat calvaria bone defects. *J. Material. Chem.* 2003; 11 (33): 8007–8019. DOI: 10.1039/d3tb00587a.
 50. Chuang W.H., Chou Y.T., Chen Y.T. et al. Neuroprotective effect of NO-delivery dinitrosyl iron complexes (DNICs) on pathology in the Alzheimer's disease cell model. *ACS Chem. Neurosci.* 2023; 14 (16): 2922–2934. DOI: 10.1021/acscchemneuro.3c00348.
 51. Pisarenko O. I., Serebryakova L.I., Tskitishvili Shch. V. et al. [Ardioprotective efficacy of dinitrosyl iron complex with l-cysteine in rats in VIVO]. *Izvestiya RAN. Seriya Biologicheskaya.* 2008; (1): 110–114. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9594248> (in Russian).
 52. Keese M.A., Böse M., Mülsch A. et al. Dinitrosyl-dithiol-iron complexes, nitric oxide (NO) carrier un vivo, as potent inhibitors of human glutathione reductase and glutathione-S-transferase. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 54 (12): 1307–1313. DOI: 10.1016/s0006-2952(97)00348-1.
 53. Mingos D.M.P. Historical introduction to nitrosyl complexes. *Struct. Bonding.* 2014; 153: 1–44. DOI: 10.1007/430_2013_116.

Received: March 28, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторе / Author Information

Ванин Анатолий Федорович – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией физической химии биополимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н.Семёнова» Российской академии наук; тел.: (495) 939-75-35; e-mail: vanin.dnic@gmail.com

Anatoliy F. Vanin, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Physical Chemistry of Biopolymers, N.N.Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (495) 939-71-65; e-mail: vanin.dnic@gmail.com

Оксид азота – молекула XXI века

А.Г. Чучалин

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

Резюме

В статье последовательно рассмотрены вопросы истории открытия биофизических свойств оксида азота (NO), приведены некоторые научные данные о метаболизме NO. Целью работы являлось рассмотрение NO как биологического маркера в диагностическом алгоритме и его применение в качестве терапевтического средства. Заключение. Накопленный на сегодняшний день опыт свидетельствует об эффективности NO в таких областях, как трансплантология, кардиология, эндокринология, андрология, спортивная медицина и др. Рассмотрен опыт применения NO у пациентов с постковидным синдромом и тромбоэмболией легочной артерии. Необходима организация мультицентровых исследований для более глубокой оценки эффективности терапии NO и выработка критериев для его дозировки и продолжительности лечебных мероприятий.

Ключевые слова: оксид азота (NO), респираторные заболевания, биомаркеры, терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© А.Г. Чучалин, 2024

Для цитирования: Чучалин А.Г. Оксид азота – молекула XXI века. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 326–333. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-326-333

Nitric oxide – a molecule of the 21st century

Alexander G. Chuchalin

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

Abstract

The article consistently examines the discovery of the biophysical properties of nitric oxide (NO) and provides some scientific data on the metabolism of NO. The aim was to consider NO as a biological marker in the diagnostic algorithm and its therapeutic use. Conclusion. The experience accumulated to date indicates the effectiveness of NO in such areas as transplantology, cardiology, endocrinology, andrology, sports medicine, etc. The experience of using NO in patients with post-COVID syndrome and pulmonary embolism is reviewed. It is necessary to organize multicenter studies to assess the effectiveness of NO therapy more deeply and develop criteria for selecting its dosage and duration of treatment.

Key words: nitric oxide (NO), respiratory diseases, biomarkers, therapy.

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

Funding. There was no sponsorship for the study.

© Chuchalin A.G., 2024

For citation: Chuchalin A.G. Nitric oxide – a molecule of the 21st century. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 326–333 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-326-333

Основной целью лекции явилось представление характеристик оксида азота (NO) как биологического маркера в диагностическом алгоритме в современной клинической практике и рассмотрение NO в качестве терапевтического средства. Также последовательно представлена история открытия биофизических свойств NO, некоторые научные данные по метаболизму NO. Форма лекции позволяет автору в свободной манере использовать фундаментальные данные в области химии, физики, фармакологии и клинической медицины.

История вопроса об изучении биофизических свойств NO связана с работами члена-корреспондента Академии наук СССР Л.А. Блюменфельда, который в начале 1950-х годов приступил к изучению роли азота в транспортировке кислорода гемической структу-

рой гемоглобина. В своих экспериментальных работах ученый использовал электронный парамагнитный резонанс, открытый Е.К. Завойским (1944). В лаборатории Л.А. Блюменфельда выполнен цикл работ, результатом которых явилось открытие NO. Молекулу NO удалось охарактеризовать с помощью электронного парамагнитного резонанса. Уникальные свойства NO в транспортировке гемоглобином кислорода связаны с неспаренным электроном.

В дальнейшем химические процессы связи двухвалентного железа гема с NO и образования динитрозильного комплекса железа с тиоловыми лигандами изучались аспирантом академика Л.А. Блюменфельда, а в настоящее время – известным профессором А.Ф. Ваниным. Эти принципиально новые научные данные позволили существенно изменить наши пред-

ставления о транспортировке кислорода в организме человека. А.Ф. Ванин схематически представил химическую связь NO с двухвалентным железом и тиоловые лиганды (рис. 1).

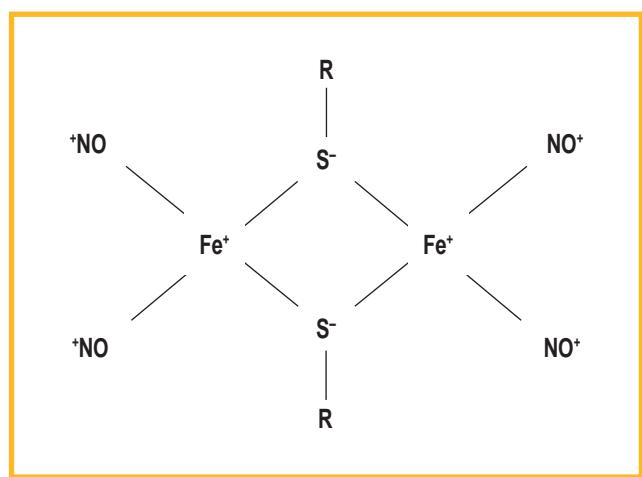


Рис. 1. Химическая связь оксида азота с двухвалентным железом и тиоловые лиганды

Figure 1. Chemical bonds between nitric oxide and ferrous iron with thiol ligand

Теория изучения NO в России будет неполной, если не упомянуть работы члена-корреспондента Российской академии наук В.Д. Селемира и его команды. Специалистами-физиками из Саровского физико-технического института – филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – впервые в мире разработан электрогенератор, при помощи которого из атмосферного воздуха выделяется чистая фракция NO, которая непосредственно через дыхательные пути доставляется в организм человека. Это физико-инженерное решение позволило полностью предотвратить развитие азотистого стресса, который развивается в ответ

на воздействие диоксида азота (NO_2) и пероксинитрита (OONO) повышенной концентрации.

Сегодня в России сформирована группа ученых, которые активно внедряют NO в клиническую практику. Среди лидеров, принимающих участие в этом процессе, следует упомянуть академиков и членов-корреспондентов Российской академии наук Г.Т. Сухих, Е.В. Шляхто, В.Д. Селемира, С.Д. Варфоломеева, а также профессоров А.Ф. Ванина, В.И. Козлова. Конечно, на этом история изучения роли NO в человеческом организме не заканчивается.

Приступая к обсуждению второго вопроса – основных биологических эффектов NO – следует сделать ссылку на те научные данные, которые подводят к пониманию NO как биологического диагностического маркера и лекарственного средства. Основные биологические эффекты NO представлены на рис. 2.

Среди представленных на рис. 2 биологических эффектов особое место занимает роль NO в регуляции сосудистого тонуса микроциркуляторного русла кровообращения и реологические свойства крови, проходящей через капилляры и венулы. Эта часть кровообращения может быть исследована с помощью современных методов капилляроскопии, т. е. лечебную дозу NO представляется возможным титровать. Помимо вазодилатирующего эффекта NO, вызывает интерес его влияние на эластические свойства эритроцитов, что имеет большое значение при транспортировке NO эритроцитами и тромбоцитами через микроциркуляторное русло кровообращения (рис. 3). Также в последнее время проводятся активные исследования роли NO в мужском здоровье. В США активно действует программа по мужскому здоровью, при этом мужчинам предлагаются ингаляции NO и диетические программы с повышенным содержанием нитратов – предшественников NO.

Идея Л.А. Блюменфельда и А.Ф. Ванина о роли NO в регуляции гипоксемии нашла подтверждение в исследованиях последнего времени. В газообмене человеческого организма патогенетическая роль принадлежит диссоциации кислорода в эритроциты в его



Рис. 2. Основные биологические эффекты оксида азота

Figure 2. The main biological effects of nitric oxide

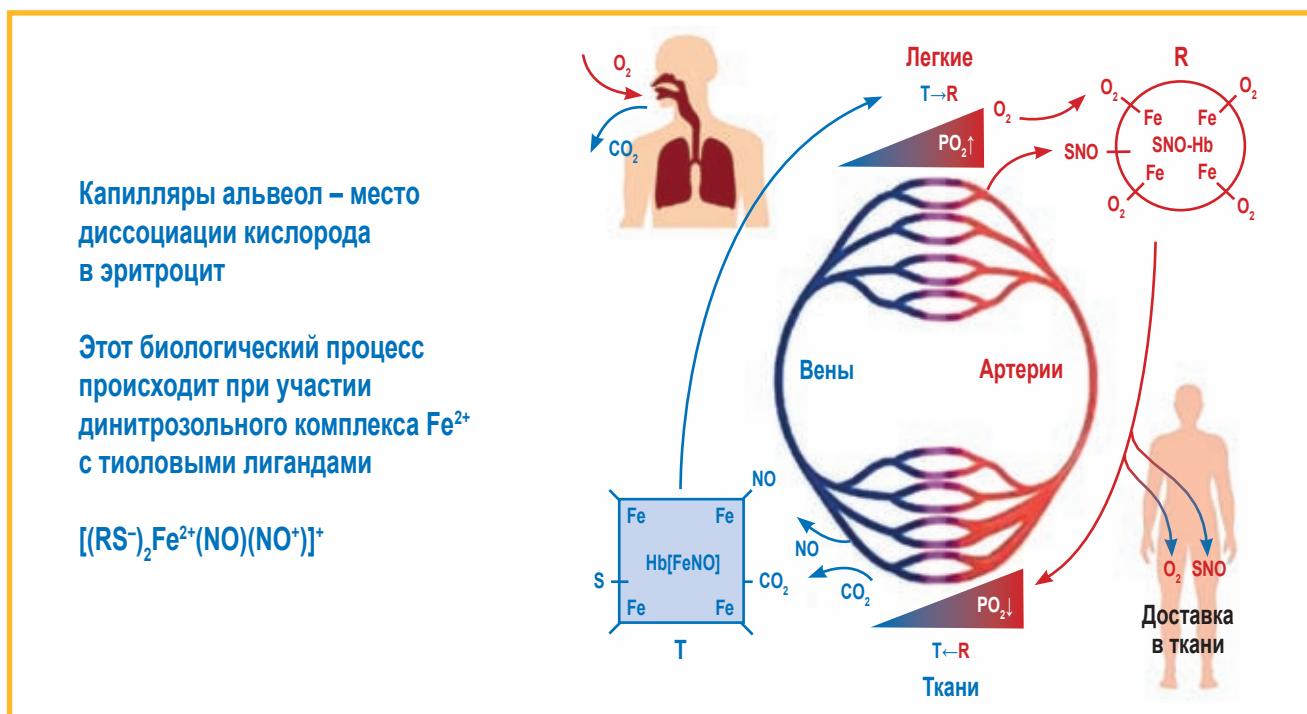


Рис. 3. Схема транспортировки оксида азота эритроцитами
Figure 3. Scheme of nitric oxide transport by erythrocytes

химическую структуру, что происходит в капиллярах альвеол; здесь же осуществляется элиминация двуокиси углерода. Роль NO сводится, с одной стороны, к регуляции процесса диссоциации кислорода, с другой – он вместе с двуокисью углерода оказывает влияние на биологический ритм дыхательного центра, как на его вентральные, так и дорзальные ядра. Эритроциты, которые включаются в легочное кро-

вообращение, содержат динитрозильный комплекс железа с тиоловыми лигандами (см. рис. 3). Таким образом, современные данные подтверждают гипотезу Л.А.Блюменфельда, обозначенную как «умный азот».

На сайте *Berkeley Life* опубликованы данные о синтезе NO в зависимости от возраста человека. На рис. 4 представлены данные о синтезе NO эндотелиальными клетками сосудов человеческого организма. Показано,

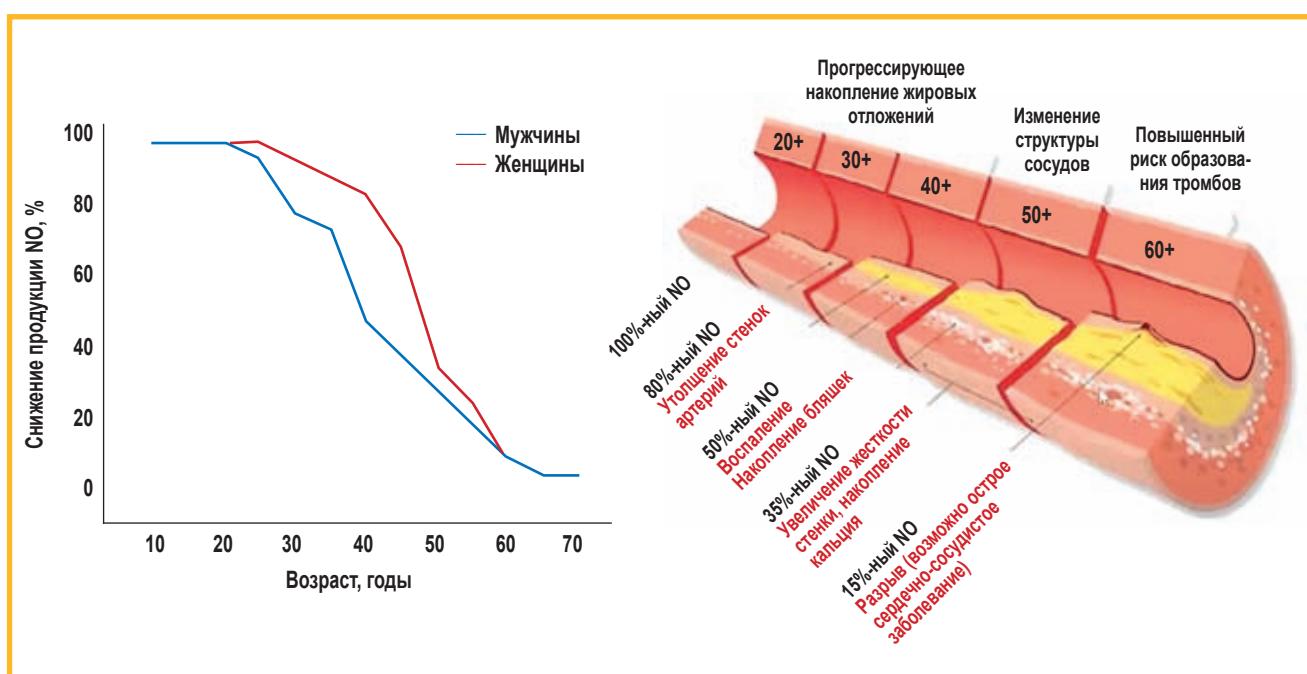


Рис. 4. Зависимость синтеза оксида азота эндотелиальными клетками сосудов человеческого организма от возраста
Figure 4. Dependence of nitric oxide synthesis by human vascular endothelial cells on the age

что после 60 лет происходит значительная редукция в функции эндотелиальной синтетазы, участвующей в синтезе NO.

Эта принципиально новая информация позволяет по-новому взглянуть на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний и связать развитие атеросклеротического процесса не только с эндотелиальной дисфункцией, но и указать на патогенетическую роль NO.

Одним из важных аспектов метаболической характеристики NO является чувствительность сосудов к эффекту вазодилатации NO. Так, у детей с признаками легочной гипертензии (ЛГ) наблюдается ответ на низкие дозы NO, тогда как у взрослых требуется кратное повышение дозы NO, особенно если они больны сахарным диабетом.

Существуют 2 пути метаболизма NO, при этом наиболее изученным является синтез NO с участием

синтетаз из аминокислоты (L-аргинин). Другой, менее изученный путь, представляет образование NO из нитратов (пищевой путь). На рис. 5 схематически представлены оба пути метаболизма NO.

Более подробно пищевой путь синтеза NO представлен на рис. 6. Из представленной схемы метаболизма NO особое внимание обращает на себя роль желудочно-кишечного тракта в синтезе нитратов, их трансформации в нитриты и в конечном счете – в NO.

Синтез NO в равной степени обеспечивает каждый из путей метаболизма, однако наиболее активно изучается пищевой путь; для его оценки используются показатели нитратов. При сниженной концентрации нитратов рекомендуется употреблять в пищу определенные овощи, при помощи которых возможно восстановить наметившийся дисбаланс в метаболизме

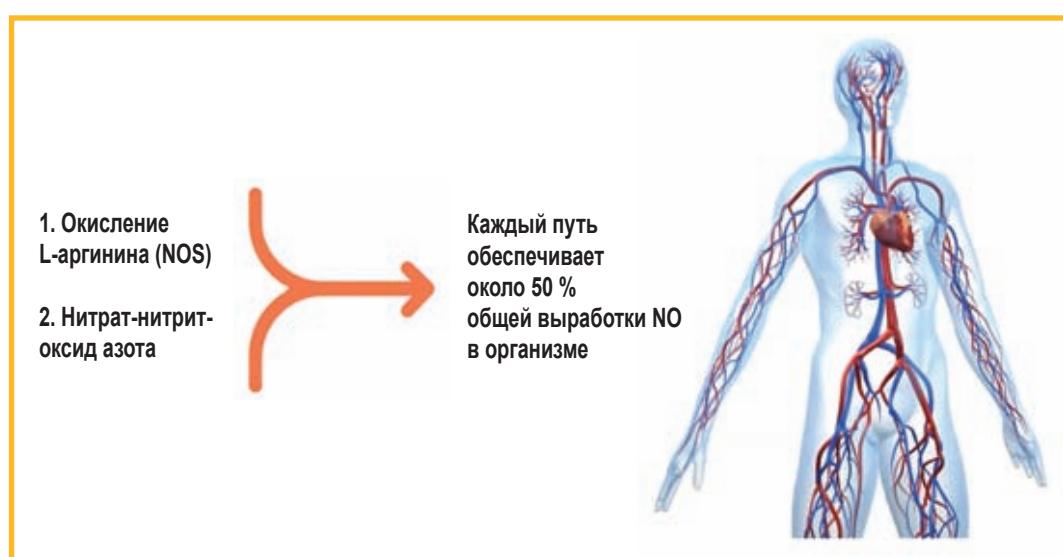


Рис. 5. Пути метаболизма оксида азота
Примечание: NOS – синтаза оксида азота.
Figure 5. Nitric oxide metabolic pathways

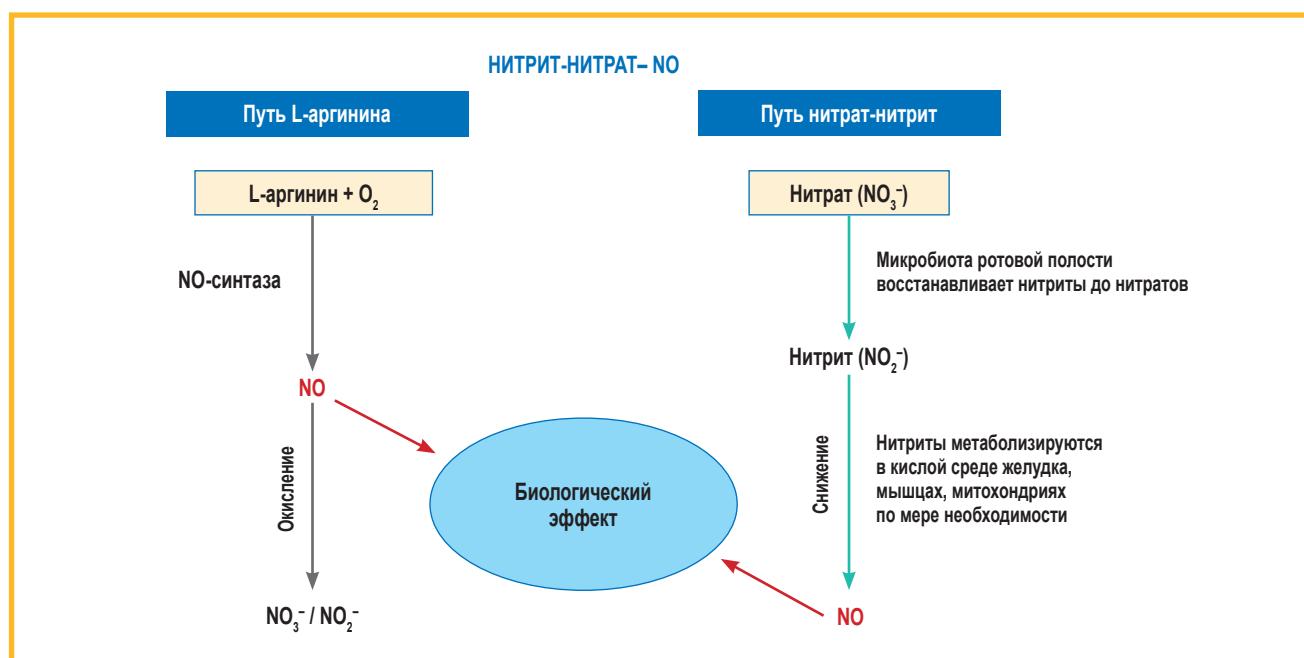


Рис. 6. «Пищевой путь» синтеза оксида азота
Figure 6. “Food pathway” of nitric oxide synthesis

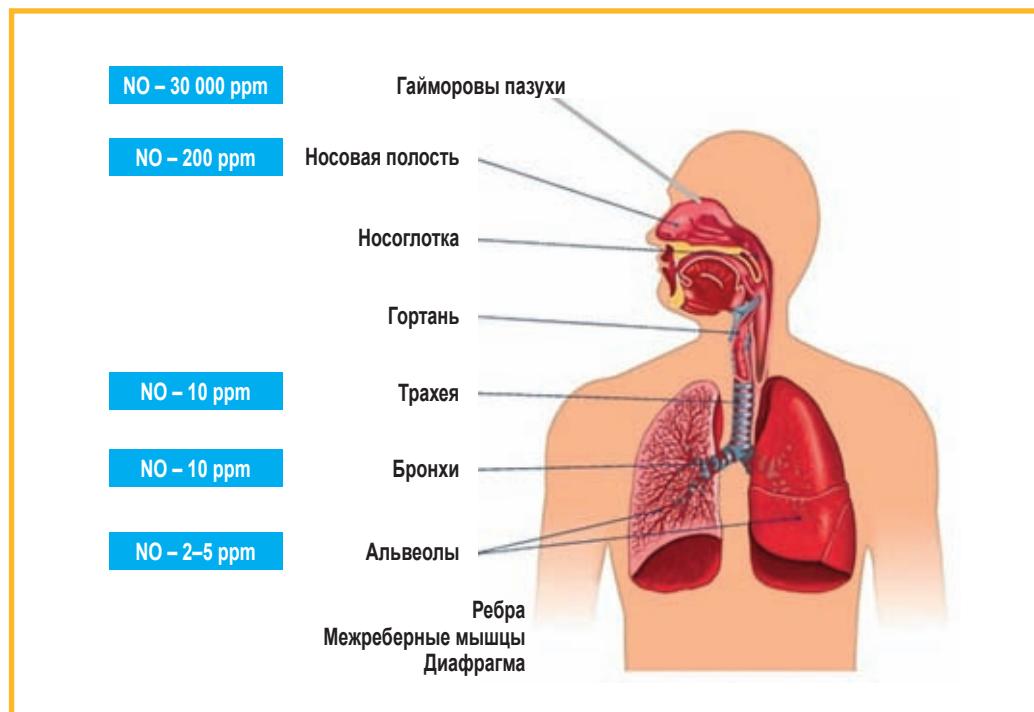


Рис. 7. Распределение оксида азота в респираторной системе

Figure 7. Distribution of nitric oxide in the respiratory system

NO. При этом следует подчеркнуть, что каждый орган у человека имеет свой уровень обмена NO.

На рис. 7 представлена характеристика концентраций NO в дыхательной системе.

Наибольшая концентрация NO фиксируется в гайморовых пазухах, достигая 32 000 ppb, в то время как на поверхности альвеол концентрация NO составляет только 2–5 ppb. Естественно, возникает вопрос о роли NO в регуляции физиологических, иммунологических функций дыхательной системы. Верхний отдел респираторной системы играет важную роль в формировании механизмов защиты. Поступающий в дыхательные пути воздух очищается от поллютантов, происходит адгезия микробов, вирусов, грибов с последующей их элиминацией. В связи с этим следует подчеркнуть роль NO в регуляции микроциркуля-

ции слизистой оболочки респираторного тракта, что необходимо для формирования механизмов защиты дыхательных путей.

Полученные сведения составили основу исследования NO как диагностического маркера при таких заболеваниях, как бронхиальная астма (БА), аспергиллез дыхательных путей, идиопатическая форма ЛГ, первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера) и др.

Далее приводятся данные об NO как биологическом (диагностическом) маркере при диагностике целого ряда заболеваний. На рис. 8 суммированы болезни, при диагностике которых ориентируются на такой маркер, как NO.

Все заболевания, при которых установлена патогенетическая роль NO, делятся принципиально на

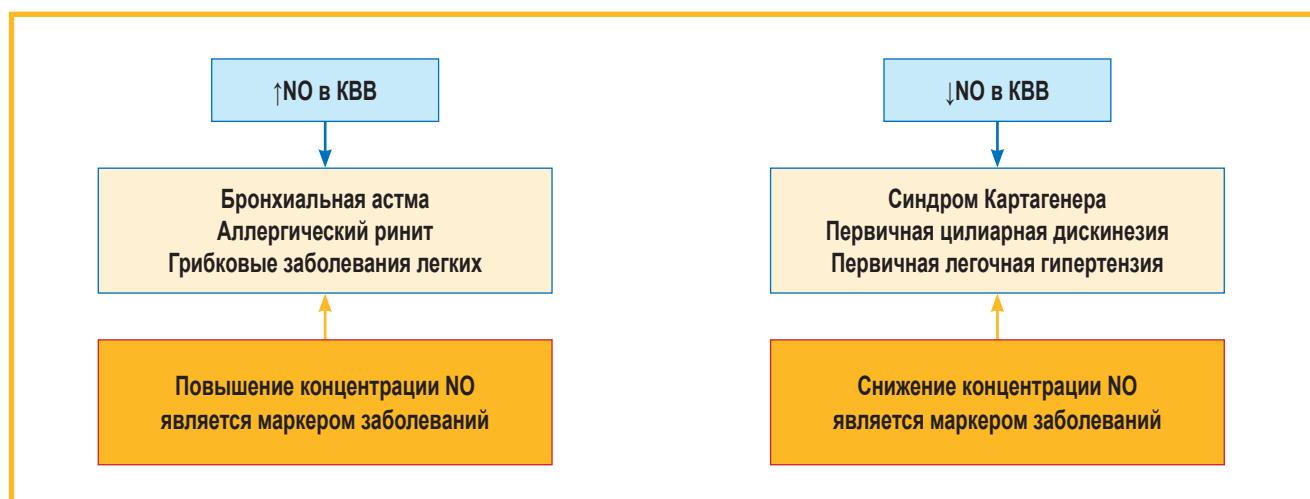


Рис. 8. Оксид азота как биомаркер в диагностике заболеваний респираторной системы
Примечание: КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха.

Figure 8. Nitric oxide as a biomarker in the diagnosis of respiratory system diseases

2 группы – с повышенным и пониженным содержанием маркера NO.

К 1-й группе относятся БА и грибковые заболевания респираторной системы, при этом повышение уровня NO при БА рассматривается как высокочувствительный и специфический тест. Н.А. Вознесенским (2000) проведены исследования NO при различных формах и стадиях заболевания (рис. 9).

Концентрация NO в конденсате выдыхаемого воздуха повышается при нативных формах заболевания. При терапии стероидными гормональными препаратами происходит значительная редукция содержания NO. Данный фактор сыграл большую роль в развитии современного научного направления «брозомика». NO не повышался при других легочных заболеваниях таких, как хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз. Таким образом, в современной клинической практике измерение NO играет важную роль в диагностике, особенно ранних форм БА. В последние годы появились публикации о диагностической роли NO при аспергиллезе и некоторых других микотических заболеваниях органов дыхания.

В клинической практике разработан тест, предназначенный для определения микроциркуляции крови в капиллярах, артериолах и венулах и ее ответа на ингаляцию NO. Этот диагностический тест позволяет установить не только реакцию микроциркуляции на гемодинамический эффект NO, но и персонализировать его лечебную дозу. Особую категорию пациентов, которые нуждаются в высоких, порой мегадозах NO, составляют больные сахарным диабетом. Эти данные коррелируют с выраженной эндотелиальной дисфункцией у больных сахарным диабетом. Дети более чувствительны к низким дозам NO, о чем сви-

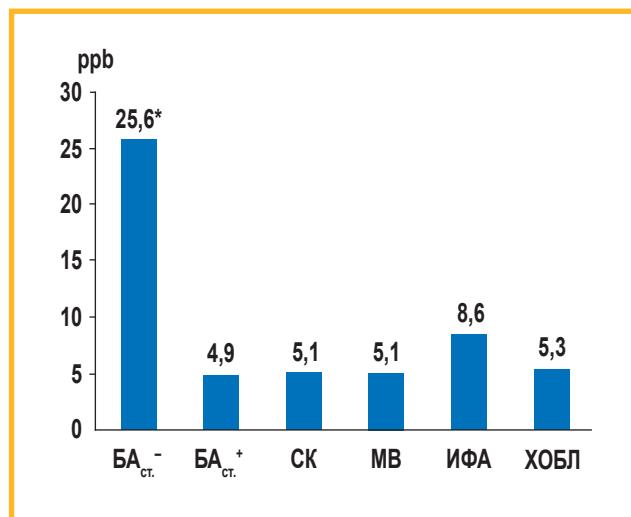


Рис. 9. Уровень оксида азота, выдыхаемого при различных легочных заболеваниях

Примечание: БА_{ст.} – стероид-независимая бронхиальная астма; БА_{ст.} + – стероид-зависимая бронхиальная астма; СК – синдром Карташевера; МВ – муковисцидоз; ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – достоверно отличается от контроля.

Figure 9. Level of nitric oxide exhaled in pulmonary diseases
Note: * – significantly different from the control.



Подбор дозы ингаляционного NO

- Ингаляции NO в дозах 20, 40, 60, 70, 80 ppm через носовые катетеры в течение как минимум 15 мин
- При снижении среднего ДЛА > 20 % больные оценивались как ответившие на вазодилатирующую терапию
- Точное титрование дозы NO проводилось регулированием вручную
- Для контроля безопасности терапии NO проводилось постоянное мониторирование NO₂ ($\leq 0,5$ ppm)

Рис. 10. Подбор дозы ингаляционного оксида азота.
Примечание: ДЛА – давление в легочной артерии.

Figure 10. Dose selection of inhaled nitric oxide

детельствуют наблюдения за детьми с ЛГ. Необходимо подчеркнуть, что при диагностике ЛГ используется тест на реактивность сосудов малого круга кровообращения, которая оценивается после ингаляции NO. В клинических условиях разработан диагностический тест по титрованию дозы NO (рис. 10).

Таким образом, диагностический тест с применением NO может быть проведен при оценке микроциркуляции крови или мониторинге давления в легочной артерии.

Особый интерес прикован к лечебным эффектам NO. Сегодня трудно назвать ту область медицины, в которой не было бы попыток применения NO с лечебной целью. Области медицины, в которых NO изучается особенно интенсивно, представлены на рис. 11.

Согласно накопленному клиническому опыту показано, что многие лечебные эффекты NO связаны с его способностью улучшать циркуляцию крови в русле микрососудов, что, в свою очередь, способствует диффузии кислорода в ишемизированную ткань. Подобный клинический опыт накоплен также в области лечения пациентов с постковидным синдромом (ПКС) и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). У больных с наиболее характерным клиническим симптомом является одышка, возникающая при минимальной физической нагрузке. Одышка при ПКС часто развивается также на фоне целого ряда неврологических и психических проблем (снижение памяти, депрессия, быстрая утомляемость и другие проявления). Терапия NO оказывает быстрый эффект в купировании как неврологических, так и пульмоно-логических проявлений ПКС.

На рис. 12 представлены данные об изменении параметров микроциркуляции под воздействием ингаляций NO и молекулярного водорода, а также изменения объемной и линейной скорости движения крови в венулах и артериолах.

Более консервативной является природа сладжей. Изменения со стороны реологических свойств кро-



Рис. 11. Роль оксида азота при терапии различных патологий
Примечание: СД – сахарный диабет; АД – артериальное давление.

Figure 11. The role of nitric oxide in the treatment of various medical conditions

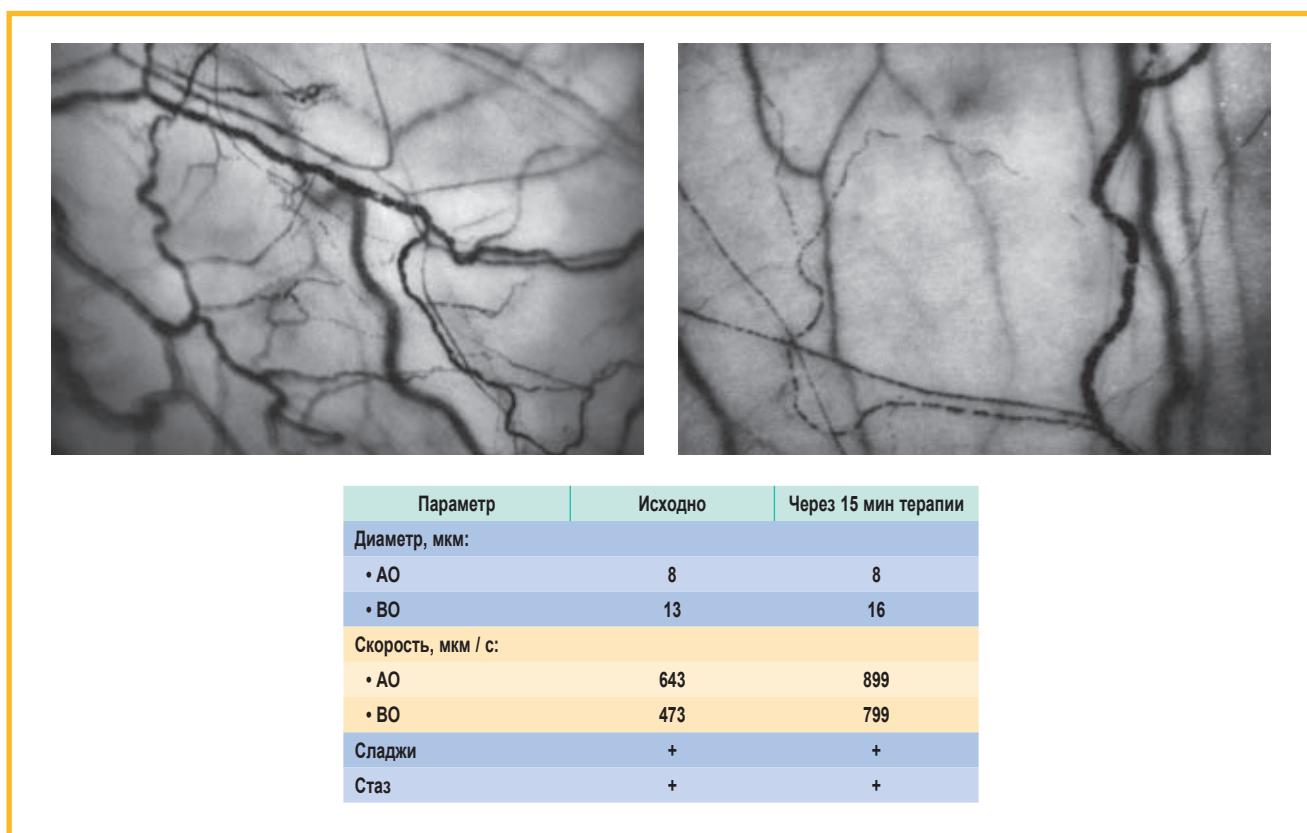


Рис. 12. Динамика показателей капилляроскопии на фоне терапии оксидом азота и молекулярным водородом
Примечание: АО – артериальный отдел; ВО – венозный отдел.

Figure 12. Dynamics of capillaroscopy parameters during therapy with nitric oxide and molecular hydrogen

ви наступают гораздо позже изменений гемодинамических параметров микроциркуляторного русла. Характер этих патобиологических изменений у больных с ПКС свидетельствует о высокой ранимости эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла

и длительных сроках восстановления физиологических параметров гемодинамики и реологии крови микроциркуляторного русла.

Другая категория пациентов, которым требуется особое внимание, – это лица с ТЭЛА не только



Рис. 13. Данные компьютерной томографии у больного с острой тромбоэмболией легочной артерии, осложненной развитием инфарктной пневмонии, и успешное ее разрешение при назначении ингаляций оксида азота

Figure 13. Computed tomography data in a patient with acute thromboembolism complicated by the development of infarction pneumonia and its successful resolution after nitric oxide inhalations

в острой фазе, но и с хронической тромбоэмболической болезнью легких. Если при острой форме ТЭЛА целью является улучшение гемодинамики пульмонального кровообращения, то при хронической форме ТЭЛА речь идет о регулировании давления в легочной артерии. На рис. 13 представлены данные компьютерной томографии, выполненной у больного с острой ТЭЛА, осложненной развитием инфарктной пневмонии, и успешного ее разрешения при назначении ингаляций NO. Необходимо подчеркнуть, что восстановление морфологической структуры легочной ткани и нормализация параметров гемодинамики малого круга кровообращения произошли достаточно быстро.

Рассмотрен опыт применения NO у пациентов с ПКС и ТЭЛА. Необходима организация мультицентровых исследований для более глубокой оценки эффективности терапии NO и выработки критериев для его дозировки и продолжительности лечебных мероприятий.

Заключение

Таким образом, накопленный клинический опыт свидетельствует об эффективности NO в таких областях, как трансплантология, кардиология, эндокрино-

логия, андрология, спортивная медицина и др. В конце 1940-х годов Л.А. Блюменфельдом высказаны представления о роли NO в формировании целого ряда биологических эффектов, основу которых составляет связь гемической структуры гемоглобина в транспортировке кислорода. Существенный вклад в рассмотрение NO не только как диагностического, но и лечебного газа внесен отечественными химиками и физиками. В современной медицинской практике в ряде диагностических алгоритмов используется тест с NO для диагностики БА, грибковой колонизации дыхательных путей, ЛГ и синдрома Картагенера. Значительные перспективы открываются при исследовании роли NO в микроциркуляции крови. Впервые в истории медицины найден способ индивидуального подбора лечебной дозы NO, при этом эффективность существенно повышается при титровании терапевтической дозы.

Большой интерес в практической медицине представляет применение NO с лечебной целью. Приведен персональный опыт по применению NO у больных с ПКС и ТЭЛА. Бессспорно, для более углубленной оценки эффективности терапии NO и выработки критериев его дозировки и продолжительности лечебных мероприятий необходимы мультицентровые исследования.

Информация об авторе / Author Information

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>)



Новые подходы к решению старых проблем: уроки истории

H.N. Володин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Резюме

Целью работы явилась демонстрация значимых успехов отечественной неонатологии, благодаря которым в последние три десятилетия беспрецедентно снизились показатели младенческой смертности, в первую очередь, за счет сокращения ранней неонатальной и неональной смертности. Отмеченные достижения обусловлены реализацией Национального проекта «Здоровье», в рамках которого введены в строй многочисленные перинатальные центры, оснащенные высококлассным диагностическим и лечебным оборудованием, внедрена многоуровневая система оказания помощи беременным из групп высокого риска, которым стали доступны жизнеспасающие лекарственные препараты. **Заключение.** За последние десятилетия отмечены существенные успехи отечественных производителей в создании высокотехнологичного медицинского оборудования, расходных материалов и лекарственных препаратов, применяемых в неонатологии, в т. ч. не имеющих аналогов в мире.

Ключевые слова: высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких, оксид азота, «Тианокс», респираторный дистресс-синдром, сурфактант.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка работы отсутствовала.

Благодарности. Автор выражает благодарность за помощь в поиске материалов и подготовке статьи к. м. н. А.В.Мостовому и к. м. н. А.Л.Карповой.

© Володин Н.Н., 2024

Для цитирования: Володин Н.Н. Новые подходы к решению старых проблем: уроки истории. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 334–339. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-334-339

New approaches to solving old problems: history lessons

Nikolay N. Volodin

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Samory Mashela 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The aim of this review was to demonstrate the significant successes of domestic neonatology, thanks to which infant mortality rates have dropped unprecedentedly, mostly due to a decrease in early neonatal and overall neonatal mortality in the last 3 decades. The noted achievements are primarily due to the implementation of the National Project “Health”. Within this project, a large number of perinatal centers were commissioned and a multi-level system of providing care to pregnant women from high-risk groups was introduced, equipped with high-quality diagnostic and treatment equipment and life-saving drugs. **Conclusion.** Over the past decades, significant successes have been noted by domestic manufacturers in the creation of high-tech medical equipment, consumables and medications used in neonatology, some of which are one-of-a-kind on the global arena.

Key words: high-frequency oscillatory ventilation, nitric oxide, Tianox, respiratory distress syndrome, surfactant.

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

Funding. There was no sponsorship for the study.

Acknowledgments. The author expresses gratitude to Candidate of Medicine Mostovoy A.V. and Candidate of Medicine Karpova A.L. for the help in searching for materials and preparing the article.

© Volodin N.N., 2024

For citation: Volodin N.N. New approaches to solving old problems: history lessons. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 334–339 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-334-339

Признанная во всем мире научно-практическая школа отечественной педиатрии, основанная в XVIII в. **Н.Ф. Филатовым**, получила свое дальнейшее развитие в трудах его учеников и последователей в лице академиков **Г.Н. Сперанского, Ю.Ф. Домбровской, А.Ф. Тура, В.П. Бисяриной, В.А. Таболина**, многие монографии, учебники, клинические лекции которых переведены и изданы во многих странах Европы, а каждый из них

являлся почетным иностранным членом того или иного профессионального сообщества.

Несмотря на огромный вклад в основы развития мировой педиатрии в целом и неонатологии в частности, показатели детской и младенческой смертности (МС) в России на протяжении всего XX в. существенно отличались от таковых в странах Западной и Восточной Европы. Камнем преткновения в реализации

научно-практического потенциала отечественной педиатрической школы по снижению показателя МС, являющегося индикатором развития системы здравоохранения в той или иной стране мира, было серьезное отставание, которое более правильно было бы охарактеризовать как отсутствие отечественных разработок и производства в промышленном масштабе лечебного и диагностического оборудования для учреждений родовспоможения, отделений интенсивной терапии и реанимации детских больниц, что не позволяло оказывать помощь в необходимом объеме новорожденным, а тем более детям, родившимся раньше срока.

Первый «инкубатор», разработанный русским врачом *Георгом фон Рюлем*, появился в Санкт-Петербурге еще в 1835 г. и представлял собой 2 металлические ванны, окруженные слоем теплой воды. Лишь спустя почти 60 лет, в 1893 г., за пределами нашей страны *Жан-Луи-Поль Денюс* и *Стефан Тарнье* создан прототип современного инкубатора для выхаживания недоношенных, где ребенок в плетеной корзине обогревается в боксе с помощью газовой горелки. В дальнейшем это устройство совершенствуется технически, и только в 1947 г., с учетом заключений и рекомендаций практических врачей, для спасения жизни новорожденных в лечебные учреждения поступает прародитель современных кувозов. В те далекие времена изобретение инкубатора *Денюса* и *Тарнье* произвело существенный переворот в педиатрии, и уже в конце XIX в. благодаря контролю и созданию термонейтральной среды значительно (с 66 до 38 %) снизилась смертность среди недоношенных детей массой тела < 2 000 г [1]. Однако проблемой выхаживания недоношенных являлось не только переохлаждение, на первый план всегда выступали дыхательные нарушения.

В начале 1980-х гг. в мировой клинической практике в учреждениях родовспоможения с большим успехом стали применяться препараты-сурфактакты при тяжелой патологии, обусловленной незрелостью легочной ткани новорожденных при низких сроках гестации, что позволило в короткое время резко повысить эффективность лечения и значительно снизить показатели как младенческой, так и неонатальной смертности. К сожалению, ни отечественная медицинская промышленность, ни фармацевтические компании не смогли предложить нашим врачам ни оборудования, ни лекарственных препаратов, относящихся к категории жизнеспасжающих. В этих условиях разница в показателях, определяющих состояние системы здравоохранения в нашей стране и странах Европы и Северной Америки, изменялась не в нашу пользу. Именно этот факт явился определяющим в признании того, что состояние отечественного здравоохранения в начале последнего десятилетия XX в. определено как «демографический крест».

Изучение любого предмета, в первую очередь, следует начинать с погружения в его историю, после чего необходимо более подробно ознакомиться с объектом, который занимает основную позицию в изучаемом направлении. На протяжении многих

десятилетий среди врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов продолжаются дискуссии о респираторной терапии новорожденных. Одним из основных вопросов, который возникает у профильных специалистов, является следующий: «Респираторная терапия в неонатологии – это наука или искусство?» Нередко начинающие врачи задаются вопросом о том, с чего следует начать изучение этой одной из наиболее сложных отраслей медицины и неонатологии [2].

Если речь идет об истории терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных, то, скорее всего, начинать следует с диагностики. В Российской Федерации диагностика и оценка тяжести дыхательной недостаточности (ДН) у недоношенных регламентирована протоколами по ведению РДС [3], которые неоднократно переиздавались; фундаментальными руководствами по неонатологии; различными локальными профильными документами; методическими рекомендациями и т. д. Однако именно внедрение протокола оценки и назначения соответствующей респираторной терапии, основу которого составила шкала Доунс [4], позволило значительно снизить МС в ряде регионов Российской Федерации. Так, например, удалось значимо снизить МС в Чеченской Республике (с 17,8 % в I полугодии 2014 г. до 9,9 % – в течение 1 года), сохранив жизни 182 новорожденным [2]. Подобный опыт также реализован в Ставропольском крае, где МС составляла 11,8 %, а после проведения аудита и внедрения протокола по контролю над ДН – 7,9 %. Аналогичные проекты начали внедряться в Республике Ингушетия и Калужской области. В частности, в Калужской обл. по итогам первых 4 мес. 2016 г. в сравнении с тем же периодом 2015 г. удалось снизить МС с 10,8 до 6,1 %. В 2021 г. МС в Калужской обл. составила 2,9 %.

Лечение РДС у недоношенных следует разделить на несколько эпох. Наиболее значимое открытие произошло в 1971 г., когда *Джордж Грэгори* предложил метод стабилизации альвеол в незрелых легких у недоношенных – применение постоянного положительного давления (*continuous positive airway pressure* – СПАР). В новейшей истории в неонатальной респираторной терапии это, пожалуй, самое важное изобретение, которое привело к значительному увеличению выживаемости среди новорожденных. Через 2 года (1973) опубликована работа датского неонатолога *Йенса Кампера* (*Jens Camper*) о применении назального СПАР с использованием клапана *Бенвенистэ*. С этого момента открывается новая эпоха – эпоха неинвазивной вентиляции у новорожденных [2].

Целью работы явилась демонстрация значимых успехов отечественной неонатологии, благодаря которым беспрецедентно снизились показатели МС, в первую очередь, за счет снижения ранней неонатальной и неонатальной смертности в последние десятилетия.

Начало применения аппаратов традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в Российской Федерации проследить достаточно сложно. В 1970-х гг. появляются аппараты «Млада» и «Вита», ими оснащаются родильные дома и детские больницы,

однако по свидетельству специалистов тех лет, случаи осложнений и смертей после ИВЛ при терапии РДС с использованием этих аппаратов оставались достаточно многочисленными. При этом не только сама аппаратура приводила к серьезным для ребенка последствиям, в те годы существовала большая проблема с кадровым обеспечением профильных отделений. Специальность «неонатология» введена в перечень только в 1987 г., а врачи-анестезиологи-реаниматологи не имели специальной подготовки для работы с новорожденными и недоношенными. Важно отметить, что с первой публикацией о применении экзогенного сурфактанта у новорожденных для лечения РДС (1980) в Японии профессора *Tetsuro Fujiwara* (*Tetsuro Fujiwara*) [6] российские неонатологи ознакомились только во 2-й половине 1990-х гг. и первым препаратом стал *colfosceril palmitate* (*Exosurf Neonatal, GlaxoSmithKline Inc*, Канада), однако он быстро «ушел» с рынка (2002) из-за своей низкой эффективности, не выдержав конкуренции с другими сурфактантами, содержащими в своем составе специальные сурфактантные апопротеины B и C, определяющие их стабильность и качество.

Технологии применения современных сурфактантов российскими врачами изучались наравне с зарубежными коллегами. Так, несмотря на указание в инструкции к препаратуре *Куросурф®* (*Poractant alfa, Chiesi Farmaceutici, Parma*, Италия) о предварительной стабилизации состояния ребенка, переводе его в палату реанимации и / или интенсивной терапии и введении сурфактанта в возрасте 30–60 мин, *А.В. Мостовым* предложен метод сверхраннего введения непосредственно после рождения ребенка [7]. Стратегия подразумевала введение сурфактанта через эндотрахеальную трубку до начала ИВЛ мешком Амбу или другим устройством ИВЛ и называлась введением сурфактанта «до первого вдоха». По результатам многоцентрового исследования доказаны высокая эффективность данной технологии и существенное влияние на исходы у недоношенных новорожденных [8]. Несколько позже узнали, что введение сурфактанта в возрасте первых 10–20 мин жизни позволяет избежать лишних трат дорогостоящего препарата тем детям, которые могут «справиться» с ДН лишь с применением технологии СРАР или неинвазивной ИВЛ. Также проводились и по сей день проводятся разработки отечественной формулы препарата сурфактант-БЛ (современное название таурактант). Первые клинические исследования препарата сурфактант-БЛ проведены в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге и Челябинске под руководством профессора *Э.К. Цыбулькина* [9]. После клинической апробации препарата сурфактант-БЛ у детей ($n > 300$) показаны лучшие исходы у пациентов, получивших сурфактант, в сравнении с контрольной группой новорожденных, не получавших подобного лечения.

Единственное в мире ретроспективное сравнительное исследование, посвященное исходам у недоношенных с РДС после введения порактанта альфа и препарата сурфактант-БЛ, опубликовано *А.Л. Каровой и соавт.* (2006), по результатам которо-

го продемонстрированы существенные преимущества препарата *Куросурф®* [10].

Наиболее существенный сдвиг в исходах при лечении тяжелой формы РДС у недоношенных новорожденных произошел после внедрения в практику высокочастотной осцилляторной (ВЧО) ИВЛ. Первый аппарат *SensorMedics 3100A* (*Yorba Linda, США*) появился в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий». Когда на тот момент главный неонатолог Санкт-Петербурга *В.А. Любименко* организовал приобретение аппарата и обучение персонала, а *А.В. Мостовой* впервые применил данный тип респираторной поддержки на своем пациенте в 1998 г., представление врачей о длительности терапии РДС изменилось на противоположное. Если до этого события недоношенным новорожденным пациентам требовалось лечение в среднем в течение 3–4 нед., причем РДС мог осложняться серьезными проявлениями синдрома утечки воздуха, внутричерепными кровоизлияниями, то после старта использования удалось добиться раскрытия легких и снижения параметров ВЧО ИВЛ уже в течение первых часов от начала применения. В течение 1 года ВЧО ИВЛ активно применялась специалистами указанного учреждения. Уже в 1999 г. получен определенный опыт и опубликованы результаты данной работы [11]. В этом же году командой врачей отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» впервые в России внедрена ингаляция оксида азота (iNO) у новорожденных с признаками персистирующей легочной гипертензии (ЛГ) новорожденных (ПЛГН), в т. ч. у «поздних» недоношенных с РДС [12].

Несмотря на революционные изменения в лечебной тактике ПЛГН в последнее десятилетие, она остается потенциально фатальным состоянием, составляющим основу развития выраженного снижения качества жизни, увеличения риска инвалидности, сокращения продолжительности жизни и даже гибели детей в первые дни жизни.

ЛГ – гетерогенное многофакторное состояние, которое может осложнять большой спектр заболеваний в различные возрастные периоды и, что особенно важно, в период новорожденности, независимо от гестационного возраста, в т. ч. РДС, синдром аспирации меконием, врожденная пневмония, врожденные пороки сердца, тяжелая асфиксия при рождении, а в более старшем возрасте – бронхолегочная дисплазия.

Основным патогенетическим механизмом ЛГ является нарушение регуляции мышечного тонуса сосудов легких, вызванное нарушением эндотелиальной регуляции. Ведущим и наиболее важным компонентом в терапии ЛГ является применение селективных вазодилататоров. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют препараты для внутривен-

ноговведения, зарегистрированные для применения у новорожденных с подобными показаниями. Особое место в списке вазодилататоров занимает самый необычный препарат для неонатологии – газовая смесь, содержащая оксид азота (NO) и азот в качестве базового терапевтического компонента. В конце 1999 г. в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* – FDA) одобрена терапия с применением iNO как одного из основных видов лечения ПЛГН у новорожденных и недоношенных детей гестационного возраста ≥ 35 нед.

В настоящее время iNO является терапией первой линии при острой ЛГ, однако не используется в качестве метода постоянной терапии. Применение iNO в клинической практике обеспечивает улучшение оксигенации, степени респираторной поддержки, вследствие этого снижается потребность в экстракорпоральной мембранный оксигенации, особенно у доношенных детей с тяжелой гипоксемической ДН [13].

iNO может проводиться при традиционной ИВЛ, ВЧО ИВЛ и даже при респираторной поддержке СРАР при самостоятельном дыхании с ротацией кислородно-воздушной смеси путем подачи газовой смеси непосредственно в контур пациента через коннектор в контур пациента [14].

NO зарегистрирован более чем в 20 странах мира как нелекарственное средство под торговым названием INOmox и широко применяется более 15 лет в качестве селективного вазодилататора. К сожалению, газовая смесь NO в азоте, производимая в Российской Федерации, не имеет регистрации как медицинский препарат, а является технической смесью, в связи с этим для врачей крайне важно при его назначении оформить в истории болезни показания и согласие родителей на его применение как препарата *off-label*.

Вот уже более 25 лет в медицинских организациях Российской Федерации, в т. ч. отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, терапия NO проводится с использованием установки *Sensor-Medics*, *SensorNOx* или газоанализатора *CareFusion PrinterNOx* – приборов для одновременного мониторинга газов NO и NO₂ во вдыхаемом воздухе при проведении терапии NO (вентиляция *CareFusion*, США) [12]. При использовании технологии iNO из баллонов при организации процесса терапии необходимо учесть ряд сложностей:

- сложный путь от производителя газа до учреждения, где установлен аппарат;
- персоналу важно помнить о соблюдении требований обслуживания баллонов;
- газовая высоколетучая смесь быстро расходуется, что увеличивает финансовые затраты.

Самое главное, что газ, хранящийся в баллонах, не только весьма летучий, но и подвержен мгновенному загрязнению при наличии внутри баллона минимальных посторонних химических агентов. Важно помнить, что NO в баллонах не зарегистрирован в России как газ медицинского назначения, использование технологии *off-label* влечет за собой определенные юридические риски.

Клиническая аprobация российского аппарата «Тианокс» проведена в медицинских организациях более чем 50 субъектов Российской Федерации, в т. ч. крупнейших перинатальных центрах: Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург), Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; крупных клинических больницах Москвы: Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А.Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А.Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы». По итогам применения установки признана высокая эффективность аппарата «Тианокс» для лечения ПЛГН, развивающейся у новорожденных с врожденными пороками сердца, врожденной диафрагмальной грыжей, при развитии у новорожденных на фоне основных критических состояний: РДС, врожденной пневмонии, раннего неонатального сепсиса, тяжелой асфиксии при рождении. Также набирается опыт применения iNO у детей с развитием хронической ЛГ при бронхолегочной дисплазии. По заключению специалистов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных клиник города Москвы и Московской области, «Тианокс» прекрасно зарекомендовал себя для межгоспитальной транспортировки новорожденных.

Заключение

Успехи отечественной неонатологии в последние три десятилетия, которые подтверждаются беспрецедентной положительной динамикой показателей МС, в первую очередь за счет снижения главной ее составляющей – ранней неонатальной и неонатальной смертности, обусловлены решением кадровых вопросов, реализацией Национального проекта «Здоровье», в рамках которого введены в строй многочисленные перинатальные центры, оснащенные высококлассным диагностическим и лечебным оборудованием, внедрена многоуровневая система оказания помощи беременным из групп высокого риска, которым стали доступны жизнеспасающие лекарственные препараты производства ведущих иностранных компаний.

Большинство опасений российских врачей заключаются в отсутствии нормальных производителей, очень низком качестве продукции, плохом гарантийном и очень плохом постгарантийном обслуживании аппаратуры, цены при этом значительно завышены,

а отечественных разработок очень мало. Основная проблема заключается в плохой информированности российских врачей и руководителей о передовых отечественных технологиях и российской медицинской продукции. Основной задачей сегодня является решение этого вопроса совместными усилиями лидеров мнений и ведущих специалистов-педагогов.

Современные реалии диктуют необходимость вывести отечественное здравоохранение на новый, более высокий уровень. Отечественные производители серьезно продвинулись в области разработки и производства различной медицинской техники, в т. ч. для выхаживания и лечения новорожденных. Прекрасный пример тому – аппарат «Тианокс», не имеющий сегодня аналогов в мире. На фоне внедрения подобных прорывных технологий определенное беспокойство представляет косность мышления нынешних медиков, сформированный годами миф о «советских технологиях».

Необходимо принять во внимание то, что сегодня большинство специалистов в своей профессиональной деятельности очень обеспокоены высоким риском отказа импортного оборудования в работе, а также перебоями, нередко вообще отсутствием поставки запасных частей и расходных материалов и, как следствие, тяжелейшими исходами для пациентов. Именно это указывает на необходимость изменения стереотипа мышления и активизации внедрения в широкую практику оборудования, произведенного отечественными компаниями на территории Российской Федерации.

Литература

1. Мостовой А.В., Иванов С.Л., Панкратов Л.Г. и др. Особенности терморегуляции у новорожденных. Роль системы обогрева на водяном матрасике в поддержании температурного гомеостаза у новорожденных: учебно-методическое пособие. СПб; 2004.
2. Мостовой А.В., Карпова А.Л. Респираторная терапия в неонатологии: история вопроса. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2015; (3): 15–23. Доступно на: https://chvd-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=888&ID=18619
3. Володин Н.Н., ред. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: клинические рекомендации. М.; 2016. Доступно на: <http://www.raspm.ru/files/0236-rds-br2.pdf> [Дата обращения: 07.12.23].
4. Downes J.J., Vidyasagar D., Boggs T.R., Morrow G.M. 3rd. Respiratory distress syndrome of newborn infants. I. New clinical scoring system (RDS score) with acid – base and blood-gas correlations. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 1970; 9 (6): 325–331. DOI: 10.1177/000992287000900607.
5. Мостовой А.В., Карпова А.Л., Исакова П.В. Опыт проведения аудита оказания неонатологической помощи с последующим обучением персонала. *Вестник Росздравнадзора*. 2016; (3): 38–42. Доступно на: <https://www.fgu.ru/upload/iblock/c37/c37ac92364719784374fdb7d468.pdf>
6. Halliday H.L. History of surfactant from 1980. *Biol. Neonate*. 2005; 87 (4): 317–322. DOI: 10.1159/000084879.
7. Мостовой А.В., Наумов Д.Ю. Профилактическое и терапевтическое введение Курсырфа недоношенным новорожденным с низкой и экстремально низкой массой тела с последующим переводом на неинвазивную вентиляцию легких: влияние на неврологический исход. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005; 4 (5–6): 27–33. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9571698>
8. Мостовой А.В., Александрович Ю.С., Сапун О.И. и др. Влияние сроков введения Курсырфа на исходы у новорожденных

с низкой и экстремально низкой массой тела. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2009; (1): 43–46.

9. Цыбулькин Э. К., Розенберг О. А., Антонов А. Г. и др. Многоцентровое исследование эффективности сурфактантов HL и BL при респираторном дистресс-синдроме новорожденных (РДСН) и остром повреждении легких (ОПЛ) у детей. В кн.: Педиатрическая анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия: материалы Российского конгресса. 2001: 231.
10. Карпова А.Л., Царева Т.В., Жерлицына Л.Г. и др. Петроспективный анализ лечения недоношенных новорожденных курсорфом и сурфактантом BL. *Интенсивная терапия*. 2006; (4): 40–45. Доступно на: https://icj.ru/medicinskie_statyi/
11. Bondarev V.V., Mostovoy A.V., Narimanbecov I.O. High frequency oscillatory ventilation in respiratory treatment of neonates with severe respiratory distress syndrome. *J. Obstetrics Women's Dis.* 1999; 48 (SS): 45. Available at: <https://journals.eco-vector.com/jowd/issue/view/5148>
12. Мостовой А.В., Иванов С.Л. Оксид азота в терапии состояний, сопровождающихся стойкой легочной гипертензией у новорожденных. В кн.: Опыт лечения в многопрофильной детской больнице. СПб; 2002: 44–49.
13. DiBlasi R.M., Myers T.R., Hess D.R. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir. Care*. 2010; 55 (12): 1717–1745. Available at: <https://rc.rcjournal.com/content/55/12/1717>
14. Smith D.P., Perez J.A. Noninvasive inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a single center experience. *J. Neonatal. Perinatal. Med.* 2016; 9 (2): 211–215. DOI: 10.3233/NPM-16915092.

Поступила: 11.12.23

Принята к печати: 20.04.24

References

1. Mostovoy A.V., Ivanov S.L., Pankratov L.G. et al. [Features of thermoregulation in newborns. The role of the heating system on a water mattress in maintaining temperature homeostasis in a child: educational and methodological manual]. St. Petersburg; 2004 (in Russian).
2. Mostovoy A.V., Karpova A.L. [Respiratory therapy in neonatology: historical background]. *Detskie bolezni serdtca i sosudov*. 2015; (3): 15–23. Available at: https://chvd-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=888&ID=18619
3. Volodin N.N., ed. [Management of newborns with respiratory distress syndrome: clinical guidelines]. Moscow; 2016. Available at: <http://www.raspm.ru/files/0236-rds-br2.pdf> [Accessed: December 07; 2023] (in Russian).
4. Downes J.J., Vidyasagar D., Boggs T.R., Morrow G.M. 3rd. Respiratory distress syndrome of newborn infants. I. New clinical scoring system (RDS score) with acid – base and blood-gas correlations. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 1970; 9 (6): 325–331. DOI: 10.1177/000992287000900607.
5. Mostovoy A.V., Karpova A.L., Isakova P.V. [Experience of neonatal care audits with subsequent staff training]. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016; (3): 38–42. Available at: <https://www.fgu.ru/upload/iblock/c37/c37ac92364719784374fdb7d468.pdf> (in Russian).
6. Halliday H.L. History of surfactant from 1980. *Biol. Neonate*. 2005; 87 (4): 317–322. DOI: 10.1159/000084879.
7. Mostovoy A.V., Naumov D.Yu. [Preventive and therapeutic administration of curosurf to preterm neonates with low and extremely low birth weight with subsequent transition to noninvasive lung ventilation: impact on a neurological outcome]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2005; 4 (5–6): 27–33. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9571698> (in Russian).
8. Mostovoy A.V., Aleksandrovich Yu.S., Sapun O.I. [Impact of surfactant administration time on the outcomes in low and extremely low birth weight neonates]. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2009; (1): 43–46 (in Russian).
9. Tsybul'kin E.K., Rozenberg O.A., Antonov A.G. et al. [Multicenter study of the effectiveness of HL and BL surfactants in neonatal respiratory distress syndrome (RNDS) and acute lung injury (ALI) in children]. In: [Pediatric anesthesiology, resuscitation and intensive care: materials of the Russian congress]. 2001: 231 (in Russian).

10. Karpova A.L., Tsareva T.V., Zherlitsyna L.G. et al. [Retrospective analysis of treatment of premature newborns with curosurf and surfactant BL]. *Intensivnaya terapiya*. 2006; (4): 40–45. Available at: https://icj.ru/medicinskie_statyi/ (in Russian).
11. Bondarev V.V., Mostovoy A.V., Narimanbecov I.O. High frequency oscillatory ventilation in respiratory treatment of neonates with severe respiratory distress syndrome. *J. Obstetrics Women's Dis.* 1999; 48 (5S): 45. Available at: <https://journals.eco-vector.com/jowd/issue/view/5148>
12. Mostovoy A.V., Ivanov S.L. [Nitric oxide in therapy causing persistent pulmonary hypertension in a child]. In: [Experience of treatment in a multidisciplinary children's hospital]. St. Petersburg; 2002: 44–49 (in Russian).
13. DiBlasi R.M., Myers T.R., Hess D.R. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir. Care*. 2010; 55 (12): 1717–1745. Available at: <https://rc.rcjournal.com/content/55/12/1717>
14. Smith D.P., Perez J.A. Noninvasive inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a single center experience. *J. Neonatal. Perinatal. Med.* 2016; 9 (2): 211–215. DOI: 10.3233/NPM-16915092.

Received: December 11, 2023

Accepted for publication: April 20, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Володин Николай Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, президент Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, руководитель отдела педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 140-66-30; e-mail: 0209vnn@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-8229>)

Nikolay N. Volodin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, President of the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists, Head of the Pediatrics Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (916) 140-66-30; e-mail: 0209vnn@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-8229>)



Оксид азота в терапии критических состояний новорожденных и недоношенных детей

A.A.Буров *, B.B.Зубков*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

Резюме

Острая (ОНЛГ) и хроническая (ХНЛГ) неонатальная легочная гипертензия (ЛГ) сопровождают все критические синдромы у новорожденных детей, как врожденные, так и приобретенные. Все селективные вазодилататоры для новорожденных и недоношенных детей в Российской Федерации имеют статус офф-лейбл. Целью работы явилось структурирование данных по патогенезу ОНЛГ и ХНЛГ у новорожденных и недоношенных детей, определение патогенетических и клинических аспектов применения ингаляций оксида азота (iNO) в неонатологии и описание опыта применения принципиально новой технологии генерации NO из воздуха аппаратом «Тианокс». Заключение. Ингаляция NO у новорожденных и недоношенных детей является проверенной «спасающей» технологией при ОНЛГ и ХНЛГ с высоким уровнем доказательности. Применение технологии iNO с помощью генератора NO является доступной и максимально проработанной методикой в терапии указанной патологии новорожденных детей.

Ключевые слова: острая неонатальная легочная гипертензия, хроническая неонатальная легочная гипертензия, оксид азота, персистирующая легочная гипертензия новорожденных, бронхолегочная дисплазия, недоношенные новорожденные, новорожденные.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Буров А.А., Зубков В.В., 2024

Для цитирования: Буров А.А., Зубков В.В. Оксид азота в терапии критических состояний новорожденных и недоношенных детей. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 340–349. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-340-349

Nitric oxide in the treatment of critical conditions in newborns and premature infants

Artem A. Burov *, Viktor V. Zubkov*

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation: ul. Academika Oparina, Moscow, 4117997, Russia

Abstract

Acute and chronic neonatal pulmonary hypertension accompany all critical syndromes in newborns, both congenital and acquired. Use of all selective vasodilators for newborns and premature infants is off-label in the Russian Federation. The aim of the paper is to structure data on the pathogenesis of acute and chronic neonatal pulmonary hypertension in newborns and premature infants; to determine the pathogenetic and clinical aspects of the use of inhaled nitric oxide in neonatology; and to describe the experience of using a fundamentally new technology for generating nitrogen oxide from air with the Tianox apparatus. Conclusion. Inhaled nitric oxide is a proven, high-quality rescue technology for acute and chronic neonatal pulmonary hypertension in newborns and preterm infants. Inhalation of nitric oxide with the use of a nitric oxide generator is an affordable and the most thoroughly developed technique in this population.

Key words: acute neonatal pulmonary hypertension, chronic neonatal pulmonary hypertension, nitric oxide (NO), persistent pulmonary hypertension of newborns (PPHN), bronchopulmonary dysplasia, premature newborns, newborns.

Conflict of interest. The authors have not declared a conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship.

© Буров А.А., Зубков В.В., 2024

For citation: Буров А.А., Зубков В.В. Nitric oxide in the treatment of critical conditions in newborns and premature infants. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 340–349 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-340-349

Острая (ОНЛГ) и хроническая (ХНЛГ) неонатальная легочная гипертензия (ЛГ) сопровождает практически все врожденные и приобретенные критические синдромы у новорожденных и недоношенных детей. Однако в Российской Федерации все селективные вазодилататоры для новорожденных имеют статус офф-лейбл.

Целью исследования явилось определение места принципиально новой технологии генерации оксида

азота (NO) из атмосферного воздуха в целевой терапии новорожденных и недоношенных детей.

Сегодня накоплен довольно большой объем знаний относительно эндогенного и экзогенного эффектов NO. По терапевтическим эффектам на организм человека выделяются следующие свойства NO:

- при использовании вазодилатирующего NO расширяются сосуды малого круга кровообращения,

- что приводит к эффекту снижения давления в системе легочной артерии;
- кардиопротективный эффект – под воздействием NO снижается ишемическое повреждение миокарда на разных этапах кардиохирургического лечения;
 - ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов (дисфункция эндотелия легочных сосудов приводит к развитию тромбозов, прогрессированию ЛГ и ухудшению функции легких, в частности оксигенации);
 - антибактериальный, антимикотический и противовирусный эффекты.

На сегодняшний день все больше специалистов (неонатологи, анестезиологи-реаниматологи, кардиохирурги и кардиологи, пульмонологи, трансплантологи, реабилитологи) проявляют заинтересованность в методике применения ингаляционного NO (iNO).

Критические состояния у новорожденных и недоношенных детей

ОНЛГ и ХНЛГ (чаще используется термин «персистирующая ЛГ новорожденных» – ПЛГН) остается тяжелым неонатальным заболеванием с сохраняющейся высокой летальностью. Распространенность данного заболевания составляет 2–3 случая на 1 000 новорожденных, однако должна доказательная база по применению большинства препаратов, используемых в неонатологии в качестве селективных вазодилататоров, пока отсутствует. Основной проблемой терапии ПЛГН в Российской Федерации остается статус офф-лэйбл практически всех специализированных препаратов, а представленные классификации не в полной мере отражают патогенез и этиологию реализации и течения ЛГ у новорожденных и недоношенных [1, 2].

В неонатальной практике с 2021 г. предложена новая классификация ЛГ у новорожденных и недоношенных детей с выделением острой и хронической стадий, а также 3 фенотипов неонатальной ЛГ [3]:

- неправильное развитие легочной сосудистой сети с нормальной паренхимой легких и повышенным легочно-сосудистым сопротивлением (ЛСС);
- дезадаптация легочных сосудов с патологией паренхимы;
- изменение легочного кровотока и давления заклинивания легочных капилляров через легочный венозный застой или недостаточность кровообращения.

К фенотипу ОНЛГ у новорожденных и недоношенных относятся следующие заболевания:

- неправильное развитие легочной сосудистой сети** с нормальной паренхимой легких и повышенным ЛСС (альвеолярно-капиллярная дисплазия, гипоплазия легких, ацинозная дисплазия, легочная интерстициальная лимфангииэктомия, идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛГ при трисомии 21-й хромосомы, болезнях обмена, хронической плацентарной дисфункции, полицитемии);

- дезадаптация легочных сосудов с патологией паренхимы** (реspirаторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных, транзиторное тахипноэ новорожденных, синдром аспирации мекония, врожденная и неонатальная пневмония, синдром утечки воздуха – пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмомоторикард, врожденный неонатальный сепсис, тяжелая асфиксия при рождении);
- изменение легочного кровотока и давления заклинивания легочных капилляров через легочный венозный застой и недостаточность кровообращения** (кистозно-аденоматозная мальформация легких, аневризма вены Галена, мальформации печени), лево-правый шунт на открытом артериальном протоке (ОАП), врожденные пороки развития сердца (ВПС) – тотальный аномальный дренаж легочных вен, синдром гипоплазии левого сердца, коарктация аорты, левожелудочковая (ЛЖ) недостаточность кровообращения, врожденная цитомегаловирусная инфекция.

Основным заболеванием при фенотипе ХНЛГ является бронхолегочная дисплазия (БЛД).

Лечение ОНЛГ и ХНЛГ в основном симптоматическое и направлено на достижение адекватного снижения соотношения сопротивления легочных сосудов и общего периферического сосудистого сопротивления, а также поддержания адекватной оксигенации тканей до момента снижения сопротивления легочных сосудов. Специализированная терапия проводится в отношении всех сопутствующих паренхиматозных заболеваний легких. Принципы интенсивной терапии ОНЛГ состоят из последовательного применения следующих методов [1–5]:

- строгий лечебно-охранительных режим с применением обезболивания, седативной терапии и (по показаниям) продленной миорелаксации для предотвращения развития ЛГ-кризов;
- респираторная терапия, направленная на оптимизацию или снижение легочного объема в зависимости от наличия фонового паренхиматозного заболевания легких;
- проведение инотропной и вазопрессорной терапии на фоне оптимизации инфузационной терапии, направленной на достижение верхней границы нормы артериального давления (АД);
- применение селективных вазодилататоров для снижения тонуса легочных сосудов;
- экстракорпоральная мембранные оксигенация (ЭКМО) в качестве пикового метода всей интенсивной терапии при невозможности достигнуть стабилизации на фоне проводимой терапии.

Селективные вазодилататоры в неонатологии

Одним из основных и наиболее важных компонентов терапии ОНЛГ и ХНЛГ является применение селективных вазодилататоров. В настоящее время в России отсутствуют препараты, зарегистрированные для применения у новорожденных по этим показаниям. К препаратам первой линии терапии относится iNO. При недостаточном и / или отрицательном ответе

на проводимую iNO-терапию подключается инфузия простагландина Е1. При ЛГ-кризе показана максимальная эффективность применения инфузии милринона или левосимендана, ко второй линии терапии относятся силденафил и бозентан [2, 4, 5].

Особое место в списке вазодилататоров занимает самый необычный препарат для применения в неонатологии – газовая смесь NO в азоте – единственный, вазоактивное действие которого у новорожденных подтверждено по данным многоцентровых клинических исследований [5, 6]. Пилотные исследования, по результатам которых показано улучшение оксигенации при использовании iNO у доношенных новорожденных с ПЛГН, выполнены более 30 лет назад. Сегодня iNO широко используется в отделениях реанимации и интенсивной терапии при различных критических патологических состояниях у новорожденных [7, 8]. По результатам последующих крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) iNO одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* (FDA), 1999) для лечения неонатальной острой гипоксемической дыхательной недостаточности, связанной с ЛГ [9, 10].

История применения оксида азота в неонатологии

В начале 1960-х гг. благодаря работам *A.M. Rudolph* и *M. Stahlman* выявлена связь РДС и ЛГ с нарушением адаптации фетального кровообращение к неонатальному. С этого времени начались изменения в подходах к лечению неонатальной ЛГ [11, 12]. Показана особенность кровообращения новорожденных, связанная с переходным кровотоком через открытый артериальный проток и открытое овальное окно [13, 14]. При обследовании *D.L. Levin et al.* (1976) новорожденных с легочными патологиями понимание этого явления углубилось и подтвердилось внелегочное шунтирование с помощью катетеризации правых отделов сердца [15]. Вскоре после этого патофизиология ПЛГН признана синдромом не только детей с РДС, но и другими патологическими состояниями, включая синдром аспирации мекония и врожденную диафрагмальную грыжу (ВДГ) [11, 16]. Спустя 2 десятилетия после первоначальных наблюдений *A.M. Rudolph* предложена концепция, которая используется до сих пор, при этом ПЛГН классифицируются по категориям, основу которых составляют следующие факторы:

- уменьшение площади поперечного сечения сосудов;
- нормальное развитие сосудов, связанное с повышенной вазоконстрикцией или вязкостью крови;
- повышенная мускулизация [17].

Хотя полезность указанных факторов подтвердилась, важно подчеркнуть значительное перекрытие между этими механизмами в клинических условиях, а также то, что у новорожденных с гипоксемической дыхательной недостаточностью и ЛГ легочное сосудистое русло может быть изменено одной или несколькими физиологическими категориями. Например, у новорожденных с синдромом аспирации мекония может наблюдаться поразительное ремоделирование

сосудов легких, а изменения тонуса сосудов и реактивности могут способствовать высокому ЛСС при гипоплазии легких, как при ВДГ [18].

Применение NO в качестве терапевтического агента началось в 1970-х гг., пионерами в этой области стали исследовательские группы *P. Фёрчготта*, *Л. Игнарро* и *Ф. Мурада*, работа которых, посвященная изучению сигнальной оси «синтаза NO (NOS) → NO → гуанилатциклаза → гуанозин-3'-5'-циклический монофосфат», удостоена Нобелевской премии по физиологии и медицине (1998). Роль передачи сигналов эндотелиальных клеток возникла благодаря счастливому наблюдению, сделанному в лаборатории *P. Фёрчготта*. Если срезы аорты не были тщательно изолированы, изолированные системные сосуды теряли способность к вазодилатации из-за очевидного повреждения эндотелия. Установлено, что эндотелиально-зависимое расслабление происходило за счет выработки фактора релаксации эндотелиального происхождения (*Endothelium-Derived Relaxing Factor* – EDRF) [18, 19]. Признано, что EDRF играет решающую роль в регуляции легочной вазореактивности в легких у новорожденных. По данным исследований на моделях ягнят показано, что снижению ЛСС у новорожденных способствует не только непосредственно EDRF, но также и то, что легочные артерии претерпевают изменения в процессе созревания, меняющие реактивность к EDRF [20–22]. После рождения при первых вдохах у новорожденных снижается ЛСС и связанное с этим увеличение легочного кровотока, необходимое для перестройки гемодинамики с фетального на неонатальное кровообращение [23]. Как базальный тонус сосудов, так и переходное снижение ЛСС зависят от эндогенной передачи сигналов NO [21, 24]. Эндотелиальная синтаза NO (eNOS) является основной изоформой, ответственной за продукцию NO в легких плода и новорожденного. Экспрессия eNOS в легких увеличивается на протяжении всей беременности, подготавливая сосуды легких плода к постнатальной адаптации в качестве основного органа газообмена [25, 26]. Как и в случае с доношенными животными, по данным исследования с использованием недоношенных ягнят показано, что легочное сосудистое русло плода было реактивным, а переходное снижение ЛСС было аналогичным образом определено эндогенным NO [27, 28]. На основе этого физиологического опыта продемонстрировано, что при использовании iNO селективно снижается ЛСС на модели ПЛГН ягнят [27, 28]. Вскоре последовали модели неонатальных заболеваний: ПЛГН у доношенных и РДС у недоношенных, при этом продемонстрировано, что при воздействии экзогенного iNO может избирательно расширяться легочное сосудистое русло, улучшая оксигенацию, что и составило основу клинических неонатальных исследований [24, 29–32].

Применение ингаляции оксида азота в неонатологии в клинической практике

Применение iNO у новорожденных основано на фундаментальном принципе, согласно которому отмече-

но, что при расширении сосудов легочного русла без влияния на системное АД улучшается оксигенация за счет уменьшения шунтирования крови справа налево через ОАП и открытое овальное окно. Клинические и / или эхокардиографические (ЭхоКГ) данные о ЛГ являются наиболее важным фактором, который необходимо определить перед применением iNO. ЛГ у новорожденных обычно проявляется лабильной гипоксемией и клиническими признаками внелегочного шунтирования справа налево, что проявляется в виде градиента преддуктальной и постдуктальной сатурации кислородом $> 10\%$. Лабильная гипоксемия является результатом резкого увеличения ЛСС, приводящего к увеличению сброса крови справа налево.

По результатам многочисленных РКИ подчеркивается эффективность и безопасность iNO для доношенных и поздних недоношенных новорожденных с ПЛГН. При проведении исследований использовались различные определения ПЛГН, но в большинстве случаев в них включались новорожденные, индекс оксигенации которых составлял > 25 .

Снижение и отмена терапии. При стартовой терапии концентрация NO составляла 20 ppm, при необходимости дробно увеличивалась до 40 ppm. Если в течение 30 мин эффекта от iNO не наблюдается, то производится отключение подачи газовой смеси и потом возобновляется через 6 ч. При положительном эффекте проводится снижение до 5 ppm за 6–24 ч с шагом в 2–5 ppm в 6 ч, снижается до 1 ppm в течение 1–5 суток с шагом в 1 ppm в течение 6–12 ч. Критериями отмены терапии NO являются следующие показатели:

- парциальное давление кислорода в артериальной крови > 50 – 60 мм вод. ст.;
- инспираторная фракция кислорода $< 0,6$;
- NO – 1 ppm в течение 60 мин [33–38].

Продолжительность терапии. Средняя продолжительность применения iNO в клинических исследованиях составляла от 2 до 7 суток [9, 39, 40]. При продолжительном лечении в случае гипоплазии легких для отдельных пациентов может потребоваться увеличение длительности применения iNO [41]. При длительной потребности в терапии iNO без разрешения заболевания следует более подробно оценить состояние пациента, чтобы определить, способствуют ли другие сердечно-сосудистые заболевания или патологии легких развитию стойкого повышения ЛСС.

Токсичность терапии

Диоксид азота (NO_2). NO нестабилен в окружающем воздухе, реагируя с кислородом с образованием NO_2 , причем скорость превращения в NO_2 повышается с увеличением концентрации кислорода [42]. Токсичность NO_2 включает изменение метаболизма поверхности-активных веществ, эпителиальную дисфункцию и воспаление. [43]. Несмотря на опасения по поводу токсичности NO_2 , стандартизация мониторинга в реальном времени привела к минимальному воздействию NO_2 . Сообщалось о значительном повышении уровня NO_2 только при использовании доз NO, превышающих 40 ppm [35].

Метгемоглобинемия. Воздействие NO на циркулирующие эритроциты приводит к образованию нитрозилгемоглобина, который быстро окисляется до метгемоглобина (MetHb). При использовании стандартных доз iNO продукция MetHb $> 2,5\%$ у новорожденных встречается редко [35]. Недоношенные новорожденные подвергаются повышенному риску повышения уровня MetHb из-за снижения экспрессии редуктазы MetHb [43, 44].

Ингибирование тромбоцитов. Сообщалось о дисфункции тромбоцитов, индуцированной NO как *in vivo*, так и *in vitro*, что вызывает обеспокоенность по поводу использования iNO у недоношенных новорожденных [45–47]. Время кровотечения может резко увеличиваться при приеме стандартных доз iNO [48].

Противопоказания к терапии iNO

Метгемоглобинемия. Окисление гемоглобина NO из состояния двухвалентного железа в трехвалентное приводит к образованию MetHb, при котором кислород-связывающая способность гемоглобина нарушается, что приводит к смещению влево кривой диссоциации кислорода гемоглобина и снижению доставки кислорода в ткани. Накопление MetHb $> 10\%$ может привести к метгемоглобинемии, характеризуемой тканевой гипоксией; однако при цианозе это может не проявляться клинически до тех пор, пока уровень не достигнет > 15 – 20% . Рекомендуется отменять iNO, когда уровень MetHb превышает 4,0 %. Хотя и редко, врожденные формы метгемоглобинемии, обусловленные генетическим дефицитом редуктазы цитохрома b5 или b5, могут проявляться как критическая гипоксемия [49]. Способность переноса кислорода может еще больше снизиться, если у таких новорожденных применяется iNO.

Дисфункция левого желудочка. Использование iNO у новорожденных с сердечной недостаточностью и признаками систолической или диастолической дисфункции ЛЖ без дополнительных мер по улучшению сердечной функции может усугубить гипоксию. При дисфункции ЛЖ снижается антеградный легочный венозный кровоток, что приводит к венозной, или «посткапиллярной» ЛГ. При отеке легких, вторичном по отношению к венозной ЛГ, может ухудшаться газообмен, что способствует увеличению ЛСС. При использовании iNO кровоток в легочной артерии может увеличиться, но не приведет к устойчивому улучшению оксигенации из-за усугубления отека легких и легочно-го венозного застоя. К группе риска дисфункции ЛЖ относятся дети с ВДГ, гипоксемически-ишемической энцефалопатией, сепсисом и пациенты после операций с применением искусственного кровообращения. Признаки, указывающие по данным ЭхоКГ на плохую функцию ЛЖ, включают шунтирование протоков справа налево и предсердное шунтирование слева направо, регургитацию митрального клапана и дилатацию левого предсердия. Клинический эффект может быть улучшен при использовании инфузии милриона – ингибитора фосфодиэстеразы 3, при назначении которого снижается ЛСС, уменьшается постнагрузка

ЛЖ за счет системной вазодилатации и улучшается работа миокарда ЛЖ [50–52]. В неотложных ситуациях оправдано пробное подключение iNO в ожидании данных ЭхоКГ. Минимальное улучшение или ухудшение гипоксемии на фоне приема iNO является признаком дисфункции ЛЖ, при которой требуется прекращение ингаляции NO.

Врожденные пороки сердца. Поддержание доставки кислорода в ткани при ВПС с дуктус-зависимым системным кровотоком (синдром гипоплазии левого сердца, коарктация аорты) зависит от шунтирования крови справа налево через ОАП. Инфузия простагландинов Е1 для поддержания проходимости ОАП действует как неспецифический вазодилататор [53]. Добавление iNO при дуктус-зависимых ВПС может значительно уменьшить или обратить вспять сброс крови справа налево, что приводит к снижению системного кровотока и острой декомпенсации. Конкретные диагнозы, которые следует оценить с помощью ЭхоКГ перед использованием iNO, включают синдром гипоплазии левых отделов сердца, критический стеноз аорты и аномалии дуги аорты (перерыв дуги аорты, критическая коарктация). Ухудшение или минимальное изменение оксигенации с началом iNO может указывать на дисфункцию ЛЖ или тотальный аномальный дренаж легочных вен. По сравнению с дисфункцией ЛЖ при тотальном аномальном дренаже легочных вен требуется срочное обследование для определения тактики кардиохирургического вмешательства.

Поддерживающее лечение легочной гипертензии

Несмотря на эффективность в улучшении оксигенации, по данным клинических исследований отмечено, что польза iNO зависит от предварительной оптимизации рекрутирования легких, системной гемодинамики и работы сердца [54].

Респираторная поддержка. До 40 % новорожденных не реагируют на iNO, причем наиболее распространенной причиной неадекватного ответа является плохая альвеолярная доставка из-за недостаточного раскрытия легких. У большинства детей с ЛГ на развитие заболевания влияет основное заболевание легких. Конкретные стратегии искусственной вентиляции легких (ИВЛ) зависят от сочетания основных заболеваний дыхательных путей и паренхиматозного заболевания легких. Оптимальное рекрутирование легких для налаживания газообмена и улучшения функциональной остаточной емкости не только важно для лечения ПЛГН, но также может снизить потребность в легочной вазодилататорной терапии. При небольших объемах легких экстраальвеолярная компрессия легочных сосудов приведет к гипоксемии, а выраженная гиперинфляция способствует капиллярной компрессии и внутрилегочному шунтированию. Некоторым новорожденным для увеличения рекрутования легких и поддержания оптимального дыхательного объема назначается высокочастотная (ВЧ) ИВЛ, при которой возможно избежать повреждения легких, вызванного перерастяжением [54–56]. После оптимального рекрутирования легких iNO-терапия

может быть надежно проведена с использованием ИВЛ и ВЧ ИВЛ [40].

Сурфактант. Терапевтический эффект iNO зависит от поддержания альвеолярно-капиллярной системы. При наличии данных за неполное рекрутирование легких, несмотря на агрессивную механическую вентиляцию легких, следует рассмотреть экзогенное введение сурфактанта. По результатам многоцентрового РКИ до ингаляций NO показано снижение частоты применения ЭКМО при использовании раннего эндотрахеального введения сурфактанта. При введении сурфактанта с меньшей вероятностью уменьшалось использование ЭКМО при индексе оксигенации (OI) > 20 или когда ЛГ не была вызвана заболеванием легких (идиопатическая ЛГ) [57]. По данным последних РКИ с участием новорожденных с ПЛГН и средним OI > 35 сравнивалась эффективность iNO с одновременным применением сурфактанта или плацебо (воздух). По сравнению с группой плацебо при совместном введении сурфактанта и iNO снижалось число неудач лечения, улучшался ответ на iNO и снижалось применение ЭКМО или смертность [58].

Кислородная терапия. В периоды ОНЛГ, когда усиление шунтирования справа налево и снижение выброса ЛЖ могут поставить под угрозу перфузию органов-мишеней, оптимизация доставки O_2 к тканям является обязательной. Таким образом, терапией первой линии при ОНЛГ остается O_2 , который обладает мощным сосудорасширяющим действием и вызывает селективную легочную вазодилатацию за счет прямой активации кальций-активируемых каналов К1 и увеличения продукции NO после рождения [59, 60]. Однако даже относительно короткие периоды гипероксии могут способствовать развитию окислительного стресса, нарушать передачу сигналов NO-сGMP, усиливать воспаление и усугублять повреждение легочных сосудов [61]. Помимо улучшения легочной гемодинамики и соответствия вентиляционно-перфузионного соотношения (V / Q), способность iNO снижать потребность в дополнительном кислороде может косвенно защищать легкие.

Инотропная и вазопрессорная терапия. При развитии ЛГ у новорожденных наблюдается системная гипотония. При улучшении системного АД может снизиться внелегочный сброс крови справа налево. Степень шунтирования зависит от разницы давления между системным и легочным сосудистым руслом. Улучшение системного АД уменьшает градиент давления справа налево, улучшая кровоток в легочной артерии. При разумном использовании вазоактивных препаратов наблюдается снижение нежелательных физиологических эффектов, поскольку у младенцев реакция на дозу варьируется, и многие из этих препаратов вызывают легочную вазоконстрикцию [62].

Раннее применение оксида азота у новорожденных и недоношенных детей

Частота возникновения ПЛГН обратно пропорциональна степени недоношенности, хотя она может быть распространена у крайне недоношенных новорож-

денных [63]. Показано, что терапия iNO одинаково эффективна для улучшения оксигенации у недоношенных и доношенных новорожденных [64]. У недоношенных детей с подозрением на гипоплазию легких из-за длительного разрыва плодных оболочек или маловодия, скорее всего, следует ожидать ответа на терапию iNO [65]. По данным нескольких серий случаев в этой популяции показано улучшение оксигенации, при этом получены рекомендации по выборочному использованию у недоношенных новорожденных с подтвержденным диагнозом ПЛГН при гипоплазии легких [66–68].

В отличие от доношенных детей, начальная стартовая доза iNO у недоношенных составляет 5 ppm [44, 69]. Увеличение дозы до 10 ppm может потребоваться для недоношенных детей, у которых продемонстрирован частичный ответ, определяемый как увеличение парциального давления кислорода в артериальной крови на 10–20 мм рт. ст. [44]. У недоношенных новорожденных изучалось применение более высокой дозы – 20 ppm, однако увеличения внутрижелудочных кровоизлияний (ВЖК) при назначении в возрасте старше 7 суток жизни не показано [70].

Рекомендуется соблюдать осторожность как в начале лечения, так и при отмене iNO у недоношенных новорожденных из-за быстрых гемодинамических изменений, которые способствуют повышенному риску ВЖК [44]. По данным РКИ повышенного риска ВЖК или кровотечения при использовании изученных доз (5–10 ppm) не выявлено, при этом в некоторых исследованиях показано значительное снижение риска ВЖК [69, 71].

Применение оксида азота у недоношенных детей с целью профилактики развития бронхолегочной дисплазии

По данным доклинических исследований продемонстрированы улучшение роста легких и сосудов, уменьшение воспаления и снижение окислительного стресса из-за воздействия iNO, что указывает на потенциальную клиническую пользу в предотвращении БЛД [72–74]. По результатам многочисленных РКИ изучалась роль профилактического применения iNO в предотвращении БЛД, но из-за неоднозначных результатов iNO в настоящее время в качестве профилактической терапии не рекомендуется [75]. Однако в отличие от краткосрочных и досрочных исследований, направленных на включение младенцев с физиологией ЛГ, ни в одном из исследований недоношенных новорожденных не использовался ЭхоКГ-скрининг в качестве критерия для включения в исследование. iNO может играть роль в снижении риска БЛД при избирательном использовании у недоношенных новорожденных при оценке данных ЭхоКГ [76] и выявлении ЛГ.

Отсроченное назначение оксида азота

У некоторых новорожденных с БЛД или ВДГ в дальнейшем развивается ЛГ. Длительное применение iNO, доставляемого инвазивно или неинвазивно для под-

держания низкого ЛСС, может рассматриваться для поддержания соединения правого желудочка и легочной артерии [77]. Эволюция поздней ЛГ у детей с БЛД или ВДГ различается и осложняется острыми эпизодами ЛГ, провоцируемыми физиологическим стрессом. Улучшая респираторную поддержку, iNO можно использовать для лечения острых эпизодов ЛГ, но этим пациентам могут потребоваться другие легочные вазодилататоры, такие как ингаляционный простациклин, силденафил или антагонисты эндотелиновых рецепторов [5, 77].

Оборудование для проведения ингаляции оксида азота

Ингаляции NO осуществляются в процессе традиционной ИВЛ, ВЧ ИВЛ или респираторной поддержки в режиме самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением в дыхательных путях и при самостоятельном дыхании с дотацией кислородно-воздушной смеси путем подачи газовой смеси непосредственно в контур через коннектор в контуре у пациента [6].

Газовая смесь NO в азоте зарегистрирована более чем в 20 странах мира как лекарственное средство или медицинский газ. Однако данная газовая смесь производится российскими газовыми компаниями исключительно как техническая или калибровочная смесь поверочных газов, при этом их регистрация как медицинского препарата отсутствует, что часто ограничивает распространение данной методики лечения в практическом здравоохранении. В связи со статусом офф-лейбл при назначении iNO требуется оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение, а также заключение врачебной комиссии [2, 5, 6].

Подача NO из баллонов в дыхательный контур пациента осуществляется при помощи дозирующих систем, оснащенных устройствами регулирования потока и приборами мониторинга концентрации ингаляционных газов. Согласно Приложению № 6 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.12 № 921н, установка для проведения iNO входит в стандарт оснащения отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

При проведении ингаляций NO для обеспечения безопасности пациента в оборудовании рекомендовано наличие возможности снижения и отключения подачи газовой смеси при превышении концентрации NO и NO₂ в контуре пациента. При проведении ингаляций NO в помещении необходимо 1 раз в сутки проводить мониторинг концентрации NO и NO₂ для обеспечения безопасности персонала. Верхняя граница уровня NO в окружающей среде составляет 25 ppm, NO₂ – 5 ppm. Респираторное оборудование, к которому подключена iNO, должно быть оборудовано специальными очищающими фильтрами для нейтрализации сбрасываемой газовой смеси в окружающую среду [4, 6].

Специалистами Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» госкорпорации «Росатом» в 2018 г. разработана технология синтеза NO в газовом разряде из окружающего воздуха. Технология основана на процессе окисления атмосферного азота в неравновесной плазме газового разряда и отличается высокой точностью наработки и стабильным поддержанием концентрации NO в дыхательной смеси. На основе технологии разработан и создан аппарат для терапии iNO «Тианокс». Аппарат для терапии NO АИТ-NO-01 «Тианокс» получил регистрационное удостоверение медицинского изделия в 2020 г. Аппарат «Тианокс» обеспечивает синтез NO из воздуха непосредственно во время проведения терапии, подачу NO в дыхательный контур пациента, регулировку и непрерывный мониторинг концентрации NO в дыхательной смеси. Технические решения, используемые в аппарате, защищены пятью российскими патентами. Синтез NO осуществляется в разрядной камере в импульсно-периодическом разряде из окружающего воздуха. Синтезируемая в генераторе NO-содержащая газовая смесь с объемной скоростью $0,45 \pm 0,2$ л / мин поступает в блок очистки. Принцип действия блока основан на процессе химической адсорбции NO₂. Далее газ подается в терапевтический контур пациента. В контуре NO перемешивается с основным дыхательным потоком, который может подаваться от внешнего побудителя (аппарат ИВЛ, компрессор, концентратор кислорода и т. п.) или встроенного блока подачи воздуха аппарата. Непосредственно перед подачей пациенту из дыхательного контура забирается проба газа для анализа в блоке мониторинга. Объемная скорость газа, поступающего на мониторинг, составляет $0,3 \pm 0,1$ л / мин. Аппарат может работать с различными типами дыхательных контуров, конкретное исполнение которых зависит от методики проведения NO-терапии. Измерение концентрации производится в непрерывном режиме. Влияние аппарата на исходный поток дыхательной смеси сведено к минимуму за счет согласования объемной скорости потока, подаваемого в дыхательный контур, и потока, забираемого на газоанализ. Точность поддержания и широкий диапазон выходных концентраций NO позволяют реализовать все известные методики ингаляции NO [78].

В 2020–2024 гг. в отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии Отдела неонатальной и детской хирургии Института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведена ингаляция NO через генератор NO «Тианокс» у новорожденных со следующими ОНЛГ ($n = 169$):

- ВДГ ($n = 119$);
- кистозно-аденоматозной мальформацией легкого ($n = 9$) (большие и огромные комплексы);

- врожденным пороком развития и синдромом утечки воздуха (рецидивирующий пневмоторакс) ($n = 3$);
- врожденной пневмонией ($n = 14$);
- неонатальным сепсисом ($n = 3$);
- неиммунной водянкой плода и новорожденного ($n = 2$);
- критическими ВПС ($n = 4$);
- множественными пороками развития ($n = 15$).

В 2024 г. использование ингаляций NO через генератор NO «Тианокс» запланировано у новорожденных с ХНЛГ (БЛД).

Основной организационный вывод при работе с генератором NO «Тианокс» состоит в признании факта, что NO больше не является терапией оффлайбл в неонатологии. Ведь использование iNO через генератор NO проводится с помощью медицинского оборудования с регистрационным удостоверением по медицинской технологии, описанной в клинических рекомендациях «Легочная гипертензия у детей» [2] и национальном руководстве «Неонатология» [79, 80]. По результатам применения iNO через генератор NO «Тианокс» у новорожденных сделаны следующие технические и медицинские выводы:

- время подключения NO сокращается до 45 с;
- сокращается время принятия решения о подключении NO дежурными врачами анестезиологами-реаниматологами;
- отсутствует процесс переключения баллонов с NO;
- у новорожденных не развиваются ЛГ-кризы, связанные с переключением баллонов;
- не требуется проведения процедуры калибровки сенсоров мониторинга NO и NO₂.

Заключение

Огромные успехи в понимании патологических механизмов, приводящих к неонатальной ЛГ, сфокусированные на передаче сигналов NO, обусловили широкое использование iNO в уходе за новорожденными. По результатам многочисленных исследований продемонстрирована клиническая польза iNO, при этом подчеркивается его запас безопасности у доношенных и недоношенных детей. Применение iNO у новорожденных и недоношенных детей является проверенной, с высоким уровнем доказательности «спасающей» технологией при ОНЛГ и ХНЛГ. Применение технологии iNO с помощью генератора NO «Тианокс» является доступной и максимально разработанной методикой в неонатологии.

Литература / References

1. Абдулатипова И.В., Белкина М.В., Белозеров Ю.М. и др. Легочная гипертензия у детей: руководство. М.: Актелион Фармасьютикалз; 2013. / Abdulatipova I.V., Belkina M.V., Belozerov Yu.M. et al. [Pulmonary hypertension in children: a guide]. Moscow: Actelion Pharmaceuticals; 2013 (in Russian).
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия у детей. М.; 2017. Доступно на: https://cr.minsdrav.gov.ru/recomend/31_1?sys-clid=lwumvccw7r222227221 / Ministry of Health of the Russian Fed-

- eration [Clinical guidelines. Mild hypertension in children]. Moscow; 2017. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/31_1?syscid=1-wumvcw7r222227221 (in Russian).
3. Ruoss J.L., Rios D.R., Levy P.T. Updates on management for acute and chronic phenotypes of neonatal pulmonary hypertension. *Clin. Perinatol.* 2020; 47 (3): 593–615. DOI: 10.1016/j.clp.2020.05.006.
 4. Буров А.А., Пруткин М.Е., Гребенников В.А. и др. Проект клинического протокола по диагностике и терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014; (1): 145–160. Доступно на: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/jarticles_neonat/82.html / Буров А.А., Пруткин М.Е., Гребенников В.А. et al. [Draft clinical protocol for the diagnosis and treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2014; (1): 145–160 Available at: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/jarticles_neonat/82.html (in Russian).
 5. Миклашевич И.М., Школьникова М.А., Горбачевский С.В. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018; 17 (2): 101–124. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-2-101-124. / Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Gorbachevsky S.V. et al. [Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2018; 17 (2): 101–124. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-2-101-124 (in Russian).
 6. Буров А.А. Терапия оксидом азота в неонатологии. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014; (4): 73–86. Доступно на: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/jarticles_neonat/123.html?SSr=410134d89315fffff27c_07e8051f0f2905-1352 / Буров А.А. [Nitric oxide therapy in neonatology]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2014; (4): 73–86. Available at: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/jarticles_neonat/123.html?SSr=410134d89315fffff27c_07e8051f0f2905-1352 (in Russian).
 7. Roberts J.D., Polaner D.M., Lang P., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet.* 1992; 340 (8823): 818–819. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92686-a.
 8. Kinsella J.P., Neish S.R., Shaffer E., Abman S.H. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet.* 1992; 340 (8823): 819–820. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92687-b.
 9. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (9): 597–604. DOI: 10.1056/NEJM199702273360901.
 10. Clark R.H., Kueser T.J., Walker M.W. et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (7): 469–474. DOI: 10.1056/NEJM200002173420704.
 11. Stahlman M. Treatment of cardiovascular disorders of the newborn. *Pediatr. Clin. North Am.* 1964; 11 (2): 363–400. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)31554-1.
 12. Rudolph A.M., Drorbaugh J.E., Auld P.A. et al. Studies on the circulation in the neonatal period. The circulation in the respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1961; 27: 551–566. DOI: 10.1542/peds.27.4.551.
 13. Roberton N.R., Hallidie-Smith K.A., Davis J.A. Severe respiratory distress syndrome mimicking cyanotic heart-disease in term babies. *Lancet.* 1967; 2 (7526): 1108–1110. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)90616-2.
 14. Gersony W.M., Duc G.V., Sinclair J.C. “PFC” syndrome (persistence of fetal circulation). *Circulation.* 1969; 40 (Suppl. 1): 3–87.
 15. Levin D.L., Heymann M.A., Kitterman J.A. et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J. Pediatr.* 1976; 89 (4): 626–630. DOI: 10.1016/s0022-3476(76)80405-2.
 16. Harrison M.R., de Lorimier A.A. Congenital diaphragmatic hernia. *Surg. Clin. North Am.* 1981; 61 (5): 1023–1035. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)42528-4.
 17. Rudolph A.M. High pulmonary vascular resistance after birth: I. Pathophysiologic considerations and etiologic classification. *Clin. Pediatr. (Phila).* 1980; 19 (9): 585–590. DOI: 10.1177/000992288001900902.
 18. Mous D.S., Buscop-van Kempen M.J., Wijnen R.M.H. et al. Changes in vasoactive pathways in congenital diaphragmatic hernia associated pulmonary hypertension explain unresponsiveness to pharmacotherapy. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 187. DOI: 10.1186/s12931-017-0670-2.
 19. Furchtgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288 (5789): 373–376. DOI: 10.1038/288373a0.
 20. Cornfield D.N., Chatfield B.A., McQueston J.A. et al. Effects of birth-related stimuli on L-arginine-dependent pulmonary vasodilation in ovine fetus. *Am. J. Physiol.* 1992; 262 (5, Pt 2): H1474–1481. DOI: 10.1152/ajpheart.1992.262.5.H1474.
 21. Abman S.H., Chatfield B.A., Hall S.L., McMurry I.F. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. *Am. J. Physiol.* 1990; 259 (6, Pt 2): H1921–1927. DOI: 10.1152/ajpheart.1990.259.6.H1921.
 22. Abman S.H., Chatfield B.A., Rodman D.M. et al. Maturational changes in endothelium-derived relaxing factor activity of ovine pulmonary arteries in vitro. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (4, Pt 1): L280–285. DOI: 10.1152/ajplung.1991.260.4.L280.
 23. Fineman J.R., Soifer S.J., Heymann M.A. The role of pulmonary vascular endothelium in perinatal pulmonary circulatory regulation. *Semin. Perinatol.* 1991; 15 (1): 58–62. Available at: https://www.researchgate.net/publication/21093259_The_role_of_pulmonary_vascular_endothelium_in_perinatal_pulmonary_circulatory_regression
 24. Kinsella J.P., McQueston J.A., Rosenberg A.A., Abman S.H. Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *Am. J. Physiol.* 1992; 263 (3, Pt 2): H875–880. DOI: 10.1152/ajpheart.1992.263.3.H875.
 25. Kinsella J.P., Ivy D.D., Abman S.H. Ontogeny of NO activity and response to inhaled NO in the developing ovine pulmonary circulation. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (5, Pt 2): H1955–1961. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.5.H1955.
 26. Shaul P.W., Afshar S., Gibson L.L. et al. Developmental changes in nitric oxide synthase isoform expression and nitric oxide production in fetal baboon lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002; 283 (6): L1192–1199. DOI: 10.1152/ajplung.00112.2002.
 27. Pepke-Zaba J., Higenbottam T.W., Dinh-Xuan A.T. et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet.* 1991; 338 (8776): 1173–1174. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92033-x.
 28. Frostell C., Fratacci M.D., Wain J.C. et al. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation.* 1991; 83 (6): 2038–2047. DOI: 10.1161/01.cir.83.6.2038.
 29. Roberts J.D. Jr., Chen T.Y., Kawai N. et al. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ. Res.* 1993; 72 (2): 246–254. DOI: 10.1161/01.res.72.2.246.
 30. Villamor E., Le Cras T.D., Horan M.P. et al. Chronic intrauterine pulmonary hypertension impairs endothelial nitric oxide synthase in the ovine fetus. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (5, Pt 1): L1013–1020. DOI: 10.1152/ajplung.1997.272.5.L1013.
 31. Zayek M., Cleveland D., Morin F.C. 3rd. Treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb by inhaled nitric oxide. *J. Pediatr.* 1993; 122 (5, Pt 1): 743–750. DOI: 10.1016/s0022-3476(06)80020-x.
 32. Kinsella J.P., Parker T.A., Galan H. et al. Independent and combined effects of inhaled nitric oxide, liquid perfluorochemical, and high-frequency oscillatory ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Chest.* 1999; 116 (1, Suppl.): 15–16S. DOI: 10.1378/chest.116.suppl_1.15s.
 33. Rossaint R., Falke K.J., López F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 (6): 399–405. DOI: 10.1056/NEJM199302113280605.
 34. Tworetzky W., Bristow J., Moore P. et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet.* 2001; 357 (9250): 118–120. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03548-0.
 35. Davidson D., Barefield E.S., Kattwinkel J. et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics.* 1998; 101 (3, Pt 1): 325–334. DOI: 10.1542/peds.101.3.325.
 36. Sokol G.M., Fineberg N.S., Wright L.L., Ehrenkranz R.A. Changes in arterial oxygen tension when weaning neonates from inhaled nitric oxide. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (1): 14–19. DOI: 10.1002/ppul.1083.
 37. Black S.M., Heidersbach R.S., McMullan D.M. et al. Inhaled nitric oxide inhibits NOS activity in lambs: potential mechanism for

- rebound pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (5): H1849–1856. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.277.5.H1849.
38. Rawat M., Lakshminrusimha S., Vento M. Pulmonary hypertension and oxidative stress: where is the link? *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2022; 27 (4): 101347. DOI: 10.1016/j.siny.2022.101347.
 39. Roberts J.D. Jr, Fineman J.R., Morin F.C. 3rd et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (9): 605–610. DOI: 10.1056/NEJM199702273360902.
 40. Kinsella J.P., Truog W.E., Walsh W.F. et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J. Pediatr.* 1997; 131 (1, Pt 1): 55–62. DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70124-0.
 41. Goldman A.P., Tasker R.C., Haworth S.G. et al. Four patterns of response to inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 1996; 98 (4, Pt 1): 706–713. DOI: 10.1542/peds.98.4.706.
 42. Foubert L., Fleming B., Latimer R. et al. Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet.* 1992; 339 (8809): 1615–1616. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91886-d.
 43. Frostell C.G., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide, clinical rationale and applications. *Adv. Pharmacol.* 1995; 34: 439–456. DOI: 10.1016/s1054-3589(08)61102-3.
 44. Van Meurs K.P., Wright L.L., Ehrenkranz R.A. et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (1): 13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa043927.
 45. Van Meurs K.P., Rhine W.D., Asselin J.M., Durand D.J. Response of premature infants with severe respiratory failure to inhaled nitric oxide. Preemie NO Collaborative Group. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24 (5): 319–323. DOI: 10.1002/(sici)1099-0496(199711)24:5<319::aid-pul3>3.0.co;2-d.
 46. Höglund M., Frostell C., Arnberg H., Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet.* 1993; 341 (8861): 1664–1665. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90802-n.
 47. Bassenge E. Antiplatelet effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide donors. *Eur. Heart. J.* 1991; 12 (Suppl. E): 12–15. DOI: 10.1093/euroheartj/12.suppl_e.12.
 48. George T.N., Johnson K.J., Bates J.N., Segar J.L. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J. Pediatr.* 1998; 132 (4): 731–734. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70370-1.
 49. Ward J., Motwani J., Baker N. et al. Congenital methemoglobinemia identified by pulse oximetry screening. *Pediatrics.* 2019; 143 (3): e20182814. DOI: 10.1542/peds.2018-2814.
 50. Bischoff A.R., Habib S., McNamara P.J., Giesinger R.E. Hemodynamic response to milrinone for refractory hypoxemia during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Perinatol.* 2021; 41 (9): 2345–2354. DOI: 10.1038/s41372-021-01049-y.
 51. James A.T., Corcoran J.D., McNamara P.J. et al. The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. *Cardiol. Young.* 2016; 26 (1): 90–99. DOI: 10.1017/S1047951114002698.
 52. Kinsella J.P., Steinhorn R.H., Mullen M.P. et al. The left ventricle in congenital diaphragmatic hernia: Implications for the management of pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 2018; 197: 17–22. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.02.040.
 53. Cookson M.W., Abman S.H., Kinsella J.P., Mandell E.W. Pulmonary vasodilator strategies in neonates with acute hypoxic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2022; 27 (4): 101367. DOI: 10.1016/j.siny.2022.101367.
 54. Kinsella J.P., Abman S.H. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J. Pediatr.* 2000; 136 (6): 717–726. DOI: 10.1016/S0022-3476(00)10660-2.
 55. Clark R.H., Yoder B.A., Sell M.S. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1994; 124 (3): 447–454. DOI: 10.1016/s0022-3476(94)70374-4.
 56. Kuluz M.A., Smith P.B., Mears S.P. et al. Preliminary observations of the use of high-frequency jet ventilation as rescue therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45 (4): 698–702. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.07.025.
 57. Lotze A., Mitchell B.R., Bulas D.I. et al. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in term infants study group. *J. Pediatr.* 1998; 132 (1): 40–47. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70482-2.
 58. González A., Bancalari A., Osorio W. et al. Early use of combined exogenous surfactant and inhaled nitric oxide reduces treatment failure in persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled trial. *J. Perinatol.* 2021; 41 (1): 32–38. DOI: 10.1038/s41372-020-00777-x.
 59. Cornfield D.N., Reeve H.L., Tolarova S. et al. Oxygen causes fetal pulmonary vasodilation through activation of a calcium-dependent potassium channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93 (15): 8089–8094. DOI: 10.1073/pnas.93.15.8089.
 60. Cornfield D.N. Developmental regulation of oxygen sensing and ion channels in the pulmonary vasculature. *Adv. Exp. Biol.* 2010; 661: 201–220. DOI: 10.1007/978-1-60761-500-2_13.
 61. Farrow K.N., Grob B.S., Schumacker P.T. et al. Hyperoxia increases phosphodiesterase 5 expression and activity in ovine fetal pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2008; 102 (2): 226–233. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.161463.
 62. Giesinger R.E., McNamara P.J. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: an approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin. Perinatol.* 2016; 40 (3): 174–188. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.12.005.
 63. Nakanishi H., Suenaga H., Uchiyama A. et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in extremely preterm infants: a Japanese cohort study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103 (6): F554–561. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313778.
 64. Nelin L., Kinsella J.P., Courtney S.E. et al. Use of inhaled nitric oxide in preterm vs term/near-term neonates with pulmonary hypertension: results of the PaTTerN registry study. *J. Perinatol.* 2022; 42 (1): 14–18. DOI: 10.1038/s41372-021-01252-x.
 65. Peliowski A., Finer N.N., Etches P.C. et al. Inhaled nitric oxide for premature infants after prolonged rupture of the membranes. *J. Pediatr.* 1995; 126 (3): 450–453. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70467-1.
 66. Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L. et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation.* 2015; 132 (21): 2037–2099. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000329.
 67. Kinsella J.P., Steinhorn R.H., Krishnan U.S. et al. Recommendations for the use of inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with severe pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 2016; 170: 312–314. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.050.
 68. Chock V.Y., Van Meurs K.P., Hintz S.R. et al. Inhaled nitric oxide for preterm premature rupture of membranes, oligohydramnios, and pulmonary hypoplasia. *Am. J. Perinatol.* 2009; 26 (4): 317–322. DOI: 10.1055/s-0028-1104743.
 69. Kinsella J.P., Cutler G.R., Walsh W.F. et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (4): 354–364. DOI: 10.1056/NEJMoa060442.
 70. Ballard R.A., Truog W.E., Cnaan A. et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (4): 343–353. DOI: 10.1056/NEJMoa061088.
 71. Kinsella J.P., Walsh W.F., Bose C.L. et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 354 (9184): 1061–1065. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)03558-8.
 72. Balasubramaniam V., Maxey A.M., Morgan D.B. et al. Inhaled NO restores lung structure in eNOS-deficient mice recovering from neonatal hypoxia. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006; 291 (1): L119–127. DOI: 10.1152/ajplung.00395.2005.
 73. Tourneux P., Markham N., Seedorf G. et al. Inhaled nitric oxide improves lung structure and pulmonary hypertension in a model of bleomycin-induced bronchopulmonary dysplasia in neonatal rats. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009; 297 (6): L1103–1111. DOI: 10.1152/ajplung.00293.2009.
 74. Kinsella J.P., Parker T.A., Galan H. et al. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr. Res.* 1997; 41 (4, Pt 1): 457–463. DOI: 10.1203/00006450-199704000-00002.
 75. Kumar P.; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics.* 2014; 133 (1): 164–170. DOI: 10.1542/peds.2013-3444.
 76. Giesinger R.E., Rios D.R., Chatmethakul T. et al. Impact of early hemodynamic screening on extremely preterm outcomes in a high-per-

- formance center. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (3): 290–300. DOI: 10.1164/rccm.202212-2291OC.
77. Kinsella J.P., Parker T.A., Ivy D.D., Abman S.H. Noninvasive delivery of inhaled nitric oxide therapy for late pulmonary hypertension in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr.* 2003; 142 (4): 397–401. DOI: 10.1067/mpd.2003.140.
78. 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. / Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., Shirshin A.S. [Device for inhalation NO-therapy]. *Pribory i tekhnika eksperimenta.* 2019; (5): 158–159. DOI: 10.1134/S0032816219040037 (in Russian).
79. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., ред. Неонатология: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023; Т. 1. DOI: 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752. / Volodin N.N., Degtyarev D.N., eds. [Neonatology: guidelines]. 2nd Edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2023; Vol. 1. DOI: 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752 (in Russian).
80. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., ред. Неонатология: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023; Т. 2. DOI: 10.33029/9704-7829-5-NNG-2023-1-768. / Volodin N.N., Degtyarev D.N., eds. [Neonatology: guidelines]. 2nd Edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2023; Vol. 2. DOI: 10.33029/9704-7829-5-NNG-2023-1-768 (in Russian).

Поступила: 01.04.24

Принята к печати: 24.04.24

Received: April 01, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Буров Артем Александрович – к. м. н., заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатальной и детской хирургии Института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 438-14-24; e-mail: a_burov@oparina4.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7374-9803>)

Artem A. Burov, Candidate of Medicine, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Department of Neonatal and Pediatric Surgery, Institute of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation; tel.: (495) 438-14-24; e-mail: a_burov@oparina4.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7374-9803>)

Зубков Виктор Васильевич – д. м. н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 438-22-66; e-mail: v_zubkov@oparina4.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8366-5208>)

Viktor V. Zubkov, Doctor of Medicine, Professor, Director, Institute of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation; tel.: (495) 438-22-66; e-mail: v_zubkov@oparina4.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8366-5208>)

Участие авторов

Буров А.А. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

Зубков В.В. – редактирование текста

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

Authors Contribution

Burov A.A. – collection and processing of the material, writing the text, editing the article

Zubkov V.V. – editing the text.

All the authors of the article 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.



Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние внутренних органов: экспериментальное исследование

A.E.Баутин¹✉, А.М.Радовский¹, А.О.Маричев¹, В.В.Осоких¹, Н.Ю.Семенова¹, З.Е.Артюхина¹, С.Е.Воронин¹, Л.А.Мурашова², Н.А.Котин¹, В.А.Цинзерлинг¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме

Целью исследования явилась оценка влияния оксида азота (NO), добавляемого в оксигенатор в период искусственного кровообращения (ИК), на печень и почки свиней. **Материалы и методы.** Эксперимент проводился на свиньях ($n = 10$), которым выполнялась операция на сердце с использованием ИК. Животным экспериментальной группы во время ИК в оксигенатор добавлялся NO в концентрации 100 ppm (группа «ИК-NO») ($n = 5$). Животные контрольной группы («ИК-контроль») ($n = 5$) NO не получали. Длительность операции составила 4 ч, после чего следовало послеоперационное наблюдение в течение 12 ч. Для оценки повреждения печени и почек определялись уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, креатинина и липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL), исходно, при отлучении от ИК и через 6 и 12 ч после отлучения от ИК. Также проводилось патоморфологическое исследование печени и почек. **Результаты.** При проведении эксперимента намеренно использовался длительный период ИК, после которого у свиней обнаружено повреждение печени. У животных группы «ИК-контроль» выявлено повышение концентрации АЛТ – с 43 (34; 44) ед. / л исходно до 82 (53; 99) ед. / л – через 12 ч после ИК ($p < 0,05$). Концентрация АСТ в группе «ИК-контроль» увеличилась с 25 (17; 26) ед. / л исходно до 269 (164; 376) ед. / л – через 12 ч после ИК ($p < 0,05$). Статистически значимого повышения концентрации АЛТ и АСТ в группе «ИК-NO» не отмечено. Значимых различий в концентрациях АЛТ и АСТ между группами «ИК-NO» и «ИК-контроль» не обнаружено. У свиней группы «ИК-контроль» выявлено повышение уровня креатинина со 131 (129; 133) мкмоль / л исходно до 273 (241; 306) мкмоль / л – через 12 ч после ИК ($p < 0,05$). Значительного повышения уровня креатинина в группе «ИК-NO» не установлено. Через 12 ч после отлучения от ИК концентрация креатинина в группе «ИК-NO» была значимо ниже, чем в группе «ИК-контроль» (183 (168; 196) мкмоль / л vs 273 (241; 306) мкмоль / л соответственно; $p = 0,008$). Значимых различий между исследуемыми группами по уровню NGAL не установлено. При патоморфологическом исследовании обнаружены характерные альтеративные изменения в тканях, нарушение кровообращения, воспалительная инфильтрация разной степени выраженности, что в комплексе является проявлением острого повреждающего действия ИК на ткани. В группе «ИК-NO» степень выраженности патологических изменений, измеряемая в баллах, была ниже, чем в контрольной группе, однако статистически значимых различий не отмечено. **Заключение.** В случае длительного ИК при добавлении в оксигенатор NO повреждения печени и почек были значимо меньшими, однако требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: оксид азота, искусственное кровообращение, острое почечное повреждение, повреждение печени, кардиохирургия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке и в сотрудничестве со специалистами Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики».

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Биоэтическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № ПЗ_22_6_Баутин А.Е._V2 от 08.06.22).

© Баутин А.Е. и соавт., 2024

Для цитирования: Баутин А.Е., Радовский А.М., Маричев А.О., Осоких В.В., Семенова Н.Ю., Артюхина З.Е., Воронин С.Е., Мурашова Л.А., Котин Н.А., Цинзерлинг В.А. Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние внутренних органов: экспериментальное исследование. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 350–363. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-350-363

The effect of nitric oxide supplied to the oxygenator of the cardiopulmonary bypass on the functions and morphology of internal organs: experimental animal study

Andrey E. Bautin¹✉, Aleksey M. Radovskiy¹, Aleksandr O. Marichev¹, Victor V. Osovskikh¹, Natalya Y. Semenova¹, Zoya E. Artyukhina¹, Stepan E. Voronin¹, Lada A. Murashova², Nikolay A. Kotin¹, Vsevolod A. Zinslerling¹

¹ Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russia

² World-Class Research Centre for Personalized Medicine: ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russia

Abstract

To evaluate the effect of NO added to the oxygenator during CPB on the liver and kidneys in pigs. **Methods.** The experiment was conducted on 10 pigs undergoing cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB). Animals of the experimental group (CPB-NO; $n = 5$) received NO with the gas mixture supplied to the oxygenator at 100 ppm. Animals of the control group (CPB-control; $n = 5$) did not receive NO via the oxygenator. The surgery lasted 4 hours and was followed by 12-hour postoperative monitoring. To assess the liver and kidney injury, the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubin, creatinine, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) were determined at baseline, at weaning from the CPB, 6 and 12 hours after weaning from the CPB. A pathomorphological study of the liver and kidneys was also performed. **Results.** A long period of CPB deliberately used in our experiment caused liver injury. In the CPB-control group, an increase in the ALT concentration was found: 43 (34; 44) U/l at baseline to 82 (53; 99) U/l 12 hours after CPB, $p < 0.05$. AST concentration in the CPB-control group increased from 25 (17; 26) U/l at baseline to 269 (164; 376) U/l 12 hours after CPB ($p < 0.05$). We found no significant increase in ALT and AST concentrations in the CPB-NO group. There were no significant differences in ALT and AST concentrations between CPB-NO and CPB-control groups at all study time points. In the CPB-control group, an increase in the creatinine level was found from 131 (129; 133) $\mu\text{mol/l}$ at baseline to 273 (241; 306) $\mu\text{mol/l}$ 12 hours after CPB ($p < 0.05$). We found no significant increase in creatinine levels in the CPB-NO group. Creatinine levels in the CPB-NO group were significantly lower than in the CPB-control group 12 h after weaning from CPB: 183 (168; 196) vs 273 (241; 306) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.008$). We found no significant differences between the study groups by the NGAL level. Morphology revealed characteristic alterative changes in tissues, circulatory disorders, and inflammatory infiltration of varying degrees of severity, which in combination is a manifestation of the acute damaging effect of CPB. In the CPB-NO group, the severity of pathological changes, measured in points, was lower than in the CPB-control group, but no statistically significant differences were found. **Conclusion.** NO added to the oxygenator gas mixture reduces liver and kidney injury during prolonged CPB. Further research is required.

Key words: nitric oxide, cardiopulmonary bypass, acute kidney injury, liver injury, cardiac surgery.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. The research was carried out with the support and collaboration of the Federal State Unitary Enterprise "Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics".

Ethical review. The study was approved by the bioethical committee of the Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No.PZ_22_6_Bautin A.E._V2 dated 06.08.22).

© Bautin A.E. et al., 2024

For citation: Bautin A.E., Radovskiy A.M., Marichev A.O., Osovskih V.V., Semenova N.Y., Artyuhina Z.E., Voronin S.E., Murashova L.A., Zinserling V.A. The effect of nitric oxide supplied to the oxygenator of the cardiopulmonary bypass on the functions and morphology state of internal organs: experimental animal study. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 350–363 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-350-363

Значительная часть операций на сердце выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК). Согласно данным литературы, повреждение печени в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств с использованием ИК встречается с частотой до 10 % [1, 2]. Как правило, периоперационное повреждение печени не сопровождается нарушением функции органа и ограничивается лишь лабораторными изменениями в виде гипербилирубинемии и подъема уровня трансамина с дальнейшим восстановлением в течение нескольких дней [3]. В то же время установлено, что повышение уровня билирубина, встречающееся с частотой 6,5–20 %, ассоциировано с повышенным риском летального исхода [4]. В свою очередь, развитие клинически значимой печеночной недостаточности происходит в 0,1 % случаев кардиохирургических вмешательств и характеризуется повышением риска смерти до 74 % [5].

Острое почечное повреждение (ОПП) является распространенным и серьезным осложнением кардиохирургических вмешательств, выполняемых в условиях ИК. Согласно данным литературы, ОПП развивается у 18,2–30 % пациентов, перенесших операции на сердце. Данное осложнение ассоциировано с длительной госпитализацией, повышенной летальностью и риском острого нарушения мозгового кровообращения [6–9]. Необходимость применения заместительной почечной терапии возникает у 1–2,9 % пациентов

после кардиохирургического вмешательства с использованием ИК [6, 10], при этом 30-дневная летальность у пациентов, которым заместительная почечная терапия выполнялась по поводу ОПП, ассоциированного с ИК, составила 42 % [6]. Таким образом, с учетом того, что связанное с ИК повреждение печени и почек ассоциировано с высокой летальностью, требуются новые подходы к профилактике и лечению данных осложнений.

Одним из отрицательных эффектов ИК является гемолиз, сопровождающийся разрушением эритроцитов с последующим высвобождением в плазму крови оксигемоглобина, который оказывает токсичные эффекты на органы и ткани [11]. Одним из способов утилизации свободного гемоглобина является его окисление оксидом азота (NO) с образованием метгемоглобина. Таким образом, во время ИК происходит повышенное потребление NO, что, в свою очередь, ведет к истощению его запасов и, как следствие, – вазоконстрикции и усилинию системного воспалительного ответа на фоне нарушения перфузии тканей [12].

С целью профилактики повреждения органов при кардиохирургических вмешательствах разработана методика восполнения дефицита NO путем добавления этого газа в контур оксигенатора ИК. Результаты нескольких клинических исследований свидетельствовали о нефропротективных свойствах NO, подаваемого в оксигенатор во время процедуры ИК [13,

14]. Предполагается, что механизмы реализации органопротективных эффектов данной методики связаны с противовоспалительными, антиагрегантными и антиапоптотическими свойствами NO, а также его положительным влиянием на кровоток в условиях ишемии-реперфузии. Однако для более точного представления о фармакодинамике экзогенного NO требуются дальнейшие исследования. Эксперимент посвящен изучению гепато- и нефропротективных свойств NO, добавляемого в оксигенатор при длительном ИК.

Целью исследования явилось изучение влияния NO, подаваемого в оксигенатор аппарата ИК, на функциональное и морфологическое состояние печени и почек у экспериментальных животных. Основу исследования составила гипотеза о том, что NO, подаваемый в оксигенатор аппарата ИК, обладает гепато- и нефропротективным воздействием.

Материалы и методы

Животные. В исследование были включены домашние свиньи ($n = 10$) породы Ландрас женского пола в возрасте 3–4,3 мес. Медиана (Me) массы тела составила 38,9 (37,7; 40,9) кг. Животные были распределены на 2 группы – контрольную ($n = 5$) («ИК-контроль») и экспериментальную («ИК-NO») ($n = 5$). У животных экспериментальной группы во время ИК к оксигенатору аппарата ИК подключался опытный образец установки плазмохимического синтеза NO с подачей этого газа в концентрации 100 ppm. Животным контрольной группы NO в аппарат ИК не подавался. Всем животным выполнялась процедура ИК в течение 4 ч с дальнейшим наблюдением в течение 12 ч. Подобная высокая продолжительность периода ИК была выбрана для индукции более выраженного повреждения печени и почек. После этого все животные выводились из эксперимента. Для сравнительной оценки структурных изменений использовано интактное животное.

Исследование одобрено Биоэтическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № ПЗ_22_6_Баутин А.Е._V2 от 08.06.22).

Аnestезиологическое и перфузиологическое обеспечение. Проводилась сочетанная анестезия, предлагающая использование общей комбинированной анестезии и регионарной анестезии в виде блокады межреберных нервов. При премедикации внутримышечно вводился золазепам / тилематин (Zoletil Virbac, Франция) в дозе 5 мг / кг. В асептических условиях осуществлялись пункция и катетеризация периферической (ушной) вены катетером 18–20 G. После индукции анестезии пропофолом (препарат Пропофол-липуро, Braun, Германия) в дозе 2–3 мг / кг проводилась прямая ларингоскопия и интубация трахеи. После интубации трахеи вводился недеполяризующий миорелаксант рокурония бромид (Круарон, Верофарм, Россия) в дозе 0,6–1,2 мг / кг.

Поддержание анестезии осуществлялось путем ингаляции изофлурана (Aerran Baxter Healthcare Cor-

poration, США) с помощью испарителя Heyer Medical AG (Drager, Германия) в дозировке 1,5–2,5 об.%. С целью обеспечения мониторинга центрального венозного давления и проведения инфузии лекарственных препаратов всем животным под ультразвуковым контролем выполнялась катетеризация латеральной яремной вены.

Инвазивный мониторинг артериального давления (АД) осуществлялся путем катетеризации бедренной артерии катетером Б.Браун 20 G (B.Braun, Германия) по методике Сельдингера. С целью контроля над темпом и характером диуреза устанавливался мочевой катетер Нелатон 10 Fr.

Мониторинг витальных функций осуществлялся с помощью мониторной системы Mindray BeneView T8 (Mindray, Китай). При мониторном контроле во время проведения эксперимента выполнялись пульсоксиметрия, электрокардиография, измерение центральной температуры, инвазивного АД и центрального венозного давления, газового состава вдыхаемой и выдыхаемой смеси, частоты дыхательных движений (ЧДД).

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась в режиме нормовентиляции и нормокапнии. Для ИВЛ использовался наркозно-дыхательный аппарат Mindray Wato Ex-35 (Mindray, Китай). Параметры интраоперационной ИВЛ:

- режим вентиляции с контролем по объему;
- минутный объем дыхания – 20–30 мл / кг / мин;
- ЧДД – 8–14 в минуту;
- фракция кислорода во вдыхаемой смеси – 65 %.

Коррекция параметров ИВЛ проводилась по результатам оксиметрии, капнографии и анализа газового состава артериальной крови.

Перед началом основного этапа операции обеспечивался регионарный компонент сочетанной анестезии: хирургом выполнялась блокада межреберных нервов раствором ропивакаина (Ропивакайн, «Фармзащита», Россия) 5 мг / кг.

Перфузионное обеспечение эксперимента проводилось с помощью аппарата ИК WEL-1 000B plus (Tianjin Welcome Medical Equipment, Китай) с использованием оксигенаторов Inspire Sorin (Италия). Безопасность перfusionии обеспечивалась при мониторинге давления в кровопроводящих магистралях датчиком уровня в кардиотомном резервуаре и датчиком пузырей. Обязательными составляющими первичного объема заполнения (прайма) экстракорпорального контура являлись гелофузин, гепарин из расчета 3 ед. / мл прайма и бикарбонат натрия с целью нормализации pH из расчета 3 ммоль на 100 мл прайма. Перед началом ИК выполнялось введение гепарина в дозе 300 ед. / кг. Через 5 мин после введения гепарина контролировался уровень активированного времени свертывания крови, при достижении целевых значений которого (> 480 с) начиналось ИК. Объемная скорость перfusionии составляла 3 л / мин / м²; исходный газоток – 2 л / мин, далее коррекция выполнялась на основании оценки газов крови.

Управление газовым составом крови осуществлялось в α -stat-режиме. С целью поддержания гипокоагуляции при необходимости дополнительно вводился

гепарин в дозе 100–200 ед. / кг, измерение уровня активированного времени свертывания крови выполнялось каждые 30 мин. Адекватность ИК оценивалась по уровню среднего АД (50–80 мм рт. ст.), показателям газового состава крови, кислотно-основного состояния. Поддержание нормотермии осуществлялось с помощью подключенного к оксигенатору теплообменника, целевая температура составляла 37,5–38 °С. Во время ИК осуществлялась общая внутривенная анестезия пропофолом в дозировке 10–20 мг / кг / ч. Приходилось избегать реверсии гепарина протамина сульфатом, предпочитая тщательный хирургический гемостаз. В случае использования протамина его доза рассчитывалась из соотношения 1–1,3 мг протамина сульфата на 100 ед. инициального введенного гепарина, расчетная доза протамина сульфата вводилась в течение 20 мин.

При отлучении от ИК проводилось плавное достижение нормальных значений АД (90–110 мм рт. ст. в среднем) и центрального венозного давления (8–15 мм рт. ст.) с постепенным подбором доз инотропной и вазопрессорной поддержки, а также переходом на ингаляционную анестезию.

В послеоперационном периоде все животные находились в условиях продленной ингаляционной анестезии изофлураном, при этом поддерживались стабильные параметры гемодинамики. Проводилась протективная ИВЛ, по показаниям – инотропная и вазопрессорная поддержка, аналгезия кетопрофеном («Эллара», Россия) и метамизолом натрия («Новосибхимфарм», Россия). Продолжался мониторинг витальных функций.

Хирургическая процедура. Выполнялась левосторонняя торакотомия по III межреберью. После достижения целевого уровня коагуляции последовательно устанавливалась аортальная канюля в восходящую аорту (канюля аортальная Medtronic, 20 Fr) и венозная канюля в полость правого предсердия через ушко (канюля венозная Medtronic, 31 Fr). Экстракорпоральное кровообращение осуществлялось в условиях нормотермии. После отключения от ИК и удаления канюль проводился контроль гемостаза. После установки дренажа в левую плевральную полость с заходом в полость перикарда проводилось послойное ушивание раны.

Подача NO в контур искусственного кровообращения. Синтезированный NO из опытного образца установки плазмохимического синтеза подавался в магистраль доставки кислородно-воздушной смеси в оксигенатор в дозировке 100 ppm в экспериментальной группе животных на протяжении всего периода ИК. Животным контрольной группы в оксигенатор ИК подавалась кислородно-воздушная смесь без NO. Кислородно-воздушная смесь доставлялась в технологический порт оксигенатора “gas in” через поливинилхлоридные трубы диаметром $\frac{1}{4}$ ”. Предварительно в линии подачи устанавливались тройники (Discofix C, B.Braun, Германия): за 10 см до оксигенатора присоединялся шланг подачи NO, через 5 см после него – шланг для мониторинга концентрации NO и NO₂. С целью контроля над газовым составом подаваемой в оксигенатор смеси проводился мониторинг NO и NO₂ как перед, так и после оксигенатора (рис. 1).

Верхняя граница допустимого содержания NO₂ в контуре оксигенатора определена как 2 ppm. При превышении указанного значения подача NO прекращалась. С целью недопущения загрязнения окружающего воздуха в операционной использовалась система выведения анестетических газов.

Оценка функции печени и почек. С целью оценки гепатопротективных эффектов NO, подаваемого в контур ИК, исследованы лабораторные и морфологические признаки повреждений печени и почек, вызванных длительным периодом ИК (4 ч).

Измерение уровня маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) и билирубина проводилось в следующих контрольных точках: исходно, при отключении от ИК, через 6 и 12 ч после отключения от ИК.

С целью оценки состояния почек изучалась динамика концентрации креатинина и липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL) (липокалин-2), исходно, при отключении от ИК, через 6 и 12 ч после отключения от ИК.

Патоморфологические исследования. Все животные были подвергнуты патологоанатомическому вскрытию в интервале 15–30 мин после выведения из исследования. После суточной фиксации в 10%-ном растворе нейтрального формалина проводилась вы-



Рис. 1. Схема подачи в оксигенатор кислородно-воздушной смеси, NO и мониторинга NO, NO₂
Figure 1. Scheme for supplying an oxygen-air mixture and NO to the oxygenator and monitoring NO and NO₂

резка кусочков для гистологического исследования. Из ткани левой доли печени вырезались по 2 кусочка, имеющих окраску разной интенсивности, из ткани почек (ближе к поверхности и лоханке) — также по 2 кусочка.

Обезвоживание и пропитывание парафином проводилось по стандартизированной методике в автоматическом гистологическом процессоре *Excelsior AS* (*Thermo*, США) в готовом растворе IsoPREP («Биовитрум», Россия) и парафиновой среде *Histomix* («Биовитрум», Россия). С использованием ротационного микротома HM 325 (*Thermo*, США) изготавливали срезы толщиной 2–3 мкм, которые в дальнейшем депарафинировались, дегидратировались, окрашивались гистологическим методом по общепринятой стандартизированной методике гематоксилином-эозином. Микроскопическое исследование проводилось на микроскопе *Nikon Ni-E* при увеличении $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Для анализа гистологических изменений были выбраны параметры, отражающие отклонения от гистологической нормы: дистрофические изменения в клетках паренхимы и стромы, нарушения кровообращения, воспаление. Оценка (от 0 до 3 баллов) проводилась полукачественно по степени выраженности признака:

- 0 – отсутствует;
- 1 – слабая;
- 2 – умеренная;
- 3 – сильная.

Проводилось сопоставление результатов полукачественного гистологического исследования как между группами, так и с показателями биохимических и функциональных проб у данных животных в динамике. Для оценки количества двухъядерных гепатоцитов также были дополнительно исследованы образцы печени от интактных животных.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета *MedCalc Statistical Software 20.218* (*MedCalc Software Ltd*, Бельгия). Учитывая малый объем вы-

борки, использовались непараметрические методы. Для сравнения количественных показателей применялся U-критерий Манна–Уитни для независимых групп и критерий Уилкоксона — для зависимых групп. Многогрупповое сравнение выполнялось с применением поправки Бонферрони. Сравнение качественных показателей осуществлялось с помощью точного критерия Фишера. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении и в виде Me (Q1; Q3) при распределении, отличном от нормального. Критическим уровнем значимости считался при $p = 0,05$.

Результаты

Биохимические тесты, отражающие функциональное состояние печени. Преднамеренно использованный в эксперименте длительный 4-часовой период ИК негативно отразился на состоянии печени животных. Как следует из данных, представленных на рис. 2, 3, отмечены признаки развития повреждения гепатоцитов — увеличение содержания АЛТ и АСТ в послеоперационном периоде.

Обращает на себя внимание менее выраженное нарастание содержания АЛТ и АСТ у животных, которым интраоперационно в оксигенатор аппарата ИК подавался NO. Так, значимые различия в содержании АЛТ в сравнении с исходными показателями в контрольной группе были обнаружены через 12 ч после завершения ИК, а в группе применения NO значимого нарастания концентрации АЛТ не было достигнуто. У животных контрольной группы активность АСТ была значимо выше исходных показателей уже при отключении аппарата ИК, в то время как при использовании NO различий в содержании АСТ в сравнении с исходными значениями не обнаружено.

При межгрупповом сравнении содержания АЛТ в плазме крови экспериментальных животных выявлена тенденция к превышению концентрации этого маркера повреждения печени в контрольной группе

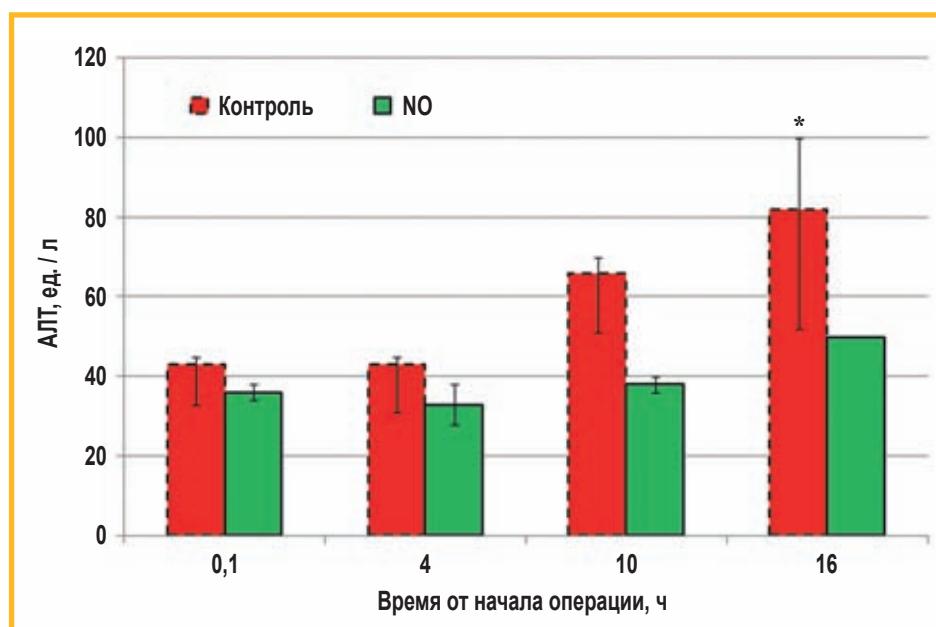


Рис. 2. Динамика содержания аланинаминотрансферазы в плазме крови у животных исследуемых групп
Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; данные представлены в виде медианы (Q1; Q3); * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Figure 2. Alanine aminotransferase levels in blood plasma in animals of the studied groups
Note: Data are presented as median (Q1; Q3); *, $p < 0,05$ compared with the baseline.

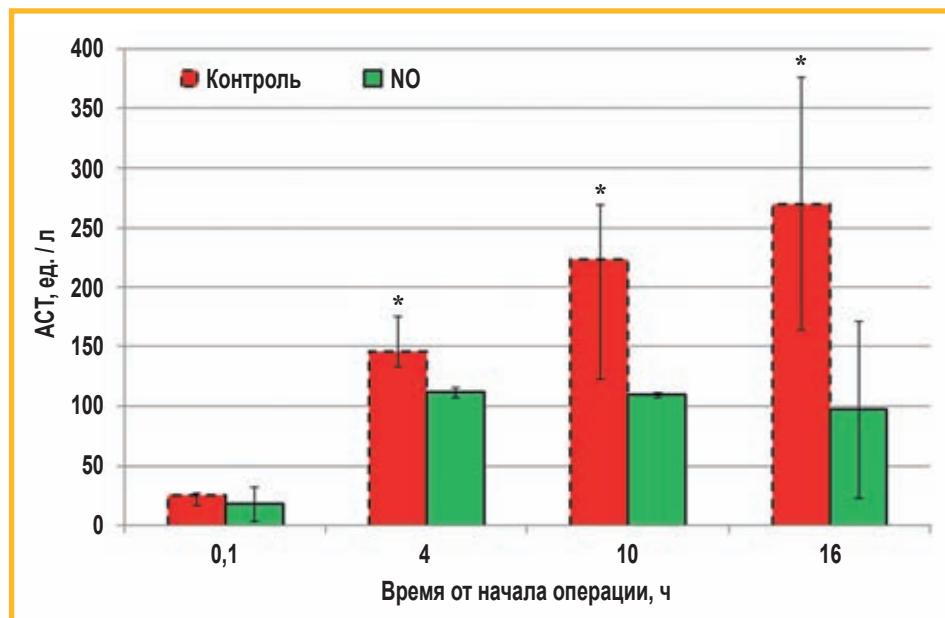


Рис. 3. Динамика содержания аспартатаминотрансферазы в плазме крови у животных исследуемых групп

Примечание: ACT – аспартатаминотрансфераза; данные представлены в виде медианы (Q1; Q3); * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Figure 2. Aspartate aminotransferase levels in blood plasma in animals of the studied groups over time
Note: Data are presented as median (Q1; Q3); *, $p < 0.05$ compared with the baseline.

(табл. 1), однако эти различия не получили статистического подтверждения ввиду малого объема выборки. Также в контрольной группе обнаружены тенденции к повышению показателя площади под кривой (*Area Under the Curve* – AUC) динамики концентрации АЛТ и максимального значения АЛТ для каждого животного.

Обнаружена тенденция к 2-кратному превышению содержания АСТ в контрольной группе через 6 и 12 ч после прекращения ИК (табл. 2). Кроме того, обнаружены тенденции к повышению показателя AUC концентрации АСТ и максимального значения концентрации АСТ для каждого животного. Однако указанные различия не получили статистического подтверждения.

В табл. 3 представлены показатели содержания билирубина в плазме крови экспериментальных животных. Каких-либо тенденций и значимых различий между исследуемыми группами в значениях этого показателя на этапах исследования не выявлено.

Патоморфологическое исследование печени. Изучены 55 препаратов тканей разных участков печени, полученных у животных групп «ИК-контроль» ($n = 5$), «ИК-НО» ($n = 5$) и у животного, не подвергнутого кардиохирургическому вмешательству и ИК (контроль без ИК; $n = 1$).

При патоморфологическом исследовании печени животных из группы «ИК-контроль» выявлены следующие морфологические особенности:

- утолщение капсулы;
- отек;
- воспалительная инфильтрация мононуклеарными клетками средней степени выраженности;
- печеночные балки утолщены, отдельные гепатоциты имели ядра, смещенные к периферии;

Количество двухъядерных клеток подсчитывалось отдельно в центральной части и на периферии дольки и было в пределах 1–4 клеток в поле зрения (табл. 4). Интенсивность окраски цитоплазмы гепатоцитов была различной, отмечалась выраженная вакуолиза-

Таблица 1
Динамика концентрации аланинаминотрансферазы (ед. / л) у животных исследуемых групп ($n = 10$); Me (Q1; Q3)

Table 1
Alanine aminotransferase concentrations (U/l) in animals of the study groups over time ($n = 10$); Me (Q1; Q3)

Этап	Контроль	НО	Критерий Манна–Уитни (U-тест), p
	$n = 5$	$n = 5$	
Исходно	43 (34; 44)	36 (36; 37)	0,691
Конец ИК	43 (31; 45)	33 (29; 38)	0,222
6 ч после ИК	66 (41; 70)	38 (37; 38)	0,222
12 ч после ИК	82 (53; 99)*	50 (49; 50)	0,151
AUC АЛТ, ед. / л / 16 ч	775 (464; 855)	451 (440; 489)	0,175
АЛТ _{max} , ед. / л	82 (53; 99)	50 (49; 50)	0,151

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; AUC (*Area Under the Curve*) – площадь под кривой аланинаминотрансферазы: АЛТ_{max} – максимальное значение аланинаминотрансферазы, отмеченное у каждого из животных; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Note: *, $p < 0.05$ compared with the baseline.

Таблица 2

Динамика концентрации аспартатаминотрансферазы (ед. / л) у животных исследуемых групп (n = 10); Me (Q1; Q3)

Table 2

Aspartate aminotransferase concentrations (U/l) in animals of the study groups over time (n = 10); Me (Q1; Q3)

Этап	Контроль	NO	Критерий Манна–Уитни (U-тест), p
	n = 5	n = 5	
Исходно	25 (17; 26)	18 (16; 32)	0,91
Конец ИК	146 (129; 174)*	112 (99; 116)	0,421
6 ч после ИК	223 (124; 269)*	110 (99; 112)	0,175
12 ч после ИК	269 (164; 376)*	97 (94; 171)	0,175
AUC ACT, ед. / л / 16 ч	2 325 (1 255; 2 669)	1 094 (1 013; 1248)	0,117
ACT _{max} , ед. / л	269 (174; 376)	112 (111; 283)	0,076

Примечание: ACT_{max} – максимальное значение уровня аспартатаминотрансферазы, отмеченное у каждого из животных; ИК – искусственное кровообращение; AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой концентрации аспартатаминотрансферазы; * – p < 0,05 в сравнении с исходными значениями.

Note: *, p < 0.05 compared with the baseline.

Таблица 3

Динамика концентрации билирубина (мкмоль / л) у животных исследуемых групп (n = 10); Me (Q1; Q3)

Table 3

Bilirubin concentrations (μmol/l) in animals of the study groups over time (n = 10); Me (Q1; Q3)

Этап	Контроль	NO	Критерий Манна–Уитни (U-тест), p
	n = 5	n = 5	
Исходно	1,75 (1,59; 2,60)	1,84 (1,51; 8,42)	0,752
Конец ИК	2,60 (2,55; 5,6)	3,65 (3,54; 5,53)	0,751
6 ч после ИК	2,34 (2,17; 2,87)	2,42 (2,10; 2,52)	0,753
12 ч после ИК	2,93 (2,39; 3,23)	2,14 (1,70; 2,58)	0,352

Примечание: ИК – искусственное кровообращение.

Таблица 4

Оценка количества двухъядерных гепатоцитов на 100 клеток у животных исследуемых групп; Me (Q1; Q3)

Table 4

Estimation of the number of binucleate hepatocytes per 100 cells in animals of the study groups; Me (Q1; Q3)

Локализация	Группа	Количество двухъядерных гепатоцитов на 100 клеток	Критерий Краскела–Уоллиса, p
Центр дольки	Контроль	4 (4; 4)	0,170
	NO	6 (3; 6)	
	Интактная	4 (4; 5)	
Периферия дольки	Контроль	2 (1; 3)	0,426
	NO	4 (3; 6)	
	Интактная	3 (3; 5)	

ция цитоплазмы большинства гепатоцитов. Наблюдались обширные участки диффузной инфильтрации лимфоцитами и нейтрофилами, локализованные во-круг сосудов и синусов. Стенки сосудов утолщены, отечны, с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, клетки эндотелия локально дезинтегрированы. Отмечалось выраженное полнокровие с агрегацией эритроцитов вплоть до формирования «монетных столбиков», очаговое расширение синусоидов. Перисинусоидальные клетки имели увеличенные ядра,

выбухали в просвет. Указанные изменения являются морфологическим эквивалентом нарушения функций печени и представлены на рис. 4, 5. Степень альтеративных изменений высокая, что соотносится со значительным повышением уровня трансаминаз в крови.

У животных экспериментальной группы «ИК-NO» также определялись альтеративные изменения, схожие с таковыми у свиней группы «ИК-контроль», однако степень выраженности по всем сравниваемым параметрам существенно меньше и в целом коррелировала с биохимическими показателями. Во всех образцах печени отмечалось увеличение количества двухъядерных клеток, что может рассматриваться как косвенный признак повышенной функциональной активности (см. рис. 6, табл. 4). Однако отличия между группами не получили статистического подтверждения, вероятно, ввиду малого объема выборки.

Биохимические тесты, отражающие функциональное состояние почек. В плазме крови животных после завершения длительного ИК обнаружено закономерное увеличение содержания креатинина. Как следует из данных, представленных на рис. 7, в группе контроля повышение концентрации креатинина при сравнении с исходными показателями являлось статистически значимым. Увеличение содержания креатинина в случаях подачи NO в оксигенаторы аппарата ИК было значительно менее выраженным и не получило статистического подтверждения.

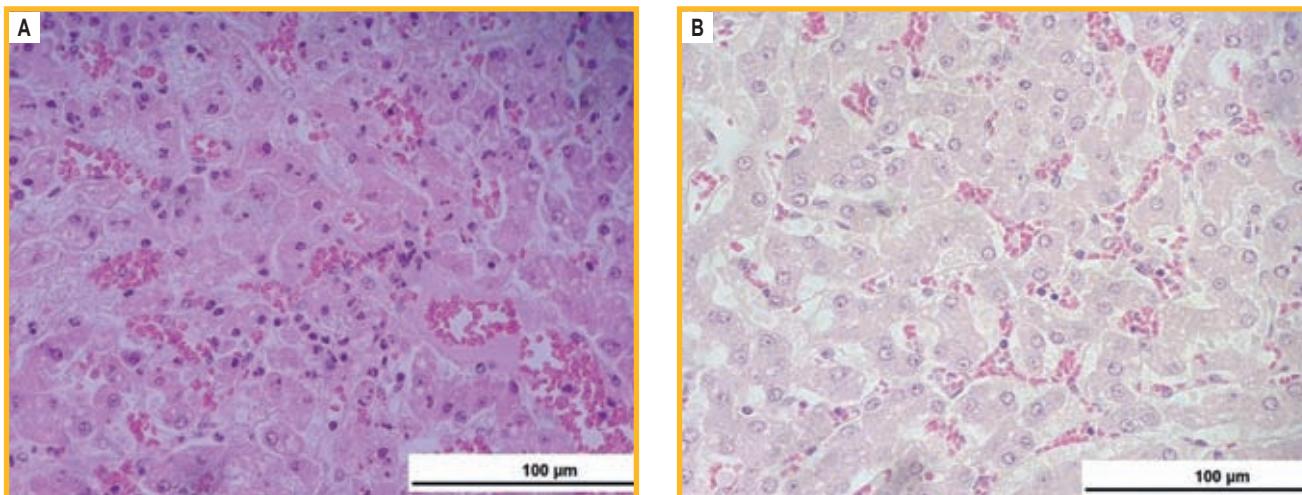


Рис. 4. Образец ткани животного: А – группы контроля: агрегации эритроцитов, вакуолизация и изменение окраски гепатоцитов; В – экспериментальной группы (которым во время искусственного кровообращения в оксигенатор добавлялся NO): агрегации эритроцитов, менее выраженные альтеративные изменения гепатоцитов; окраска гематоксилином-эозином; $\times 400$

Figure 4. Animal tissue sample: A, from the control group: erythrocyte aggregation, vacuolization and discoloration of hepatocytes; B, from an animal from the experimental group (that received NO via the oxygenator during cardiopulmonary bypass): erythrocyte aggregation, less pronounced alterative changes in hepatocytes; hematoxylin-eosin staining; $\times 400$

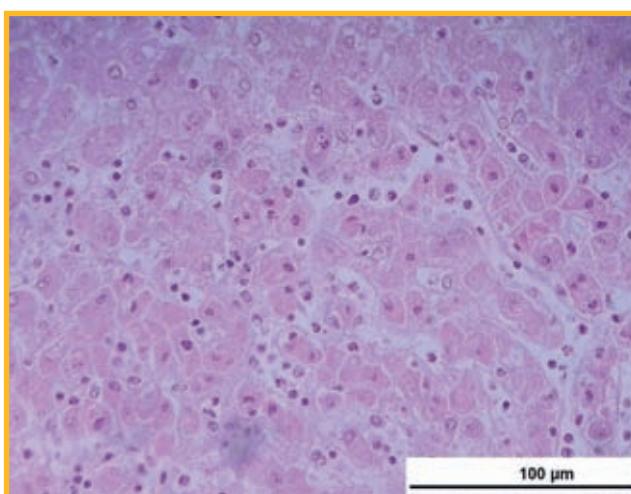


Рис. 5. Диффузная инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами у животного контрольной группы (2 балла, выраженные изменения); окраска гематоксилином-эозином; $\times 400$

Figure 5. Diffuse infiltration of neutrophils and lymphocytes in an animal from the control group (2 points, pronounced changes); hematoxylin-eosin staining; $\times 400$

При межгрупповом сравнении содержания креатинина (табл. 5) обнаружена тенденция к повышению данного показателя у животных контрольной группы в сравнении с группой подачи NO в оксигенатор аппарата ИК. Через 12 ч после отключения ИК эти различия получили статистическое подтверждение ($p = 0,008$).

На рис. 8 отображена динамика концентрации маркера повреждения почек NGAL в плазме крови у животных исследуемых групп. Следует обратить внимание на то, что при подаче NO в оксигенатор аппарата ИК отмечена маловыраженная тенденция к увеличению содержания NGAL в послеоперационном периоде. В то же время у животных контрольной группы обнаружена тенденция к росту концентрации

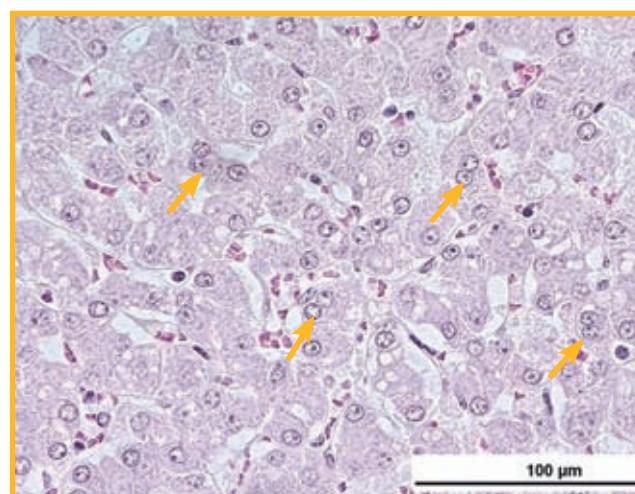


Рис. 6. Двухъядерные гепатоциты у животного экспериментальной группы (которым во время искусственного кровообращения в оксигенатор добавлялся NO) (отмечены оранжевыми стрелками); окраска гематоксилином-эозином; $\times 400$

Figure 6. Binuclear hepatocytes in an animal of the experimental group (that received NO via the oxygenator during cardiopulmonary bypass) (marked with orange arrows); hematoxylin-eosin staining; $\times 400$

NGAL в сравнении с исходными значениями, причем через 12 ч после отключения ИК эти различия получили статистическое подтверждение.

При межгрупповом сравнении содержания NGAL (табл. 6) обнаружена тенденция к повышению значения данного показателя у животных контрольной группы в сравнении с группой животных, которым в оксигенатор аппарата ИК добавлялся NO. Однако статистического подтверждения эти различия не получили ввиду малого объема выборки.

Морфологические изменения почек. Изучены 50 препаратов, полученных от животных групп «ИК-контроль» ($n = 5$) и «ИК-NO» ($n = 5$). При патоморфологическом исследовании почек животных обеих групп корковое и мозговое вещество почек диффе-

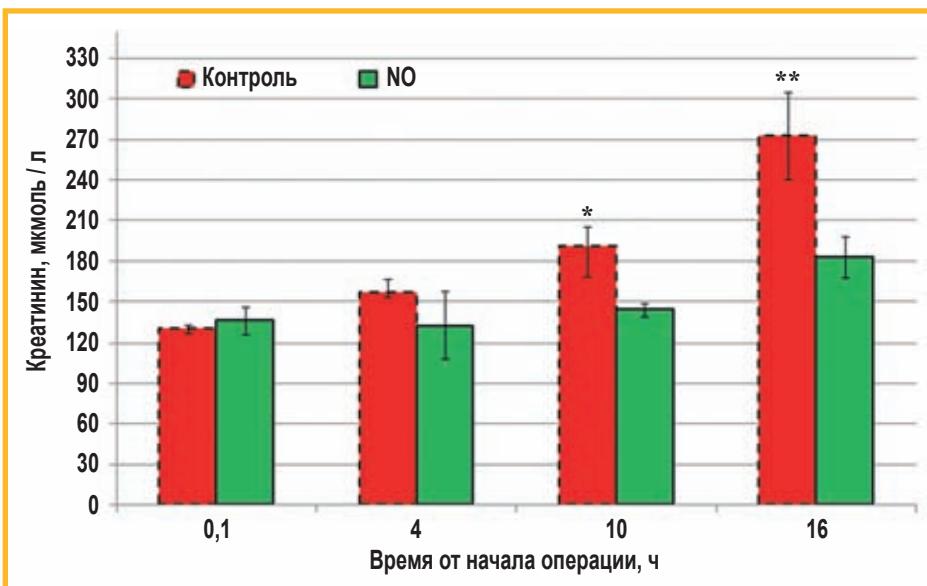


Рис. 7. Динамика содержания креатинина в плазме крови у животных исследуемых групп
Примечание: данные представлены в виде медианы (Q1; Q3); * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; ** – $p < 0,01$ при межгрупповом сравнении.

Figure 7. Creatinine levels in blood plasma in animals of the study groups over time

Note: data are presented as median (Q1; Q3); *, $p < 0.05$ compared with the baseline; **, $p < 0.01$ for intergroup comparison

Таблица 5

Динамика концентрации креатинина (мкмоль / л) у животных исследуемых групп ($n = 10$); Me (Q1; Q3)

Table 5

Creatinine concentrations ($\mu\text{mol/l}$) in animals of the study groups over time ($n = 10$); Me (Q1; Q3)

Этап	Контроль	NO	Критерий Манна–Уитни (U-тест), p
	$n = 5$	$n = 5$	
Исходно	131 (129; 133)	136 (129; 145)	0,42
Конец ИК	157 (154; 167)	133 (130; 157)	0,291
6 ч после ИК	191 (169; 215)*	146 (141; 148)	0,076
12 ч после ИК	273 (241; 306)*	183 (168; 196)	0,008

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Note: *, $p < 0.05$ compared with the baseline.

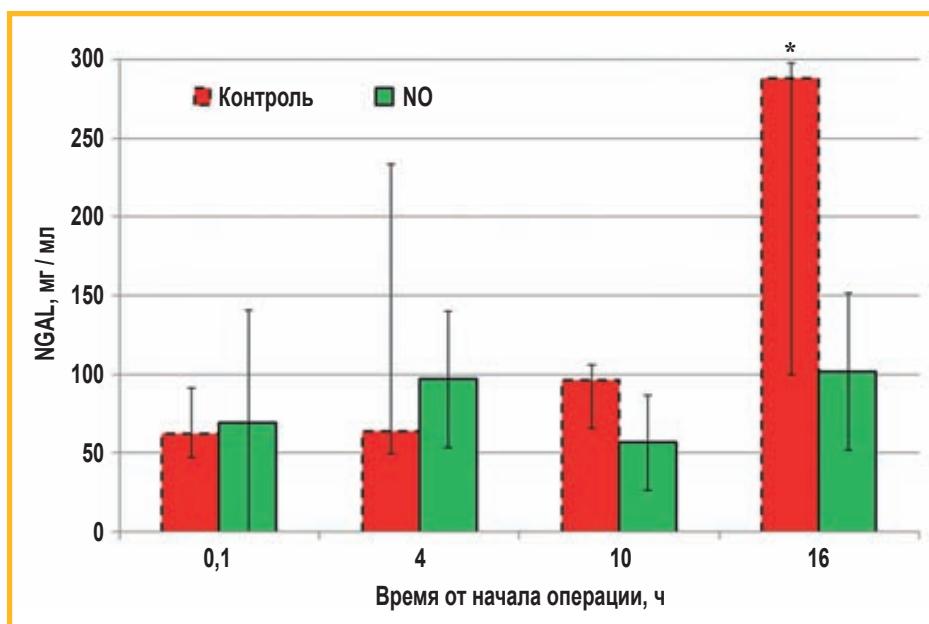


Рис. 8. Динамика содержания ли-покалина, связанного с нейтрофильной желатиназой, в плазме крови у животных исследуемых групп. Даные представлены в виде медианы (Q1; Q3)
Примечание: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – ли-покалин, связанный с нейтрофильной желатиназой; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Figure 8. Levels of lipocalin associated with neutrophil gelatinase in the blood plasma of animals of the studied groups over time. Data are presented as median (Q1; Q3)

Note: *, $p < 0.05$ compared with the baseline.

ренцировано без макроскопических признаков нарушения структуры, лоханки не расширены. Кapsула не утолщена. При микроскопическом исследовании у животных контрольной группы отмечались умеренно и ярко выраженные гемодинамические нарушения

и альтеративные изменения (см. табл. 7, рис. 9–11). В канальцах коркового вещества визуализировались дегенеративные изменения эпителия 2 типов: часть клеток с вакуолизацией и просветленной цитоплазмой, другая часть – с ярко-эозинофильной цитоплаз-

Таблица 6
Динамика содержания липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (нг / мл), в плазме крови у животных (n = 10) исследуемых групп; Me (Q1; Q3)

Table 6
Levels of lipocalin associated with neutrophil gelatinase (ng/ml) in the blood plasma of animals (n = 10) of the study groups over time; Me (Q1; Q3)

Этап	Контроль	NO	Критерий Манна–Уитни (U-тест), p
	n = 5	n = 5	
Исходно	62,1 (48,3; 92,8)	69,4 (43,3; 140,6)	0,77
Конец ИК	63,6 (48,2; 234,4)	96,7 (84,3; 140,1)	0,6
6 ч после ИК	95,9 (64; 101,7)	57 (41,8; 87,8)	0,22
12 ч после ИК	287,9 (100,1; 296,3)*	102 (53,2; 150,9)	0,14

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; * – p < 0,05 в сравнении с исходными значениями.

Note: *, p < 0.05 compared with initial values.

Таблица 7
Параметры гистологических изменений в ткани почек у животных исследуемых групп; Me (Q1; Q3)

Table 7
Histological changes in kidney tissue in animals of the study groups; Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа	Значение, баллы	Критерий Манна–Уитни (U-тест), p
Дистрофия эпителия канальцев	Контроль	2 (1; 3)	0,49
	NO	1 (1; 2)	
Лимфоплазмоцитарная инфильтрация	Контроль	0 (0; 1)	0,37
	NO	1 (1; 1)	
Полнокровие	Контроль	2 (2; 3)	0,55
	NO	3 (2; 3)	

мой, локально в просветах – эозинофильные капли. Локально встречались безъядерные клетки эпителия канальцев, преимущественно извитых. Собирательные трубочки – также со слабовыраженными альтеративными изменениями эпителиальных клеток. Гемодинамические нарушения представлены расширением просвета сосудов и полнокровием, более выраженным в капиллярах тубулоинтерстиция и мозгового вещества. Отмечались сладжи эритроцитов в виде монетных столбиков. Полнокровие капилляров клубочков выражено слабо. Стенки сосудов утолщены, эндотелий артерий и артериол – с дистрофическими изменениями, набухший, ядра округлые. Также в корковом веществе отмечались единичные локальные лимфоплазмоцитарные инфильтраты, преимущественно рядом с сосудами. Выраженных ишемических повреждений и участков некроза не обнаружено. Такие морфологические изменения соответствуют острому слабовыраженному повреждению почек.

У животных экспериментальной группы «ИК-NO» выявлены такие же морфологические изменения, однако в меньшей степени выраженности (табл. 7). Так, дистрофические изменения эпителия канальцев, оцененные в 3 балла, отмечены только у 1 животного экспериментальной группы, в контрольной группе подобные изменения выявлены у 2 животных. По ре-

зультатам полу количественной оценки Me дистрофических изменений эпителия канальцев в контрольной группе составила 2 балла, в экспериментальной группе – 1 балл. Статистической значимости не выявлено в связи с малой выборкой. В экспериментальной группе также обнаружены гемодинамические нарушения, сопоставимые с таковыми у свиней контрольной группы.

Расширение и полнокровие сосудов коркового и мозгового вещества оценено в 2 и 3 балла (умеренное и ярко выраженное). В просвете капилляров визуализировались сладжи эритроцитов в виде монетных столбиков, отмечались дистрофические изменения эндотелия сосудов в среднем в 2 балла (умеренно выраженные). Так же, как и в контрольной группе, визуализировались единичные лимфоплазмоцитарные инфильтраты в корковом веществе. Выраженных ишемических повреждений и участков некроза не обнаружено. Морфологические изменения ткани почек обеих групп представлены на рис. 9–11.

Обсуждение

Продемонстрированы характерные для длительного ИК признаки повреждения печени и почек. Обращает на себя внимание факт, что у животных контрольной группы обнаружено статистически значимое увеличение содержания маркеров повреждения печени и почек в сравнении с дооперационным уровнем, в то время как в случаях подачи NO в оксигенаторы аппарата ИК наблюдалась лишь слабовыраженная тенденция без статистического подтверждения. При межгрупповом сравнении указывается на тенденцию к увеличению содержания маркеров повреждения у животных контрольной группы, причем для концентрации креатинина эти различия получили статистическое подтверждение.

При патоморфологическом исследовании обнаружены характерные альтеративные изменения в тканях, нарушение кровообращения, воспалительная инфильтрация разной степени выраженности, что в комплексе является проявлением острого повреждающего действия ИК. В группе «ИК-NO» степень выраженности изменений, измеряемая в баллах, была ниже, чем

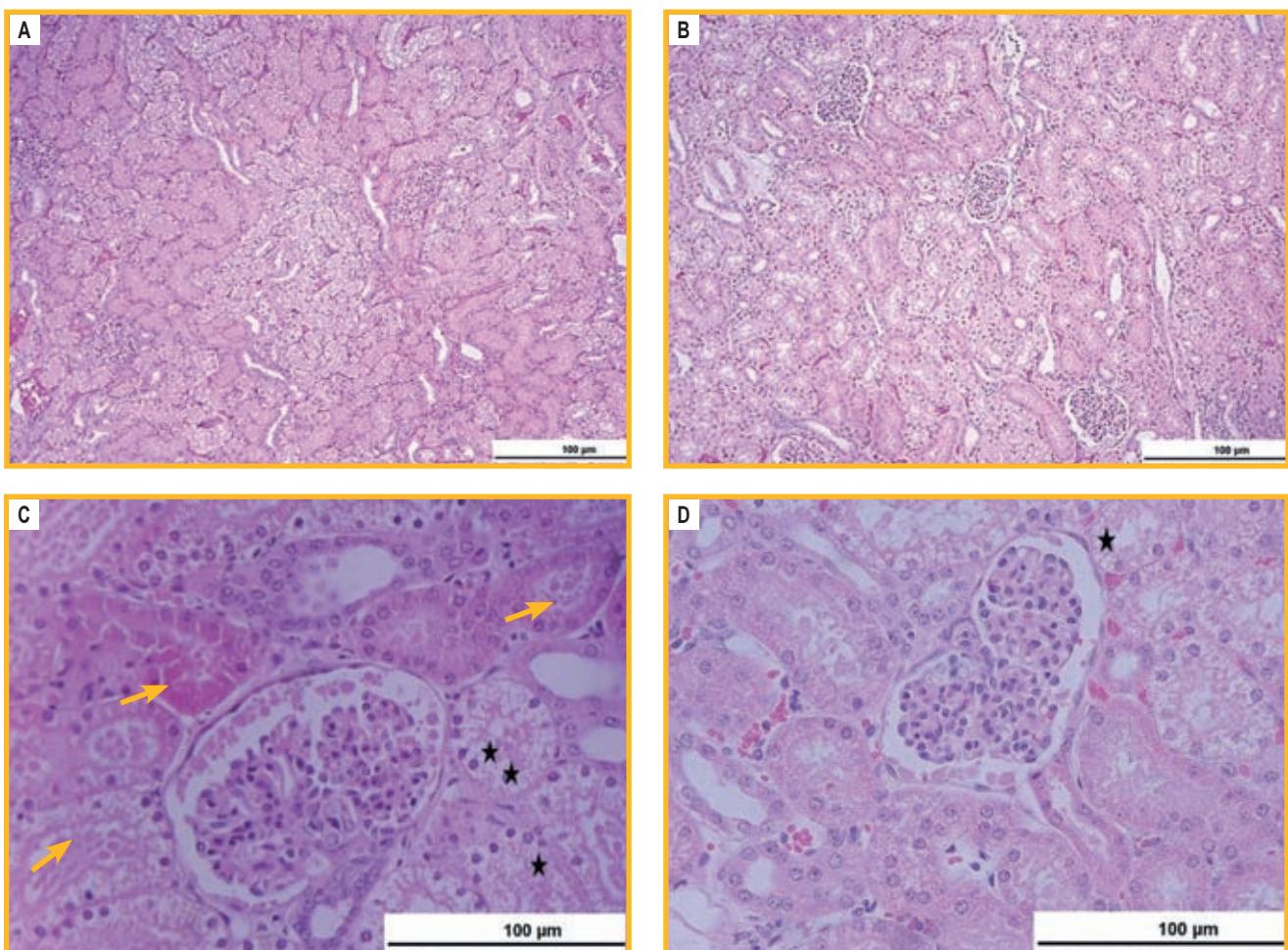


Рис. 9. Дистрофические изменения эпителия канальцев коркового вещества у животных: А, В – контрольной группы (2 балла, умеренно выраженные изменения). Звездочками отмечены безъядерные клетки канальцевого эпителия (А–Д), оранжевыми стрелками – эозинофилия цитоплазмы и капли в просвете канальцев (А, В); С, Д – экспериментальной группы (которым во время искусственного кровообращения в оксигенатор добавлялся NO) (1 балл, слабовыраженные изменения); окраска гематоксилином-эозином; × 100 (А, С), × 400 (В, Д)

Figure 9. Dystrophic changes in the epithelium of cortical tubules in the animal: A, B – of the control group (2 points, moderate changes). Asterisks indicate anucleate cells of the tubular epithelium (A – D), orange arrows indicate eosinophilia of the cytoplasm and droplets in the lumen of the tubules (A, B); C, D – of the experimental group (that received NO via the oxygenator during cardiopulmonary bypass) (1 point, mild changes); hematoxylin-eosin staining; × 100 (A, C), × 400 (B, D)

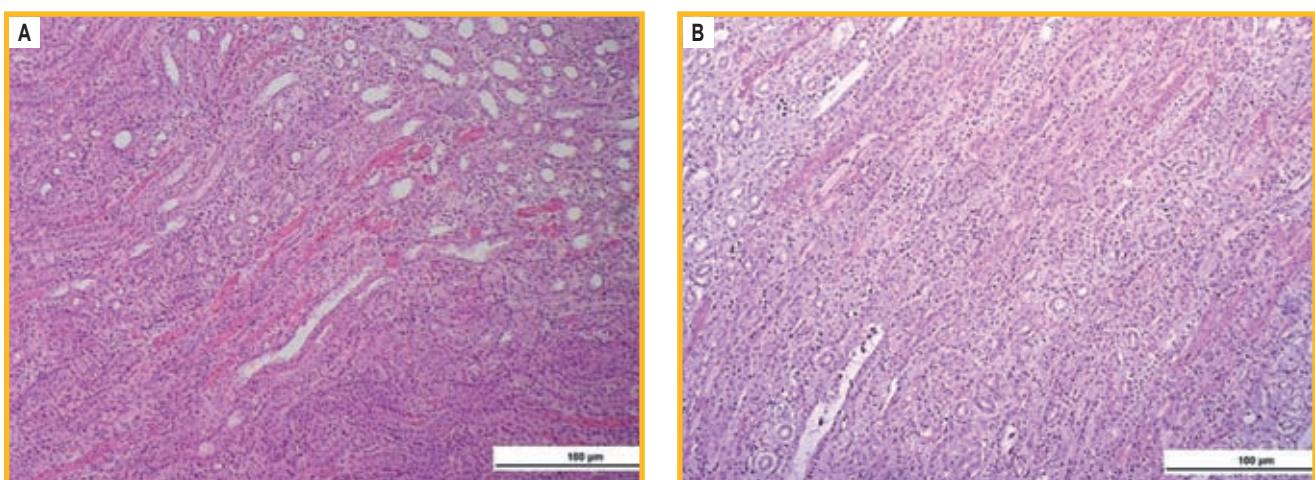


Рис. 10. Полнокровие капилляров в мозговом веществе у животного: А – контрольной группы (эрритроциты в виде монетных столбиков) (2 балла, выраженные изменения); В – экспериментальной группы, которым во время искусственного кровообращения в оксигенатор добавлялся NO (1 балл, слабовыраженные изменения); окраска гематоксилином-эозином; × 10

Figure 10. Congestion of capillaries in the medulla in the animal: A, of the control group, red blood cells in the form of coin columns (2 points, pronounced changes); B, of the experimental group (that received NO via the oxygenator during cardiopulmonary bypass) (1 point, mild changes); hematoxylin-eosin staining; × 10

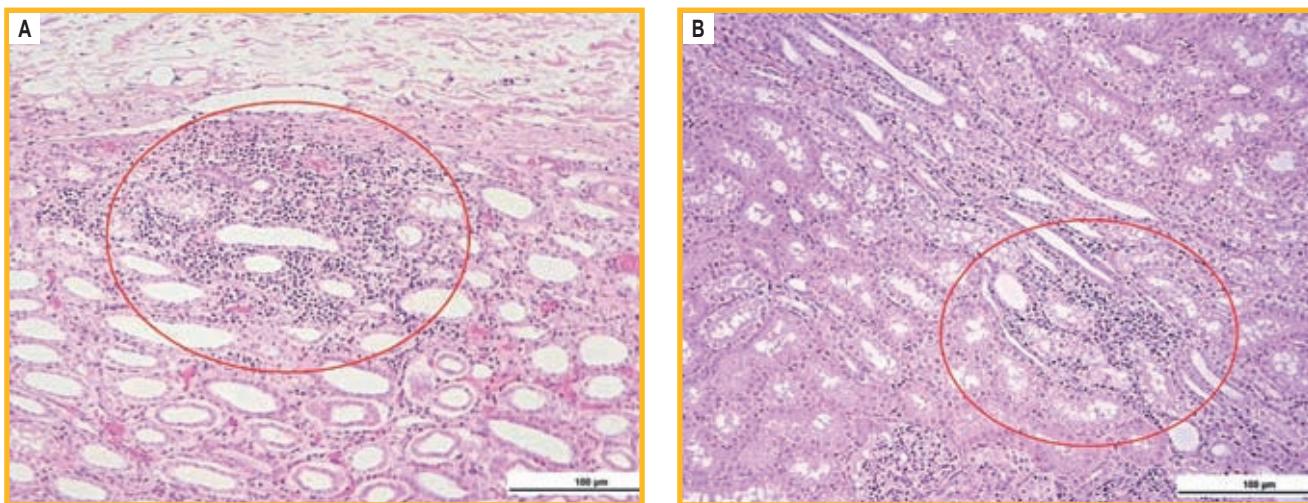


Рис. 11. Очаговая, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация коркового вещества: А – у животного контрольной группы; В – экспериментальной группы (которым во время искусственного кровообращения в оксигенатор добавлялся NO); окраска гематоксилином-эозином; $\times 100$

Figure 11. Focal, predominantly lymphocytic infiltration of the cortex in the animal: A, of the control group; B, of the experimental group (that received NO via the oxygenator during cardiopulmonary bypass); hematoxylin-eosin staining; $\times 100$

в контрольной группе, однако статистически значимых различий между группами не обнаружено, что, по всей видимости, связано с малым размером выборки.

В соответствии с современными представлениями, нарушение функции органов при оперативных вмешательствах с использованием ИК является результатом воздействия нескольких взаимосвязанных факторов, в частности, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), ишемическое и реперфузионное повреждение, а также нарушение кишечно-слизистого барьера с дальнейшей бактериальной транслокацией и эндотоксемией [3, 15, 16]. ССВР характеризуется запуском системы комплемента, активацией нейтрофилов, тромбоцитов и макрофагов с последующим высвобождением цитокинов и лейкотриенов. Кроме того, происходит активация коагуляционного, фибринолитического и каллекреинового каскадов. Подобные изменения ведут к нарушению микроциркуляции и повреждению эндотелия – одного из ключевых компонентов патофизиологии ишемического и реперфузионного повреждения. Повышение проницаемости эндотелиальных клеток способствует миграции активированных лейкоцитов в ткани с дополнительным повреждением сосудов и паренхимы органов [17–19].

Результаты многочисленных работ свидетельствуют о защитных эффектах NO в условиях ишемии-реперфузии и ССВР. NO обладает антиагрегантным и антineйтрофильным действием, которое уменьшает воспалительные эффекты ишемического и реперфузионного повреждения и защищает эндотелий [20]. Кроме того, NO обладает антиапоптическими свойствами за счет инактивации фермента каспазы-3. Другим возможным защитным механизмом является NO-зависимая активация растворимой гуанилилциклазы с последующей выработкой сосудорасширяющего циклического гуанозинмонофосфата, который может защищать от реперфузионного повреждения за счет усиления кровотока, тем самым ограничивая степень ишемии органа. Также предполагается,

что NO-опосредованная активация протеинкиназы G по пути sGC/cGMP открывает митохондриальные чувствительные к аденоциклическому фосфату калиевые каналы, тем самым уменьшая накопление кальция в митохондриях и предотвращая потерю цитохрома С из межмембранных пространства митохондрий [21]. Органопротективные свойства NO в условиях реперфузии продемонстрированы в экспериментальных работах. Так, показано, что ингаляция NO в течение 24 ч у мышей после перевязки левой передней нисходящей артерии с последующей реперфузией сопровождалась уменьшением зоны инфаркта миокарда и улучшением функции левого желудочка [22].

В ряде случаев в условиях ишемии-реперфузии возникает дефицит NO. Предполагается, что при раннем повреждении эндотелия ухудшается выработка NO, что, в свою очередь, устраняет его эндогенные антineйтрофильные эффекты [23, 24]. Наряду с нарушением продукции NO происходит увеличение его потребления за счет реакции с активными формами кислорода с дальнейшим образованием токсичного пероксинитрита. Вмешательства, выполняемые в условиях ИК, как правило, сопровождаются гемолизом, что обуславливает дополнительное потребление NO вследствие его взаимодействия со свободным гемоглобином. Таким образом, учитывая патофизиологические аспекты метаболизма NO при кардиохирургических вмешательствах с использованием ИК, добавление экзогенного NO в контур ИК имеет терапевтический потенциал.

В последние годы число исследований, доказывающих органопротективные эффекты NO, подаваемого в оксигенатор ИК, увеличилось. Так, по данным исследования C. Lei *et al.* показано, что при добавлении NO во время ИК в дозировке 80 ppm при коррекции клапанной патологии у взрослых пациентов снижается риск развития острого повреждения почек (ОПП) [13]. Нефропротективные свойства NO, подаваемого в контур ИК в дозировке 40 ppm при различных кардиохи-

рургических вмешательствах, подтверждены результатами исследования *H.O. Каменщикова*: 20,8 % случаев ОПП в группе NO vs 41,6 % случаев ОПП в контрольной группе [14]. По данным исследования *P.A. Checchia et al.* при оценке кардиопротективных эффектов NO получены следующие результаты: подача NO в контур ИК в дозировке 20 ppm детям до 1 года при коррекции тетрады Фалло ассоциировалась со снижением уровня тропонина и натрийуретического пептида. Предполагается, что кардиопротективный эффект NO обусловлен снижением ишемического и реперфузионного повреждения [25]. Однако по данным крупного многоцентрового исследования по коррекции врожденных пороков сердца у детей до 2 лет при подаче NO в дозе 20 ppm в оксигенатор ИК улучшения клинических показателей не установлено, как и статистически значимых различий при сравнении с группой контроля по длительности ИВЛ, развитию синдрома малого сердечного выброса, продолжительности пребывания в отделении реанимации, госпитализации и летального исхода [26].

Заключение

Таким образом, требуются дальнейшие исследования методики добавления NO в контур ИК с целью органопroteкций, при этом научный поиск должен быть направлен на изучение безопасности методики, в частности, оценку степени нитрозативного стресса. Кроме того, необходим подбор оптимальной дозировки NO, выявления показаний и противопоказаний к применению данной методики.

Литература / References

- Chaney M.A. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass: a review of clinical investigations. *Chest*. 2002; 121 (3): 921–931. DOI: 10.1378/chest.121.3.921.
- Paparella D., Yau T.M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21 (2): 232–244. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)01099-5.
- Di Tomasso N., Monaco F., Landoni G. Hepatic and renal effects of cardiopulmonary bypass. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2015; 29 (2): 151–161. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.04.001.
- Ryan T.A., Rady M.Y., Bashour C.A. et al. Predictors of outcome in cardiac surgical patients with prolonged intensive care stay. *Chest*. 1997; 112 (4): 1035–1042. DOI: 10.1378/chest.112.4.1035.
- Hessel E.A. 2nd. Abdominal organ injury after cardiac surgery. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 8 (3): 243–263. DOI: 10.1177/108925320400800306.
- Luckraz H., Gravenor M.B., George R. et al. Long and short-term outcomes in patients requiring continuous renal replacement therapy post cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 27 (5): 906–909. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.057.
- Lewicki M., Ng I., Schneider A.G. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for preventing acute kidney injury after surgical procedures requiring cardiac bypass. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (3): CD010480. DOI: 10.1002/14651858.CD010480.pub2.
- Pickering J.W., James M.T., Palmer S.C. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65 (2): 283–293. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.09.008.
- Kertai M.D., Zhou S., Karhausen J.A. et al. Platelet counts, acute kidney injury, and mortality after coronary artery bypass grafting surgery. *Anesthesiology*. 2016; 124 (2): 339–352. DOI: 10.1097/ALN.00000000000000959.
- Rosner M.H., Okusa M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1 (1): 19–32. DOI: 10.2215/CJN.00240605.
- Vieira Junior F.U., Antunes N., Vieira R.W. et al. Hemolysis in extracorporeal circulation: relationship between time and procedures. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2012; 27 (4): 535–541. DOI: 10.5935/1678-9741.20120095.
- Wang X., Tanus-Santos J.E., Reiter C.D. et al. Biological activity of nitric oxide in the plasmatic compartment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (31): 11477–11482. DOI: 10.1073/pnas.0402201101.
- Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (10): 1279–1287. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC.
- Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022; 163 (4): 1393–1403.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
- Shen Z., Wang Z., Zhang J., Jing H. Hepatic injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2008; 7 (1): 18–22. DOI: 10.1510/icvts.2006.150979.
- Cai D.S., Jin B.B., Pei L., Jin Z. Protective effects of penicyclidine hydrochloride on liver injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010; 27 (9): 824–828. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833b650f.
- Cooper W.A., Duarte I.G., Thourani V.H. et al. Hypothermic circulatory arrest causes multisystem vascular endothelial dysfunction and apoptosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (3): 696–702. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01524-6.
- Viaro F., Baldo C.F., Capellini V.K. et al. Plasma nitrate/nitrite (NOx) is not a useful biomarker to predict inherent cardiopulmonary bypass inflammatory response. *J. Card. Surg.* 2008; 23 (4): 336–338. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2008.00649.x.
- Sobieski M.A. 2nd, Graham J.D., Pappas P.S. et al. Reducing the effects of the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: can single dose steroids blunt systemic inflammatory response syndrome? *ASAIO J.* 2008; 54 (2): 203–206. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181640331.
- Zhang Y.Q., Ding N., Zeng Y.F. et al. New progress in roles of nitric oxide during hepatic ischemia reperfusion injury. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (14): 2505–2510. DOI: 10.3748/wjg.v23.i14.2505.
- Dezfulian C., Raat N., Shiva S., Gladwin M.T. Role of the anion nitrite in ischemia-reperfusion cytoprotection and therapeutics. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (2): 327–338. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.05.001.
- 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 ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (1): H379–384. DOI: 10.1152/ajpheart.01172.2005.
- Lefer A.M. Attenuation of myocardial ischemia-reperfusion injury with nitric oxide replacement therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60 (3): 847–851. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00423-I.
- Abe Y., Hines I.N., Zibari G. et al. Mouse model of liver ischemia and reperfusion injury: method for studying reactive oxygen and nitrogen metabolites in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46 (1): 1–7. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.029.
- Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146 (3): 530–536. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100.
- Schlampbach L.J., Gibbons K.S., Horton S.B. et al. Effect of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on ventilator-free days in young children undergoing congenital heart disease surgery: The NITRIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2022; 328 (1): 38–47. DOI: 10.1001/jama.2022.9376.

Поступила: 01.09.23
 Принята к печати: 24.04.24
 Received: September 01, 2023
 Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Баутин Андрей Евгеньевич – д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 753-91-10; e-mail: abautin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>)

Andrey E. Bautin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 753-91-10; e-mail: abautin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>)

Радовский Алексей Максимович – к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 7, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 702-37-49 (доб. 005-252); e-mail: svetLbii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-0704>)

Aleksey M. Radovskiy, Candidate of Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation with Intensive Care Wards No.7, Senior Researcher, Research Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 702-37-49 (add. 005-252); e-mail: svetLbii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-0704>)

Маричев Александр Олегович – к. м. н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 7, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 702-37-49 (доб. 005-249); e-mail: marichevalexandr@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-118X>)

Aleksandr O. Marichev, Candidate of Medicine, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with Resuscitation and Intensive Care Wards No.7, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Reanatomy, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 702-37-49 (add. 005-249); e-mail: marichevalexandr@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-118X>)

Осовских Виктор Васильевич – к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 945-30-27; e-mail: osoff@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-4932>)

Victor V. Osovskikh, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 945-30-27; e-mail: osoff@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-4932>)

Семенова Наталья Юрьевна – к. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патоморфологии Института экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 607-14-48; e-mail: semenova@mlc-lab.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>)

Natalya Y. Semenova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Research Department of Pathomorphology, Institute of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (904) 607-14-48; e-mail: semenova@mlc-lab.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>)

Артиухина Зоя Евгеньевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патоморфологии Института экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 670-30-03; e-mail: zoya_artukhina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4867-1616>)

Zoya E. Artyukhina, Junior Researcher, Research Department of Pathomorphology, Institute of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 670-30-03; e-mail: zoya_artukhina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4867-1616>)

Воронин Степан Евгеньевич – ветеринарный врач Центра доклинических и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 223-56-96; e-mail: stepan.voronin1988@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8868-7094>)

Stepan E. Voronin, Veterinarian Surgeon, Center for Preclinical and Translational Research, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (905) 223-56-96; e-mail: stepan.voronin1988@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8868-7094>)

Мурашова Лада Александровна – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейрогенеза и нейродегенеративных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины»; тел.: (904) 613-47-49; e-mail: barbosachka85@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7155-1078>)

Lada A. Murashova, Junior Researcher, Research Laboratory of Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, tel.: (904) 613-47-49; e-mail: barbosachka85@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7155-1078>)

Котин Николай Андреевич – врач сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 392-81-01; e-mail: kotin_na@almazovcenter.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-701X>)

Nikolay A. Kotin, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery for Children, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 392-81-01; e-mail: kotin_na@almazovcenter.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-701X>)

Цинзерлинг Всеволод Александрович – д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии Института экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 320-34-42; e-mail: zinserling@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-1927>)

Vsevolod A. Zinserling, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Research Department of Pathomorphology, Institute of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 320-34-42; e-mail: zinserling@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-1927>)

Участие авторов

Баутин А.Е. – концептуализация, привлечение финансирования, выполнение исследования, методология, управление проектом, ресурсы, визуализация (таблицы, рисунки), написание (оригинальный черновик), написание (рецензирование и редактирование)

Радовский А.М., Маричев А.О., Осовских В.В., Семенова Н.Ю., Артиухина З.Е., Цинзерлинг В.А. – выполнение исследования, методология, визуализация (таблицы, рисунки), написание (оригинальный черновик), написание (рецензирование и редактирование)

Воронин С.Е. – выполнение исследования

Мурашова Л.А., Котин Н.А. – выполнение исследования, методология, 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

Bautin A.E. – conceptualization, funding acquisition, study conduct, methodology, project management, resources, visualization (tables, figures), writing (original draft), writing (review and editing)

Radovskiy A.M., Marichev A.O., Osovskikh V.V., Semenova N.Yu., Artyukhina Z.E., Zinserling V.A. – study conduct, methodology, visualization (tables, figures), writing (original draft), writing (review and editing)

Voronin S.E. – carrying out research

Murashova L.A., Kotin N.A. – study conduct, methodology

All authors made a significant contribution to the search, and 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.



Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением

В.В.Пичугин¹ , С.Е.Домнин¹, А.Е.Баутин², С.А.Федоров¹, С.А.Журко¹, М.В.Рязанов¹, И.Р.Сейфетдинов¹, Ю.Д.Бричкин¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме

Целью исследования явилась оценка влияния различных технологий применения газообразного оксида азота (НО) на состояние легких и сердца при выполнении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК). **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 93$) мужского и женского пола, у которых были выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные вмешательства в условиях ИК. Пациенты были распределены на 4 группы: 1-я ($n = 30$) (контроль) – больные, у которых использовался стандартный протокол анестезиологического обеспечения операции и ИК; у больных 2-й группы ($n = 30$) ингаляция НО (20 ppm) проводилась в течение 3 дней до операции, а также до и после ИК; у больных 3-й группы ($n = 30$) ингаляция НО (40 ppm) проводилась в течение всей операции, препарата подавался в инспираторную часть аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а в период ИК – в комбинации с перфузией легочной артерии (ЛА) и ИВЛ сниженными объемами; у больных 4-й группы ($n = 33$) НО (40 ppm) подавался в оксигенатор аппарата ИК. Оценивались изменения функциональных показателей легких на этапах операции, выполнялось морфологическое исследование легких на исходном этапе (до ИК), на высоте ишемии и после реперфузии. Состояние миокарда после операции оценивалось по активности тропонина I (сTnI) в начале операции, после перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), через 12, 24 и 48 ч после операции. Рассчитывался индекс повреждения миокарда (ИПМ) по формуле: ИПМ = $TnI_{\text{позиций}} / TnI_{\text{ранний}}$. Оценивались клинические исходы проведенных операций. **Результаты.** Статистически значимые различия в функциональном состоянии легких при различных вариантах ингаляционной подачи и введение в контур ИК не выявлены. Наиболее сохранные показатели функционального состояния легких отмечены у пациентов 3-й группы, которые получали ингаляцию НО на протяжении всей операции, а во время ИК проведение ИВЛ комбинировалось с добавлением НО и перфузией ЛА. По данным морфологического исследования легких показано, что ингаляция НО в период до ИК не предупреждает развития морфологических нарушений. Наименьшие морфологические изменения выявлены в 3-й группе. При подаче НО в контур ИК статистически значимо улучшается восстановление кровотока в легких в период реперфузии. Уровень сTnI статистически значимо возрастал во всех группах больных, однако был статистически значимо ниже у больных 2, 3 и 4-й группы по сравнению с 1-й на этапе окончания операции, через 12 и 24 ч – у пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й, и через 48 ч – в 3-й группе. Наиболее благоприятная динамика ИПМ отмечена у пациентов 3-й группы; статистически значимые более низкие значения показателя зарегистрированы через 12 и 48 ч после операции у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й, 2-й и 4-й группы. У пациентов 3-й и 4-й группы отмечены более низкая частота развития осложнений, наиболее короткие периоды ИВЛ и пребывания в ОРИТ. **Заключение.** В ходе операций на клапанах сердца при анестезии и ИК применение НО оказывает защитное влияние на легкие и сердце: сохраняются функциональные способности и морфологическое строение легких, статистически значимо снижается уровень сTnI и ИПМ в послеоперационном периоде. Выраженность защитного эффекта зависит от времени экспозиции НО и максимально проявляется при его применении в течение всей операции, в т. ч. во время ИК.

Ключевые слова: оксид азота, искусственное кровообращение, операции на сердце.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и одобрено Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева» (протокол № 2 от 12.01.23).

© Пичугин В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е., Федоров С.А., Журко С.А., Рязанов М.В., Сейфетдинов И.Р., Бричкин Ю.Д. Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 364–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374

The influence of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the functional and morphological state of the lungs, markers of myocardial damage and clinical outcomes in cardiosurgical interventions with cardiopulmonary bypass

Vladimir V. Pichugin¹✉, Stepan E. Domnin¹, Andrey E. Bautin², Sergey A. Fedorov¹, Sergey A. Jourko¹, Michail V. Ryazanov¹, Ilgiz R. Seyfetdinov¹, Yuriy D. Brichkin¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev": ul. Vaneyeva 209, Nizhny Novgorod, 603136, Russia

² Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russia

Abstract

The aim of the study was to evaluate the impact of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the state of the lungs and heart during heart valve surgery under cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods.** The study included 93 patients of both sexes. All patients underwent heart valve surgery and combined surgical interventions under CPB. The patients were divided into 4 groups. Group 1 (control, $n = 30$) used the standard protocol for anesthetic and perfusion management. Group 2 ($n = 30$) received inhalation of nitric oxide (20 ppm) within 3 days before surgery, as well as before and after CPB. Group 3 ($n = 30$) inhaled nitric oxide (40 ppm) throughout surgery with the medication delivered through inspiratory part of the ventilator and combined with perfusion of the pulmonary artery and reduced volume ventilation during CPB. Group 4 ($n = 33$) received nitric oxide (40 ppm) via oxygenator of the heart-lung machine. We assessed changes in the functional parameters of the lungs at different phases of surgery, performed a morphological examination of the lungs in the initial phase (before CPB), at the peak of ischemia, and after reperfusion. The state of the myocardium after surgery was assessed by troponin I (cTnI) activity at the beginning of the operation, after transfer to the ICU, at 12, 24 and 48 hours after the surgery. Myocardial damage index (MDI) was calculated according to the following formula: $MDI = TnI_{late} / TnI_{early}$. The clinical outcomes of the surgeries were evaluated. **Results.** There were no statistically significant differences in the functional state of the lungs with various options for inhalation delivery and administration via the CPB circuit. The most intact indicators of the functional state of the lungs were seen in patients of Group 3 who received inhaled nitric oxide throughout surgery and combined mechanical ventilation with the addition of nitric oxide and perfusion of the pulmonary artery during CPB. Morphological examination of the lungs showed that inhalation of nitric oxide before CPB does not prevent the development of morphological disorders. Morphological changes found in Group 3 were the smallest. The supply of nitric oxide into the CPB circuit statistically significantly improved the restoration of pulmonary blood flow during reperfusion. The cTnI level statistically significantly increased in all groups of patients, however, it was statistically significantly lower in Groups 2, 3, and 4 compared with Group 1 at the end of surgery, in Groups 3 and 4 compared with Groups 1 and 2 after 12 and 24 hours, and in Group 3 after 48 hours. The most favorable changes in the MDI were seen in Group 3; statistically significantly lower MDI was registered 12 and 48 hours after surgery in this group compared with Groups 1, 2, and 4. A lower complication rate, a shorter duration of ventilation and stay in the ICU were observed in Groups 3 and 4. **Conclusion.** Nitric oxide has a protective effect on the lungs and heart when used during anesthesia and cardiopulmonary bypass in heart valve surgery. It preserves the lung function and morphology and statistically significantly reduces cTnI level and myocardial damage index in the postoperative period. The extent of the protective effect depends on the nitric oxide exposure time and is most pronounced when nitric oxide is used throughout the surgery, including during CPB.

Key words: nitric oxide, cardiopulmonary bypass, heart surgery.

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

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev" (protocol No.2 dated January 12, 2023).

© Pichugin V.V. et al., 2024

For citation: Pichugin V.V., Domnin S.E., Bautin A.E., Fedorov S.A., Jourko S.A., Ryazanov M.V., Seyfetdinov I.R., Brichkin Yu.D. The influence of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the functional and morphological state of the lungs, markers of myocardial damage and clinical outcomes in cardiosurgical interventions with cardiopulmonary bypass. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 364–374 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374

За последние годы появилось достаточно клинических исследований, посвященных как ингаляционному пути введения оксида азота (NO) [1–4], так и подаче препарата непосредственно в аппарат искусственного кровообращения (ИК) [5–7]. По результатам всех проведенных исследований подтверждена высокая эффективность NO как при коррекции нарушений кровообращения малого круга, так и защитный эффект препарата на легкие и сердце. Тем

не менее вопросы сравнительной оценки эффективности технологий применения NO в зависимости от пути доставки (ингаляционный или непосредственно в кровь), времени экспозиции и длительности курса препарата в проведенных исследованиях не рассматривались, что и определило актуальность настоящего исследования.

Целью исследования явилась оценка влияния различных технологий применения газообразного NO

на состояние легких и сердца при выполнении операций на клапанах сердца в условиях ИК.

Материалы и методы

В период с сентября 2019 по сентябрь 2022 гг. в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева» проведено рандомизированное одноцентровое проспективное исследование. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом указанного учреждения.

В исследование включены пациенты ($n = 93$) мужского и женского пола, у которых были выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные вмешательства в условиях ИК. После рандомизации методом конвертов пациенты были распределены на 4 группы:

- у пациентов 1-й (контрольной) группы ($n = 30$) использовался стандартный протокол анестезиологического обеспечения операции и ИК;
- у пациентов 2-й ($n = 30$) ингаляция NO (20 ppm) проводилась в течение 3 дней до операции, а также до и после ИК;
- у пациентов 3-й ($n = 30$) группы ингаляция NO (40 ppm) проводилась в течение всей операции; подача препарата осуществлялась в инспираторную часть аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а в период ИК – в комбинации с проведением перфузии легочной артерии (ЛА) и ИВЛ сниженными объемами;
- у пациентов 4-й ($n = 33$) группы подача NO (40 ppm) проводилась в оксигенатор аппарата ИК.

Распределение больных по группам представлено в табл. 1.

При сравнении при помощи критерия χ^2 Пирсона достоверных различий по полу и функциональному классу у пациентов разных групп ($n (%)$) не выявлено.

Статистически значимых различий между группами по возрасту пациентов, фракции выброса левого желудочка (среднее арифметическое (M) ± стандартное отклонение (SD)) по критерию Newman – Keuls (ANOVA) также не установлено.

Предоперационная подготовка проводилась у всех пациентов. Затем выполнялись различные оперативные вмешательства в зависимости от характера поражения клапанов сердца, либо сочетанные вмешательства в условиях нормотермического ИК и кристаллоидной фармакохолодовой кардиоплегии («Кустадиол», Dr. F.Kohler Chemie, GmbH, Германия). Характер выполненных операций представлен в табл. 2.

Основные показатели операционного периода у больных 4 групп представлены в табл. 3.

Сравнение проведено между пациентами указанных групп по критерию Newman – Keuls (ANOVA) по показателям времени ИК и пережатия аорты, при этом статистических различий между группами не выявлено.

Аnestезиологическое обеспечение операций и проведение ИК у пациентов 1-й группы проводились по протоколу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева», в который применение газообразного NO не включалось.

У пациентов 2–4-й групп в качестве генератора газообразного NO использован аппарат «Тианокс», клинические испытания которого проведены на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [1] и получено регистрационное удостоверение на его клиническое применение.

У пациентов 2–4-й группы проводились ингаляции NO (20–25 ppm) в течение 3 суток до операции через лицевую маску в потоке увлажненного

Таблица 1
Клиническая характеристика больных; $n (%)$

Table 1
Clinical characteristics of the patients; $n (%)$

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
	$n = 30$	$n = 30$	$n = 30$	$n = 33$
Пол:				
• мужской	12 (40,0)	16 (53,3)	13 (43,4)	16 (48,5)
• женский	18 (60,0)	14 (46,7)	17 (56,6)	17 (51,5)
Возраст, годы	$54,1 \pm 1,4$	$57,8 \pm 1,3$	$58,6 \pm 1,4$	$59,5 \pm 1,4$
Функциональный класс по NYHA:				
• III	28 (93,3)	27 (90,0)	27 (90,0)	26 (78,8)
• IV	2 (6,6)	3 (10,0)	3 (10,0)	7 (21,1)
ФВ ЛЖ, %	$56,0 \pm 1,5$	$51,7 \pm 1,1$	$53,4 \pm 1,4$	$54,4 \pm 1,4$

Примечание: NYHA (New York Heart Association) – классификация выраженности хронической недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек.

Таблица 2
Характер выполненных операций; n (%)
Table 2
Types of surgery performed; n (%)

Характер операции	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Коррекция:				
• одноклапанная	11 (36,6)	12 (40,0)	5 (16,6)	13 (9,4)
• двухклапанная	10 (33,3)	15 (50,0)	16 (53,3)	9 (27,2)
• трехклапанная	2 (6,6)	1 (3,3)	2 (6,6)	1 (3,0)
Сочетанные операции	6 (20,0)	2 (6,6)	7 (23,3)	5 (15,1)
Прочие операции	1 (3,3)	0	0	5 (15,1)

Таблица 3
Основные показатели операционного периода
Table 3
Key indicators of the perioperative period

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Время ИК, мин	100,3 ± 5,5	94,8 ± 5,0	104,8 ± 6,2	124,6 ± 7,0
Время пережатия аорты, мин	75,6 ± 4,2	69,2 ± 4,7	80,3 ± 5,1	93,1 ± 5,6

Примечание: ИК – искусственное кровообращение.

кислорода (5 л / мин), при этом поток NO составлял 300–400 мл / мин, время ингаляции – 20 мин. Ингаляционная подача NO до и после ИК проводилась в инспираторную часть дыхательного контура. Величина газотока ингалируемого NO составляла 300–400 мл / мин, концентрация – 23,70 ± 0,62 ppm в потоке свежего кислорода, общее время ингаляции – 2–4,5 ч. Контроль над подаваемой ингаляционной смесью осуществлялся с помощью электрохимического NO–NO₂-анализатора. Средняя концентрация NO₂ составляла 0,4–1,5 (0,9 ± 0,07) ppm.

У пациентов 3-й группы проводилось ингаляция NO в течение всей операции в инспираторную часть дыхательного контура. Для обеспечения непрерывности подачи препарата и его поступления в кровь во время ИК проводилась перфузия ЛА и сохранялась ИВЛ сниженными объемами; данная технология описана ранее [8, 9]. Величина газового потока подаваемого NO составляла 300–400 мл / мин, концентрация – 42,60 ± 0,81 ppm в потоке свежего кислорода, средняя концентрация NO₂ – 0,4–1,5 (0,9 ± 0,07) ppm.

Пациентам 4-й группы подача газообразного NO осуществлялась в линию доставки газов (кислорода, воздуха) путем подмешивания его в оксигенатор аппарата ИК. Величина подаваемого NO составляла 250–300 мл / мин, концентрация – 44,50 ± 0,72 ppm в потоке свежего кислорода, средняя концентрация NO₂ – 0,2–1,1 (0,80 ± 0,06) ppm.

Оценивались следующие изменения функциональных показателей легких:

- стatischeский легочный комплаенс;
- индекс оксигенации;

- альвеолярно-артериальная разница по кислороду (AAPO₂);
- показатель внутрилегочного шунтирования крови (F-shunt).

Измерение значений статического легочного комплаенса проводилось при помощи монитора механики дыхания, встроенного в аппарат ИВЛ *Primus (Draeger, Германия)*. Индекс оксигенации рассчитывался как соотношение показателей парциального давления кислорода в альвеолах (PaO₂) и фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂), AAPO₂ – как разница между альвеолярным (PAO₂) и артериальным (PaO₂) давлением кислорода.

PAO₂ рассчитывался на основании упрощенного уравнения альвеолярного газа:

$$\text{PAO}_2 = \text{FiO}_2 (\text{PB} - \text{PH}_2\text{O}) - \text{PaCO}_2 \times R,$$

где PB – атмосферное давление (760 мм рт. ст.); PH₂O – парциальное давление водяных паров (47 мм рт. ст. – включено в формулу, поскольку выдыхаемый воздух насыщен парами воды); PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа; R – коэффициент дыхательного обмена (0,8).

PaO₂ определялось в пробах артериальной крови в лаборатории.

Расчет показателя F-shunt производился как соотношение AAPO₂ и артериовенозной разницы по кислороду.

Исследование указанных функциональных показателей легких осуществлялось на следующих этапах:

- 1-й – исходный, после интубации трахеи и начала ИВЛ;

- 2-й – перед началом ИК;
- 3-й – после окончания ИК;
- 4-й – по окончании операции, перед переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Проводилось морфологическое исследование легких. Забор биоптатов легкого происходил на следующих этапах:

- 1-й – исходный (до ИК);
- 2-й – на высоте ишемии (перед восстановлением самостоятельного легочного кровотока);
- 3-й – после реперфузии (через 20–25 мин после возобновления легочного кровотока).

При морфологическом исследовании частички ткани легкого ($1,0 \times 0,5 \times 0,5$ см) помещались в 10%-ный раствор нейтрального формалина. Общая фиксация продолжалась 72–96 ч, затем кусочки ткани обезвоживались и заключались в парафин. Для обзорного просмотра производилось окрашивание срезов гематоксилином-эозином, приготовленных на санном микротоме МС-2. Толщина срезов составляла 7 мкм. Просмотр и фотографирование препаратов осуществлялись с помощью микровизора *Vizo* 101. Морфологическое исследование выполнено у 4 больных из каждой группы. Всего исследовано 16 биоптатов, сделано 90 фотографий (по 5 на каждый биоптат). На основании исследования проведен сравнительный морфометрический анализ легких у пациентов исследуемых групп по следующим параметрам (%):

- воздушность альвеол;
- разрывы стенок альвеол;
- количество капилляров, содержащих эритроциты.

С целью исследования состояния миокарда при применении различных вариантов доставки газообразного NO исследована активность тропонина I (cTnI) в послеоперационном периоде на следующих этапах:

- исходно (начало операции);
- после перевода в ОРИТ;
- через 12, 24 и 48 ч после операции.

Исследование высокочувствительного cTnI в плазме проводилась с помощью тест-системы *Pathfast cTnI*, предназначеннной для диагностики на анализаторе *Pathfast* (*Mitsubishi Chemical Medience Corp.*, Япония). При оценке степени повреждения миокарда рассчитывался индекс повреждения миокарда (ИПМ) по следующей формуле [10]:

$$\text{ИПМ} = \frac{\text{TnI}_{\text{поздний}}}{\text{TnI}_{\text{ранний}}}.$$

Для оценки клинического течения послеоперационного периода изучались следующие показатели:

- частота развития послеоперационных осложнений (острая сердечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность (ОДН); синдром полиорганной недостаточности (СПОН));
- продолжительность респираторной поддержки с момента поступления пациента в ОРИТ;
- продолжительность пребывания пациента в ОРИТ;
- сроки пребывания в стационаре.

Статистический анализ проведен при помощи программ *Microsoft Excel* (2003), «Биостатистика» (версия 4,03) и *Statistica* 6. Результаты исследования обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики. Характер распределения данных оценивался с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычислялись среднее арифметическое (M) и ошибка среднего (m). Для проверки достоверности отличий между средними величинами в исследуемых группах проводился дисперсионный анализ ANOVA (*ANalysis Of VAriation*) с помощью сравнения дисперсий этих групп [11]. При проведении методов множественного сравнения применялся параметрический критерий Стьюдента для множественных сравнений. Для внутригрупповых сравнений с исходными показателями использовался непараметрический статистический тест – критерий Уилкоксона. Результаты всех тестов считались достоверными при значении выше критического ($p \leq 0,05$).

Результаты

Функциональное состояние легких

Результаты сравнительной оценки изменения функциональных показателей легких у больных разных групп представлены в табл. 4.

Убедительно продемонстрировано, что при стандартном протоколе анестезиологического и перfusionного обеспечения операций на клапанах сердца у пациентов после ИК происходит ухудшение функциональных показателей легких, а именно – повышение значений ААРО₂, рост внутрилегочного шунтирования крови (*F-shunt*), снижение оксигенирующей функции легких (PaO₂ / FiO₂) и снижение статического легочного комплаенса. При ингаляции NO до и после ИК или же в течение всей операции (в сочетании с проведением перфузии ЛА и ИВЛ во время ИК) эффективно сохранялись значения легочного комплаенса и оксигенирующая функция легких после ИК. Достоверных изменений показателей легочного комплаенса и PaO₂ / FiO₂ в зависимости от варианта ингаляции NO (до и после ИК или же ингаляции NO в течение всей операции) не выявлено. Кроме того, при применении метода постоянной ингаляции NO во время операции (в комбинации с перфузией ЛА и ИВЛ во время ИК) статистически значимо снижались внутрилегочное шунтирование и ААРО₂ после окончания ИК. При подаче NO непосредственно в контур аппарата ИК наблюдался аналогичный эффект – после ИК сохранялись достаточно высокие значения оксигенации крови, легочного комплаенса, умеренно возрастал показатель внутрилегочного шунтирования. При сравнительной оценке обсуждаемых технологий выявлены наиболее сохранные показатели функционального состояния легких у пациентов 3-й группы, которые получали ингаляцию NO на протяжении всей операции, а во время ИК ИВЛ комбинировалась с добавлением NO и перфузией ЛА.

Таблица 4
Изменения функциональных показателей легких ($M \pm \Theta$)
Table 4
Changes in lung function parameters ($M \pm \Theta$)

Этап исследования	Группа			
	1-я <i>n</i> = 30	2-я <i>n</i> = 30	3-я <i>n</i> = 30	4-я <i>n</i> = 33
	ΔAaPO_2			
Начало операции	177,4 ± 65,0	204,7 ± 62,4	210,2 ± 65,9	200,1 ± 61,5
Перед ИК	186,9 ± 57,8	191,8 ± 66,6	212,6 ± 90,6	198,9 ± 73,0
После ИК	210,9 ± 74,9	233,0 ± 78,6	214,4 ± 79,5	235,2 ± 75,6
После операции	229,8 ± 67,0*	278,0 ± 82,4*	238,5 ± 79,0	250,7 ± 78,2*
Показатель $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ (индекс оксигенации)				
Начало операции	394,3 ± 100,2	446,8 ± 83,2	434,6 ± 86,2	422,5 ± 100,1
Перед ИК	375,9 ± 72,3	457,1 ± 97,2	432,8 ± 123,7	385,9 ± 90,3
После ИК	325,6 ± 102,6*	404,9 ± 112,1	431,2 ± 104,9	400,5 ± 102,1
После операции	283,0 ± 98,7*	344,8 ± 114,8*	405,7 ± 104,0	330,3 ± 99,2*
Статический легочный комплайнс				
Начало операции	55,5 ± 7,9	58,6 ± 14,1	51,8 ± 16,4	56,6 ± 10,2
Перед ИК	54,0 ± 8,8	59,3 ± 14,1	50,8 ± 17,6	54,9 ± 11,1
После ИК	49,7 ± 9,6*	59,5 ± 14,0	54,8 ± 17,2	53,8 ± 8,2
После операции	47,1 ± 8,7*	56,5 ± 14,7	57,3 ± 19,4	55,0 ± 10,5
Показатель внутрилегочного шунтирования (F-shunt)				
Начало операции	2,73 ± 0,81	2,67 ± 0,84	2,74 ± 0,87	2,70 ± 0,79
Перед ИК	2,79 ± 0,50	2,50 ± 0,87	2,75 ± 1,21	2,75 ± 0,68
После ИК	3,85 ± 1,03*	3,04 ± 1,04	2,82 ± 1,05	3,01 ± 0,98
После операции	4,23 ± 0,82*	3,75 ± 1,09*	3,13 ± 1,05	3,65 ± 1,10*

Примечание: ΔAaPO_2 – альвеолярно-артериальная разница по кислороду; ИК – искусственное кровообращение; PaO_2 – парциальное давление кислорода в альвеолах; FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси; * – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходным этапом.

Note: *, statistically significant differences ($p \leq 0,05$) compared to the beginning of the surgery.

Морфологическое состояние легких

Результаты сравнительной оценки изменения морфологии легких у больных различных групп представлены в табл. 5.

На 1-м этапе морфологического исследования (до ИК) достоверных отличий по воздушности альвеол, наличию (отсутствию) разрывов стенок альвеол и количеству капилляров, содержащих эритроциты, у больных всех 3 групп не выявлено. Воздушность альвеол составляла $99,9 \pm 0,1\%$, деструкции стенок альвеол не обнаружено, а количество капилляров с форменными элементами крови составляло $69,2 \pm 2,2$, $71,3 \pm 2,3$, $70,7 \pm 2,5$ и $70,3 \pm 2,5\%$ в 1, 2, 3 и 4-й группе соответственно.

На 2-м этапе исследования (высота ишемии легочной ткани) воздушность альвеол статистически значимо выше у пациентов 3-й группы ($94,7 \pm 2,9\%$) по сравнению с 1, 2 и 4-й группой ($38,2 \pm 3,2$, $40,3 \pm 2,1$ и $41,5 \pm 3,1\%$ соответственно). При этом статистически значимой разницы в воздушности альвеол между больными 1, 2 и 4-й групп не выявлено, так же, как и наличия деструкции стенок альвеол у пациентов

всех 4 групп. Число капилляров, содержащих форменные элементы крови, статистически значимо выше у больных 3-й группы ($64,4 \pm 1,9\%$) по сравнению с таковым у пациентов 1, 2 и 4-й группы ($14,2 \pm 1,7$, $15,3 \pm 2,5$ и $21,3 \pm 2,9\%$ соответственно). Следует подчеркнуть статистически значимые различия между пациентами 4, 1 и 2-й группы.

На 3-м этапе морфологического исследования (реперfusion легких) площадь, занимаемая буллами легких, достоверно ниже у пациентов 3-й группы ($0,6 \pm 0,1\%$) по сравнению с пациентами 1, 2 и 4-й группы ($33,4 \pm 1,5$, $35,7 \pm 1,7$ и $30,4 \pm 1,0\%$ соответственно). Также выявлена деструкция стенок альвеол у пациентов 1, 2 и 4-й группы ($7,0 \pm 0,1$, $6,7 \pm 0,1$ и $6,1 \pm 0,1\%$ соответственно). Число капилляров, содержащих форменные элементы крови, статистически значимо выше у пациентов 3-й группы ($96,9 \pm 2,9\%$) по сравнению с таковым у пациентов 1, 2 и 4-й группы ($34,5 \pm 2,9$, $39,7 \pm 3,6$ и $59,7 \pm 3,1\%$ соответственно). Необходимо отметить, что число капилляров, содержащих форменные элементы крови, статистически значимо выше у пациентов 4-й группы ($59,7 \pm 3,1\%$) по сравнению с таковым у пациентов 1-й и 2-й группы.

Таблица 5
Изменения морфологических показателей легких ($M \pm \Theta$); %
Table 5
Changes in morphological parameters of the lungs ($M \pm \Theta$); %

Группа	Этап исследования								
	исходное состояние			высота ишемии			после реинфузии		
	воздушность альвеол	разрывы стенок альвеол	количество капилляров, содержащих эритроциты	воздушность альвеол	разрывы стенок альвеол	количество капилляров, содержащих эритроциты	воздушность альвеол: площадь, занятая буллами	разрывы стенок альвеол	количество капилляров, содержащих эритроциты
1-я	99,9 ± 0,1	Нет	69,2 ± 2,2	38,2 ± 3,2	Нет	14,2 ± 1,7	33,4 ± 1,5	7,0 ± 0,1	34,5 ± 2,9
2-я	99,9 ± 0,1	Нет	71,3 ± 2,3	40,3 ± 2,1	Нет	15,3 ± 2,5	35,7 ± 1,7	6,7 ± 0,1	39,7 ± 3,6
3-я	99,9 ± 0,1	Нет	70,7 ± 2,5	94,7 ± 2,9*	Нет	64,4 ± 1,9*	0,6 ± 0,1*	0,3 ± 0,1*	96,9 ± 2,9*
4-я	99,9 ± 0,1	Нет	70,3 ± 2,5	41,5 ± 3,1	Нет	21,3 ± 2,9	30,4 ± 1,0	6,1 ± 0,1	59,7 ± 3,1*

Примечание: * – достоверность различий ($p \leq 0,05$) по сравнению с 1-й и 2-й группой на аналогичном этапе.

Note: *, significance of differences ($p \leq 0,05$) compared with Groups 1 and 2 in the same phase.

Изменения маркеров повреждения миокарда

Изменения уровня сTnI на этапах послеоперационного периода у пациентов 1–4-й групп представлены в табл. 6.

Статистически значимых различий по исходным уровням сTnI у пациентов всех исследуемых групп не выявлено. После окончания операции отмечено статистически значимое возрастание его уровня во всех группах больных:

- до $2,62 \pm 0,20$ нг / мл – в 1-й группе;
- до $1,72 \pm 0,23$ нг / мл – во 2-й группе;
- до $1,92 \pm 0,30$ нг / мл – в 3-й группе;
- до $1,21 \pm 0,46$ нг / мл – в 4-й группе.

При этом необходимо отметить, что уровень сTnI статистически значимо ниже у больных 2, 3 и 4-й группы по сравнению с 1-й группой, разницы между больными 2, 3 и 4-й группы не выявлено.

Через 12 ч после операции у пациентов 1-й и 2-й группы отмечено статистически значимое возрастание уровня сTnI по сравнению с предыдущим этапом: до $3,41 \pm 0,40$ нг / мл – в 1-й группе и до $2,47 \pm 0,21$ нг / мл – во 2-й, при этом уровень сTnI у пациентов 2-й группы статистически значимо ниже, чем у больных 1-й группы.

У больных 3-й группы отмечено статистически незначимое снижение уровня сTnI (до $1,68 \pm$

0,33 нг / мл), при этом данный показатель статистически значимо ниже у пациентов 1-й и 2-й группы. У пациентов 4-й группы отмечено статистически незначимое возрастание сTnI, при этом его уровень статистически значимо ниже, чем у пациентов 1-й и 2-й группы, статистически значимой разницы с больными 3-й группы не выявлено.

Через 24 ч после операции происходило снижение уровня сTnI во всех группах пациентов:

- до $2,54 \pm 0,26$ нг / мл – в 1-й группе;
- до $2,29 \pm 0,19$ нг / мл – во 2-й группе;
- до $1,46 \pm 0,34$ нг / мл – в 3-й группе;
- до $1,70 \pm 0,25$ нг / мл – в 4-й группе.

На данном этапе исследования уровень сTnI был статистически значимо ниже у пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й. Не выявлено статистически значимой разницы по данному показателю между пациентами 3-й и 4-й группы.

Через 48 ч после операции происходило дальнейшее снижение уровня сTnI во всех группах:

- до $1,65 \pm 0,15$ нг / мл – в 1-й группе;
- до $2,00 \pm 0,33$ нг / мл – во 2-й группе;
- до $0,74 \pm 0,18$ нг / мл – в 3-й группе;
- до $1,40 \pm 0,15$ нг / мл – в 4-й группе.

На данном этапе исследования уровень сTnI также был статистически значимо ниже у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группой. Не вы-

Таблица 6
Изменения уровня сTnI в послеоперационном периоде ($M \pm \Theta$)
Table 6
Changes in cTnI level in the postoperative period ($M \pm \Theta$)

Группы больных	Исходное значение	После операции	Через 12 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
1-я	0,03 ± 0,03	2,62 ± 0,87	3,41 ± 1,73	2,54 ± 1,11	1,65 ± 0,63
2-я	0,01 ± 0,00	1,72 ± 0,95*	2,47 ± 0,88	2,29 ± 0,81	2,01 ± 1,40
3-я	0,02 ± 0,01	1,87 ± 0,61*	1,71 ± 0,56*	1,75 ± 0,77*	0,80 ± 0,40*
4-я	0,02 ± 0,01	1,21 ± 0,46*	1,89 ± 0,30*	1,70 ± 0,25*	1,40 ± 0,15

Примечание: * – достоверность различий ($p \leq 0,05$) по сравнению с 1-й группой на аналогичном этапе.

Note: *, significance of differences ($p \leq 0,05$) compared with Group 1 in the same phase.

явлено статистически значимой разницы по данному показателю между пациентами 3-й и 4-й группы.

Таким образом, при исследовании уровня сTnI в послеоперационном периоде выявлено статистически значимое увеличение его содержания у пациентов всех групп. При этом необходимо отметить, что уровень сTnI статистически значимо ниже у больных 2, 3 и 4-й группы по сравнению с 1-й на этапе окончания операции, через 12 и 24 ч – у пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й, и через 48 ч – у пациентов 3-й группы.

Изменения ИПМ в послеоперационном периоде у пациентов 1–4-й групп представлены в табл. 7.

Таблица 7
Динамика индекса повреждения миокарда после операции

Table 7

Dynamics of myocardial damage index after surgery

Группа	Через 12 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
1-я	1,30 ± 0,15	0,97 ± 0,04	0,63 ± 0,05
2-я	1,44 ± 0,18	1,33 ± 0,15	1,17 ± 0,20
3-я	0,91 ± 0,12*	0,93 ± 0,19	0,43 ± 0,05*
4-я	1,56 ± 0,25	1,40 ± 0,18	1,16 ± 0,10

Примечание: * – статистически значимое различие по сравнению с 1, 2 и 4-й группой.

Note: *, statistically significant difference with Groups 1, 2 and 4.

Наиболее благоприятная динамика ИПМ продемонстрирована у пациентов 3-й группы. Через 12 и 48 ч после операции у больных данной группы зарегистрированы статистически значимо более низкие значения ИПМ по сравнению с таковыми у пациентов 1, 2 и 4-й группы.

Клинические исходы

Все включенные в исследование пациенты, данные которых были проанализированы, выписаны из клинических отделений стационара в удовлетворительном состоянии с клиническим улучшением по основной патологии. Характеристики послеоперационного периода представлены в табл. 8.

При сравнительной оценке сроков активизации больных (продолжительность ИВЛ) всех 4 групп (по критерию *Chi-Squaretest*; $p \leq 0,05$) продемонстрирована достоверно более ранняя активизация у пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й.

При сравнительной оценке частоты развития послеоперационных осложнений (по критерию *Chi-Squaretest*; $p \leq 0,05$) выявлена более низкая статистическая значимость частоты развития осложнений у пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению 1-й и 2-й. При этом статистически значимых различий в частоте развития осложнений у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й не выявлено. Общая частота развития послеоперационных осложнений в 1-й группе составила 30,0 %, где ОССН развилась в 13,3 % случаев, ОДН – в 10,0 % и СПОН – в 6,7 % случаев. У пациентов 2-й группы осложнения развились в 13,3 % случаев: ОССН – в 6,7 %, ОДН – в 3,3 %, СПОН – в 3,3 %. У пациентов 3-й группы развитие послеоперационного осложнения (коагулопатическое кровотечение) отмечено только в 1 (3,3 %) случае, связи его развития с применяемыми технологиями не выявлено. Развития ОССН, ОДН, СПОН у пациентов 3-й и 4-й группы не зарегистрировано.

Необходимо отметить статистически значимо более короткую продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й. Статистически значимых различий по данному показателю между больными 3-й и 4-й группы не выявлено. Статистически значимой разницы по срокам пребывания в стационаре между больными всех исследуемых групп также не отмечено.

Обсуждение

К настоящему времени представлены достаточно убедительные данные о влиянии газообразного NO, подаваемого ингаляционным путем, на функциональное и морфологическое состояние легких в ходе операций с ИК. Так, по данным исследования С.Е.Домнина (2020) показано, что при ингаляции NO в концентрации 20 ppm до ИК обеспечивались удовлетворительные функциональные показатели легких, а при ингаляционной терапии NO в течение всей операции

Таблица 8
Основные характеристики послеоперационного периода; n (%)

Table 8
Main characteristics of the postoperative period; n (%)

Характеристика	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Продолжительность ИВЛ, ч	8,0 ± 2,1	7,5 ± 1,7	4,5 ± 1,0*	4,7 ± 0,5**
ОССН	4 (13,3)	2 (6,7)	0 (0)*	0 (0)*
ОДН	3 (10,0)	1 (3,3)	0 (0)*	0 (0)*
СПОН	2 (6,7)	1 (3,3)	0 (0)*	0 (0)*
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	40,0 ± 2,3	38,0 ± 2,4	30,1 ± 1,0*	27,1 ± 1,5*
Сроки пребывания в стационаре, койко-дни	11,0 ± 2,7	10,5 ± 2,9	9,0 ± 2,0	9,5 ± 2,0

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность; ОДН – острая дыхательная недостаточность; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; * – значения статистически достоверны по сравнению с 1-й группой.

Note: *, statistically significant compared to Group 1.

в комбинации с перфузией ЛА и вентиляции легких во время ИК сохранялись функциональные показатели и предупреждалось развитие морфологических изменений в легких [2]. Подача газообразного NO в контур ИК, по мнению А.Ю.Подоксенова и соавт. (2017), обеспечивала дополнительную защиту легких во время операции [12]. Тем не менее сравнительная оценка ингаляционной подачи NO и подачи в контур ИК на функционально-морфологическое состояние легких ранее не проводилась. По данным настоящего исследования статистически значимых различий в функциональном состоянии легких при различных вариантах ингаляционной подачи и введении в контур ИК не выявлено. Тем не менее установлены наиболее сохранные показатели функционального состояния легких у пациентов 3-й группы, которые получали ингаляцию NO на протяжении всей операции, а во время ИК ИВЛ комбинировалась с добавлением NO и перфузией ЛА.

При морфологическом исследовании легких отмечено, что во время ИК в отсутствие кровотока по ЛА и кровоснабжении ткани легкого лишь по бронхиальным артериям, в отсутствие ИВЛ происходит изменение структуры легочной ткани, наиболее выраженное в период реперфузии, что, несомненно, отражает наличие ишемических и реперфузионных повреждений легких. Ингаляция NO в период до ИК не предупреждает развитие данных морфологических нарушений. При подаче NO в контур ИК статистически значимо улучшается восстановление кровотока в легких в период реперфузии. Постоянная ингаляция NO в комбинации с проведением перфузии ЛА и сохранением вентиляции легких во время ИК наиболее эффективно предупреждала развитие ишемических и реперфузионных повреждений легочной ткани, сохраняя ее исходное морфологическое строение.

При анализе влияния на функционально-морфологическое состояние легких различных технологий применения NO убедительно продемонстрированы преимущества ингаляционной подачи препарата в течение всей операции, а в период ИК – в комбинации с проведением перфузии ЛА и ИВЛ сниженными объемами. Выраженный положительный эффект данной технологии имеет патогенетическое обоснование и связан с сочетанным воздействием метода «дышащие легкие» (проведение перфузии ЛА и ИВЛ в ходе ИК) и протективным воздействием ингаляционного NO.

Так, в работе И.Р.Сейфетдинова (2021) показано, что ингаляция NO в концентрации 20 ppm до и после ИК обеспечивала развитие эффекта прекондиционирования миокарда и оказывала умеренное протективное действие на развитие клинико-функциональных изменений. При ингаляции NO в концентрации 20 ppm в течение 3 дней дооперационного периода в комбинации с назначением в до- и постперфузионном периоде наблюдалась выраженный эффект прекондиционирования миокарда и значимое протективное воздействие на развитие клинических, функциональных изменений и выброс маркеров повреждения миокарда [4].

Несколько исследований посвящены подаче газообразного NO в газонесущую линию ИК. Так, по данным клинических исследований у взрослых и детей во время операций на сердце в условиях ИК [6, 13–15] подтверждено защитное воздействие препарата на миокард, что проявилось в снижении уровня маркеров повреждения миокарда после операции, сохранении сократительной функции миокарда и улучшении течения послеоперационного периода у больных.

Сравнительная оценка ингаляционного и экстракорпорального пути введения NO выполнена ранее лишь в 1 исследовании [7]. Подчеркивается, что вне зависимости от способа подачи газообразного NO (ингаляционного или экстракорпорального) отмечены статистически значимое снижение уровня маркера повреждения миокарда (cTnI) в послеоперационном периоде, стабильные показатели сократимости миокарда как во время, так и после операции и улучшение клинических исходов операции. Статистически значимой разницы в исследуемых показателях между ингаляционным и экстракорпоральным способом подачи NO в ходе операции не выявлено.

Настоящее исследование построено на оценке динамики маркера повреждения миокарда (cTnI) и ИПМ в послеоперационном периоде при 4 различных вариантах применения NO. Наиболее благоприятная динамика ИПМ продемонстрирована у пациентов 3-й группы; статистически значимые более низкие значения ИПМ зарегистрированы через 12 и 48 ч после операции у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 1, 2 и 4-й группы. При этом следует отметить, что в 3-й группе NO применялся в течение всей операции (средняя продолжительность назначения – 4,5 ч), тогда как при экстракорпоральном пути введения препарат применялся лишь во время проведения перфузии (средняя продолжительность – ≤ 2 ч). Таким образом, делать вывод о преимуществах ингаляционного применения NO не следует, поскольку, по-видимому, его эффект зависит от времени экспозиции.

Заключение

NO, применяемый при анестезии и ИК в ходе операций на клапанах сердца, оказывает защитное влияние на легкие и сердце. Защитный эффект на легкие проявляется в сохранении их функциональных способностей и морфологического строения, наиболее выраженный при ингаляционном применении NO в течение всей операции в комбинации с проведением перфузии ЛА и ИВЛ во время ИК. Защитное влияние на миокард всех технологий применения NO проявляется в статистически значимом снижении уровня cTnI и ИПМ в послеоперационном периоде. Выраженность защитного эффекта на сердце зависит от времени экспозиции NO и максимально проявляется при его применении в течение всей операции, в т. ч. во время ИК. Как ингаляционное, так и экстракорпоральное применение NO эффективно в профилактике послеоперационных осложнений.

Литература

1. Баутин А.Е., Селемир В.Д., Нургалиева А.И. и др. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2021; (3): 98–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-98-107.
2. Домнин С.Е. Ингаляционная терапия оксидом азота в профилактике повреждений легких у больных с легочной гипертензией при операциях на клапанах сердца: Дисс. ... канд. наук. СПб; 2020. Доступно на: <https://www.disscat.com/content/ingalyatsionnaya-terapiya-oksidom-azota-v-profilaktike-povrezhdenii-legikh-u-bolnykh-s-lego>
3. Пичугин В.В., Сейфеддинов И.Р., Рязанов М.В. и др. Клиническая оценка эффективности фармакологического preconditionирования миокарда оксидом азота при операциях с искусственным кровообращением. *Клиническая физиология кровообращения.* 2020; 17 (3): 203–211. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-203-211.
4. Сейфеддинов И.Р. Кардиопротективное воздействие ингаляционного оксида азота при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения: Дисс. ... канд. наук. СПб; 2021. Доступно на: <https://www.disscat.com/content/kardioprotektivnoe-vozdeistvie-ingalyatsionnogo-oksida-azota-pri-operatsiyakh-na-klapanakh>
5. Пичугин В.В., Домнин С.Е., Сандалкин Е.В. и др. Влияние способа введения газообразного оксида азота на эффективность защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением. *Клиническая физиология кровообращения.* 2022; 2 (19): 137–146. DOI: 10.24022/1814-6910-2022-19-2-137-146.
6. James C., Millar J.C., Horton S., Brizard C.P. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Int. Care Med.* 2016; 42 (11): 1744–1752. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6.
7. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Y.K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157 (6): 2328–2336.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
8. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Сандалкин Е.В. Защита сердца и легких при анестезиолог-перfusionистическом обеспечении операций на клапанах сердца. *Клиническая физиология кровообращения.* 2014; (4): 50–59. Доступно на: https://cfc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=941&ID=18670
9. Пичугин В.В., Бобер В.В., Домнин С.Е. и др. Эффективность методов защиты легких у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца. *Медицинский альманах.* 2017; (3): 130–136. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-metodov-zashchity-legikh-u-patsientov-s-vysokoy-legochnoy-gipertenziey-pri-korrektii-klapannyyh-porokov-serdtsa?ysclid=lvh04a3pnf513175990>
10. ШешуринаТ.А. Современные лабораторные показатели воценке повреждения эффективности защиты миокарда при оперативных вмешательствах на сердце: Дисс. ... канд. наук. СПб; 2023. Доступно на: <https://www.disscat.com/content/sovremennoye-laboratornye-pokazateli-v-otsenke-povrezhdeniya-i-effektivnosti-zashchity-miokar>
11. Olejnik, S., Algina, J. Generalized Eta and Omega squared statistics: measures of effect size for some common research designs. *Psychol. Methods.* 2003; 8 (4): 434–447. DOI: 10.1037/1082-989X.8.4.434.
12. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Подоксенов А.Ю. и др. Способ защиты легких от ишемического и реинфузионного повреждения во время кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением: Патент РФ № 2628643 RU от 21.08.17. Доступно на: https://searchplatform.rospatent.gov.ru/doc/RU2628643C1_20170821
13. Каменщиков Н.О., Мандель И.А., Подоксенов Ю.К. и др. Защита миокарда от ишемически-реинфузионного повреждения посредством подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при проведении искусственного кровообращения. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017; 21 (4): 79–86. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-4-79-86.
14. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127 (1): 44–50. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2002.08.001.
15. Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146 (3): 530–536. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100.

Поступила: 27.08.23

Принята к печати: 24.04.24

References

1. Bautin A.E., Selemir V.D., Nurgalieva A.I. et al. [Inhalation therapy with nitric oxide synthesized from atmospheric air in the postoperative period of cardiac surgery in children: single-center retrospective cohort study]. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova.* 2021; (3): 98–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-98-107 (in Russian).
2. Domnin S.E. [Inhaled nitric oxide therapy in the prevention of lung damage in patients with pulmonary hypertension during heart valve surgery: Diss.]. St. Petersburg; 2020. Available at: <https://www.disscat.com/content/ingalyatsionnaya-terapiya-oksidom-azota-v-profilaktike-povrezhdenii-legikh-u-bolnykh-s-lego> (in Russian).
3. Pichugin V.V., Seyfeddinov I.R., Ryazanov M.V. et al. [A clinical evaluation of the effectiveness of pharmacological preconditioning of the myocardium with nitric oxide in operations with cardiopulmonary bypass]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya.* 2020; 17 (3): 203–211. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-203-211 (in Russian).
4. Seyfeddinov I.R. [Cardioprotective effects of inhaled nitric oxide during heart valve surgery under artificial circulation: Diss.]. St. Petersburg; 2021. Available at: <https://www.disscat.com/content/kardioprotektivnoe-vozdeistvie-ingalyatsionnogo-oksida-azota-pri-operatsiyakh-na-klapanakh> (in Russian).
5. Pichugin V.V., Domnin S.E., Sandalkin E.V. et al. [Influence of the method of gaseous nitric oxide administration on the effectiveness of myocardial protection during operations with cardiopulmonary bypass]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya.* 2022; 2 (19): 137–146. DOI: 10.24022/1814-6910-2022-19-2-137-146 (in Russian).
6. James C., Millar J.C., Horton S., Brizard C.P. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Int. Care Med.* 2016; 42 (11): 1744–1752. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6.
7. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Y.K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157 (6): 2328–2336.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
8. Pichugin V.V., Mel'nikov N.Yu., Sandalkin E.V. [Heart and lungs protection techniques in anesthetic and perfusion management of heart valves surgery]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya.* 2014; (4): 50–59. Available at: https://cfc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=941&ID=18670 (in Russian).
9. Pichugin V.V., Bober V.V., Domnin S.E. et al. [The effectiveness of lung protection methods in patients with high pulmonary hypertension during the correction of valvular heart defects]. *Meditinskij al'manakh.* 2017; (3): 130–136. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-metodov-zashchity-legikh-u-patsientov-s-vysokoy-legochnoy-gipertenziey-pri-korrektii-klapannyyh-porokov-serdtsa?ysclid=lvh04a3pnf513175990> (in Russian).
10. Sheshurina T.A. [Modern laboratory parameters in assessing damage to the effectiveness of myocardial protection during cardiac surgery: Diss.]. St. Petersburg; 2023. Available at: <https://www.disscat.com/content/sovremennoye-laboratornye-pokazateli-v-otsenke-povrezhdeniya-i-effektivnosti-zashchity-miokar> (in Russian).
11. Olejnik, S., Algina, J. Generalized Eta and Omega squared statistics: measures of effect size for some common research designs. *Psychol. Methods.* 2003; 8 (4): 434–447. DOI: 10.1037/1082-989X.8.4.434.
12. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Podoksenov A.Yu. et al. [A method for protecting the lungs from ischemic and reperfusion injury during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass]: Russian patent № 2628643 RU. August 21, 2017. Available at: https://searchplatform.rospatent.gov.ru/doc/RU2628643C1_20170821 (in Russian).

13. Kamenshchikov N.O., Mandel' I.A., Podoksenov Yu.K. et al. [Myocardium protection against ischemic-reperfusion injury by nitric oxide supplied to the extracorporeal circulation line during cardiopulmonary bypass (experimental study)]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017; 21 (4): 79–86. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-4-79-86 (in Russian).
14. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004; 127 (1): 44–50. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2002.08.001.

15. Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146 (3): 530–536. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100.

Received: August 27, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Пичугин Владимир Викторович – д. м. н., профессор, научный руководитель отделения анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (920) 026-77-22; e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>)

Vladimir V. Pichugin, Doctor of Medicine, Professor, Scientific Director, Department of Anesthesiology and Resuscitation, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (920) 026-77-22; e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>)

Домнин Степан Евгеньевич – к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (962) 508-35-05; e-mail: stepan.dominin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7146-5927>)

Stepan E. Dominin, Candidate of Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (962) 508-35-05; e-mail: stepan.dominin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7146-5927>)

Баутин Андрей Евгеньевич – д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 753-91-10; e-mail: abautin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>)

Andrey E. Bautin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution “V.A.Almazov National Medical Research Center”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 753-91-10; e-mail: abautin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>)

Федоров Сергей Андреевич – к. м. н., врач-сердечно-сосудистый хирург Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (987) 080-46-23; e-mail: sergfedorov1991@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>)

Sergey A. Fedorov, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (987) 080-46-23; e-mail: sergfedorov1991@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>)

Журко Сергей Александрович – к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (903) 609-34-15; e-mail: zhurkoser@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>)

Sergey A. Jourko, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, Head of Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (903) 609-34-15; e-mail: zhurkoser@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>)

Рязанов Михаил Валерьевич – к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (951) 919-48-07; e-mail: riazanov_mv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-3608>)

Michail V. Ryazanov, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, Head of Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (951) 919-48-07; e-mail: riazanov_mv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-3608>)

Сейфетдинов Ильгиз Ряшидович – к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (915) 938-57-04; e-mail: ilgizskkb@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4821-8905>)

Ilgiz R. Seyfetdinov, Candidate of Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (915) 938-57-04; e-mail: ilgizskkb@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4821-8905>)

Бричкин Юрий Дмитриевич – д. м. н., профессор-консультант Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (903) 609-04-01; e-mail: y.d.brichkin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-9652>)

Yuriy D. Brichkin, Doctor of Medicine, Professor-consultant, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (903) 609-04-01; e-mail: y.d.brichkin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-9652>)

Участие авторов

Пичугин В.В., Баутин А.Е. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста

Домнин С.Е. – сбор и обработка материала, статистическая обработка материала, написание текста

Федоров С.А., Журко С.А., Рязанов М.В., Сейфетдинов И.Р. – сбор и обработка материала

Бричкин Ю.Д. – концепция и дизайн исследования

Все авторы внесли значительный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию данных, участвовали в подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений, окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Authors Contribution

Pichugin V.V., Bautin A.E. – concept and design of the study, analysis, and preparation of the article, writing the text

Domnin S.E. – collection and processing of the material, statistical processing of the material, writing the text

Fedorov S.A., Jourko S.A., Ryazanov M.V., Seyfetdinov I.R. – collection and processing of the material

Brichkin Yu.D. – concept and design of the study

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.



Защита кишечника за счет доставки оксида азота при моделировании искусственного кровообращения и «циркуляторного ареста»: экспериментальное исследование

Ю.К.Подоксенов, Е.А.Чурилина[✉], Н.О.Каменщиков, О.Н.Дымбрылова, Б.Н.Козлов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, 111А

Резюме

Кардиохирургия сопряжена с высоким риском осложнений и этот риск возрастает, когда идет речь о хирургии аорты, что напрямую связано с технической сложностью проведения операций, использованием искусственного кровообращения (ИК) и «циркуляторного ареста» (ЦА), что приводит к ишемически-реперфузионным повреждениям. Абдоминальные осложнения в сердечно-сосудистой хирургии не занимают лидирующих позиций, но сопровождаются высокой летальностью. Защита органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от ишемически-реперфузионных повреждений до сих пор является серьезной проблемой. По данным исследования органо-протективных свойств оксида азота (NO) доказана его эффективность при лечении заболеваний сердечно-сосудистой, легочной системы и почек, а по результатам наблюдений показано, что пациенты, которым осуществлялась доставка NO, в меньшей степени были подвержены осложнениям со стороны ЖКТ. Целью исследования явилось изучение протективных свойств NO для кишечника во время моделирования операции в условиях ИК и гипотермического ЦА. Материалы и методы. Исследование проводилось на баранах ($n = 24$). Животные были распределены на 4 группы: в группе «ИК» проводился стандартный протокол ИК, в группе «ИК + NO» – ИК с доставкой NO, в группе «ИК + ЦА» – стандартный протокол ИК и ЦА, в группе «ИК + ЦА + NO» – ИК и ЦА с доставкой NO. На всех этапах эксперимента осуществлялся инструментальный и лабораторный мониторинг с целью оценки эффективности и безопасности моделирования ИК и ЦА. В биоптатах кишечника оценивались динамика темпа дефекации, концентрация биохимического маркера ишемии кишечника (*intestinal enterocyte fatty acid binding protein* – i-FABP), тканевая концентрация аденоциантирофосфата (АТФ) и лактата. Результаты. В группе «ИК + NO» после ИК по сравнению с животными группы «ИК» установлен более высокий темп дефекации ($p = 0,046$). После ИК в группе «ИК + NO» концентрация i-FABP была ниже по сравнению с таковой в группе «ИК» ($p = 0,002$), а в группе «ИК + ЦА + NO» – ниже по сравнению с животными группы «ИК + ЦА» ($p = 0,033$). Через 1 ч после ИК тканевая концентрация АТФ в биоптатах кишечника в группе «ИК + NO» была больше, чем в группе «ИК» ($p = 0,005$). Заключение. При моделировании ИК и ЦА в эксперименте отмечено положительное влияние терапии NO на кишечник: улучшилось функциональное состояние, снизилась концентрация i-FABP, увеличилась концентрация АТФ в биоптатах кишечника.

Ключевые слова: оксид азота, «Тианокс», защита кишечника, i-FABP, сердечно-сосудистая хирургия, «циркуляторный арест».

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования на создание новой Лаборатории медицины критических состояний (Распоряжение Министерства науки и высшего образования МН-8/1284 от 24.10.22).

Этическая экспертиза. Все выполняемые процедуры осуществлялись в испытательной лаборатории согласно нормам приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» от 01.04.16, принципам надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044-2014) и руководству J.C. Garber “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council” (2011). Все болезненные процедуры и выведение животных из эксперимента осуществлялись во время хирургической стадии наркоза. Исследование выполнено в соответствии с международными стандартами гуманного обращения с животными и директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.10 по охране животных, а также согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» от 01.04.16. Исследование проведено в лаборатории на базе отделений анестезиологии-реанимации и сердечно-сосудистой хирургии и одобрено местным комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (одобрение № 230 от 28.06.22).

© Подоксенов Ю.К. и соавт., 2024

Для цитирования: Подоксенов Ю.К., Чурилина Е.А., Каменщиков Н.О., Дымбрылова О.Н., Козлов Б.Н. Защита кишечника за счет доставки оксида азота при моделировании искусственного кровообращения и «циркуляторного ареста»: экспериментальное исследование. Пульмонология. 2024; 34 (3): 375–384. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-375-384

Intestinal protection by nitric oxide supply in the simulation of artificial blood circulation and circulatory arrest: an experimental study

Yuriy K. Podoksenov, Elena A. Churilina[✉], Nikolay O. Kamenshchikov, Ochirma N. Dymbrylova, Boris N. Kozlov

Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”: ul. Kievskaya 111A, Tomsk, 634012, Russia

Abstract

Cardiac surgery is associated with high risks of complications, and these risks increase when it comes to aortic surgery because of the technical complexity of the surgeries, the use of cardiopulmonary bypass (CPB) and “circulatory arrest” (CA) that leads to ischemia-reperfusion damage. Abdominal complications in cardiovascular surgery are not the most common complications but are associated with high mortality. Protecting the gastrointestinal (GI) organs from ischemia-reperfusion injury is still a serious problem. According to a study of the organoprotective properties of nitric oxide (NO), its effectiveness in the treatment of diseases of the cardiovascular system, lungs, and kidneys has been proven, and observational results have shown that patients who were administered NO were less prone to complications from the gastrointestinal tract. **The aim** of the study was to evaluate the protective properties of NO for the intestines during simulated surgery under CPB and hypothermic CA. **Methods.** The study was conducted on sheep ($n = 24$). The animals were divided into 4 groups: the “CPB” group with the standard CPB protocol, the “CPB + NO” group with CPB and NO administration, the “CPB + CA” group with the standard CPB and CA protocol, and the group “CPB + CA + NO” with CPB and CA and NO administration. Instrumental and laboratory parameters were monitored at all stages of the experiment to assess the effectiveness and safety of CPB and CA simulation. In intestinal biopsy samples, the changes in the defecation rate, the concentration of a biochemical marker of intestinal ischemia (intestinal enterocyte fatty acid binding protein – i-FABP), and tissue concentrations of adenosine triphosphate (ATP) and lactate were assessed. **Results.** A higher rate of defecation was established ($p = 0.046$) in the “CPB + NO” group after CPB compared to the “CPB” group. The concentration of i-FABP in the CPB + NO group after CPB was lower compared to that in the CPB group ($p = 0.002$), and it was lower in the “CPB + CA + NO” group compared to the “CPB + CA” group ($p = 0.033$). 1 hour after CPB, the tissue concentration of ATP in intestinal biopsies in the “CPB + NO” group was higher than in the CPB group ($p = 0.005$). **Conclusion.** When modeling CPB and CA in the experiment, a positive effect of NO therapy on the intestine was noted: the functional state improved, the concentration of i-FABP decreased, and the concentration of ATP in intestinal biopsies increased.

Key words: nitric oxide, Tinox, intestinal protection, i-FABP, cardiovascular surgery, circulatory arrest.

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

Funding. The study was conducted with the financial support in form of a grant by the Ministry of Higher Education and Science for the creation of a new laboratory “Laboratory of Critical Care Medicine” (Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation MN-8/1284 of 24.10.22).

Ethical review. All procedures were carried out in a laboratory in accordance with the standards set by the Order of the Ministry of Health No.199n “On Approval of the Rules of Good Laboratory Practice”, dated 04.01.16, GOST 33044-2014 “The Principles of Good Laboratory Practice” and the J.C.Garber manual “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council” (2011). All painful procedures and withdrawal of animals from the experiment were carried out during the surgical stage of anesthesia. The study was carried out in accordance with international standards for the humane treatment of animals and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union dated 09.22.10 on animal welfare. The study was conducted in a laboratory based in the departments of anesthesiology and resuscitation and cardiovascular surgery and approved by the local biomedical ethics committee of the Research Institute of Cardiology of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences” (approval No.230 dated 06.28.22).

© Podoksenov Yu.K. et al., 2024

For citation: Podoksenov Yu.K., Churilina E.A., Kamenshchikov N.O., Dymbrylova O.N., Kozlov B.N. Intestinal protection by nitric oxide supply in the simulation of artificial blood circulation and circulatory arrest: an experimental study. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 375–384 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-375-384

По данным Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, на сегодняшний день в России проводится около 300 тыс. кардиохирургических операций в год, около 50 тыс. из них – в условиях искусственного кровообращения (ИК). ИК с «циркуляторным арестом» (ЦА) в условиях гипотермии несет высокие риски развития ишемически-реперфузионных повреждений органов, развития системного воспалительного ответа, оксидативного стресса и истощения запасов энергетических субстратов, что в дальнейшем может привести к развитию сердечно-сосудистой, почечной, дыхательной недостаточности, а также абдоминальных осложнений [1]. На сегодняшний день, согласно разным литературным источникам, считается, что абдоминальные осложнения в кардиохирургии занимают незначительную часть послеоперационных осложнений, частота встречаемости гастроинтестинальных осложнений составляет $\leq 5\%$, но в случае их развития летальность среди таких пациентов достигает 70–100 % [2].

Влияние оксида азота (NO) на органы желудочно-кишечного тракта изучается на протяжении многих лет, а молекула NO часто упоминается в литературе [3]. NO участвует в обеспечении моторной функции желудочно-кишечного тракта, регулирует поступление желчи в кишечник и является одним из важных факторов защиты слизистой желудка путем воздействия на ее кровоснабжение, защищает гепатоциты

от действия ряда токсичных веществ, выступает в роли антиоксиданта [4]. Активное изучение NO обусловлено его разнонаправленными действиями. Сегодня он успешно применяется в неонатологии в борьбе с легочной гипертензией. Благодаря органопротективным свойствам NO активно внедряется в практику кардиохирургии с целью защиты миокарда и почек [5, 6], однако исследований и данных о том, сможет ли экзогенный NO защитить органы спланхнической системы во время кардиохирургических операций, не обнаружено. Представляется перспективным изучение возможности использования экзогенного NO для восполнения его дефицита, улучшения тканевой перфузии кишечника, оптимизации митохондриального дыхания в эксперименте на животных с моделированием ИК и ЦА.

Целью исследования являлось изучение протективных свойств NO для кишечника во время моделирования операции в условиях ИК и гипотермического ЦА.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование в соответствии с международными стандартами гуманного обращения с животными и директивой 2010/63/EU

Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.10 по охране животных, используемых в научных целях.

Работа выполнялась на базе отделения анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Объектом исследования явились бараны алтайской породы ($n = 24$) массой тела 30–34 кг. Все животные были распределены на 4 равные группы по 6 баранов в каждой. Исследование проводилось по схеме, представленной на рис. 1.

Эксперимент во всех 4 группах начинался с масочной индукции анестезии севофлураном для катетеризации большой подкожной вены задней конечности, начала вводной анестезии и инфузии. Вводная анестезия выполнялась дробным введением 1%-ного пропофола до появления признаков анестезии, после чего на фоне спонтанного дыхания выполнялась прямая ларингоскопия с последующей оротрахеальной интубацией эндотрахеальной трубкой № 6,5, после начиналась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с помощью аппарата *Puritan Bennett 760*.

На протяжении всего эксперимента с целью поддержания анестезии выполнялась инфузия пропофола 6 мг / кг / ч, для нервно-мышечной блокады вводился ардуан в дозе 0,1 мг / кг.

Для инвазивного измерения артериального давления (АД) и забора образцов крови для лабораторного анализа хирургическим путем выделялась и катетеризировалась общая сонная артерия катетером 20G. Для инфузионной терапии, инотропной и вазопрессорной поддержки канюлировалась внутренняя яремная вена двухпросветным катетером 7F.

При расширенном мониторинге во время эксперимента выполнялись электрокардиография, инвазивное измерение АД, пульсоксиметрия, капнография и термометрия с помощью мониторинговой системы *Nihon Kohden BSM-4104A* (Япония) с установлением термодатчика в пищевод, а в группах с моделированием ЦА дополнительно устанавливался датчик в прямую кишку; также во всех группах осуществлялся контроль диуреза.

После катетеризации сосудов осуществлялась правосторонняя торакотомия по IV межреберью.

Для осуществления ИК использовались аппарат ИК *Maquet Jostra HL20* и неонатальный оксигенатор *Kids D100 (Dideco, Италия)*. ИК выполнялось в непульсирующем режиме. Подключение аппарата ИК осуществлялось по схеме «аорта – верхняя полая вена – нижняя полая вена». Среднее АД во время ИК поддерживалось на уровне 50–60 мм рт. ст. В группах «ИК + ЦА» и «ИК + ЦА + NO» ЦА начинался по достижении эзофагеальной температуры 30 °C: выполнялась окклюзия нисходящей аорты, снижался перфузионный индекс до 1 л / мин / м² в течение 15 мин. После истечения 15 мин осуществлялись отжатие нисходящей аорты, реперфузия и согревание до 36,6 °C. Общее время ИК во всех группах составляло 90 мин. Для обеспечения гипокоагуляции во время ИК использовался гепарин в дозе 3 мг / кг с поддержанием уровня времени активированного свертывания > 450 с.

Для доставки NO использовался образец установки плазмохимического синтеза NO («Тианокс»). В группах «ИК + NO» и «ИК + ЦА + NO» доставка ингаляционного NO начиналась после интубации через модифицированный контур аппарата ИВЛ в дозе 80 ppm, вначале ИК – через модифицированный контур экстракорпоральной циркуляции в течение 90 мин, после отключения от ИК подача NO продолжала

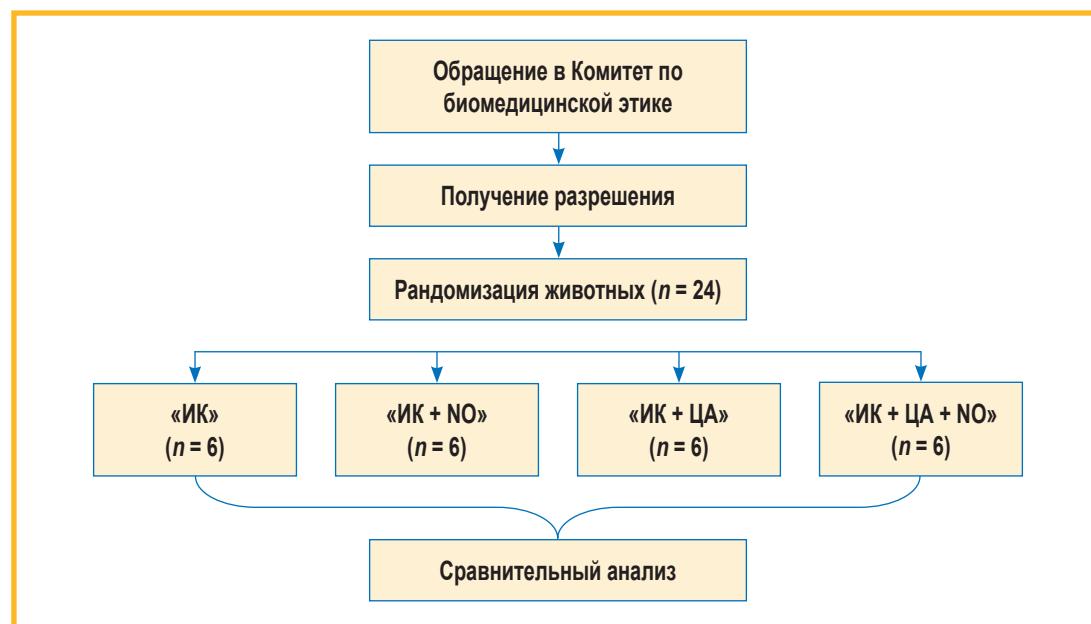


Рис. 1. Графическая схема дизайна исследования

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; NO – оксид азота; ЦА – «циркуляторный арест».

Figure 1. Flow chart of the study design

лась через модифицированный контур аппарата ИВЛ в дозе 80 ppm в течение 1 ч.

В группах «ИК» и «ИК + ЦА» осуществлялась стандартная методика ИВЛ и ИК по протоколу, регламентированному Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

С целью контроля и безопасности во время эксперимента непрерывно осуществлялся мониторинг концентрации доставляемых NO и NO₂, а также уровня метгемоглобина (MetHb) в крови. Максимально допустимой считалась концентрация NO₂ до 2 ppm, максимальный уровень MetHb – до 3 %. На рис. 2, 3 представлены 2 схемы с иллюстрацией доставки NO через модифицированный контур ИВЛ (см. рис. 2) и модифицированный контур экстракорпоральной циркуляции (см. рис. 3).

Для оценки эффективности терапии NO и безопасности проведения эксперимента во всех группах на этапах до ИК, после ИК, через 1 ч после ИК оценивались темп дефекации (г / ч), диурез, кислотно-основное состояние, газовый состав крови, концентрация электролитов, лактата, глюкозы, показатели гемоглобина, гематокрита, MetHb.

С целью оценки степени повреждения кишечника при моделировании ИК и ЦА оценивался биохимиче-

ский маркер ишемии кишечника (*intestinal enterocyte fatty acid binding protein* – i-FABP), для этого во время эксперимента выполнялся забор крови на этапах до и после ИК.

Через 1 ч после отлучения от ИК выполнялся забор биоптата ткани кишечника для определения содержания тканевой концентрации аденоцитофосфата (АТФ) и лактата.

Конечными точками исследования являлись темп дефекации, концентрация маркера i-FABP в плазме, тканевая концентрация АТФ в биоптате кишечника.

Определение содержания биохимического маркера ишемии кишечника в плазме крови

Цельная кровь собиралась в вакутейнеры с этилендиаминетрауксусной кислотой (*Becton Dickinson, Franklin Lakes, Нью-Джерси, США*) и немедленно помещалась в холодильник. После получения проб со всех этапов все образцы центрифугировались в течение 10 мин при 3 500 об. / мин, полученная плазма разливалась по пробиркам Эппendorфа и хранилась в морозильной камере до дальнейшего анализа. После получения всех проб в соответствии с инструкциями производителя использовался коммерчески доступный твердофазный иммуноферментный анализ для обнаружения i-FABP (*Hycult Biotech, Uden, Нидерланды*).

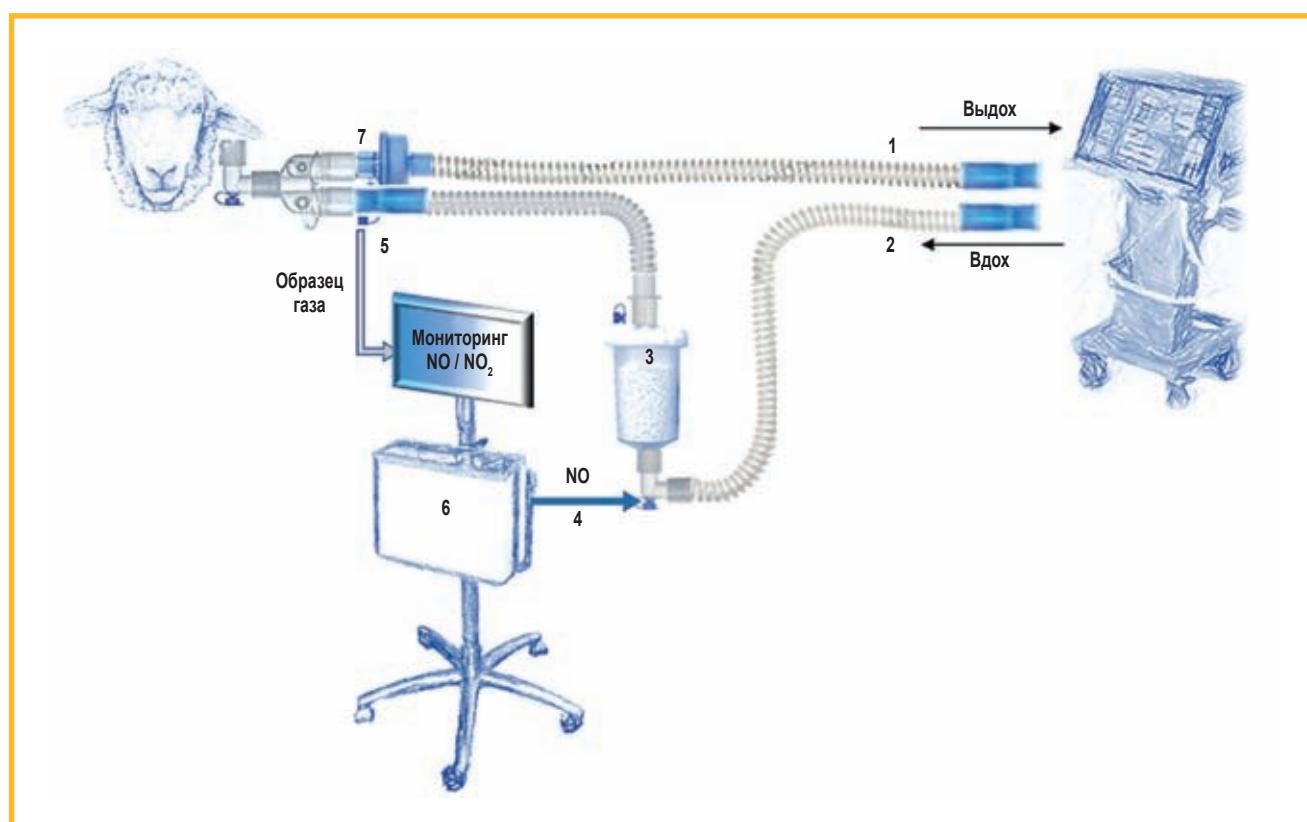


Рис. 2. Схема доставки оксида азота через контур аппарата искусственной вентиляции легких

Примечание: NO – оксид азота; 1 – контур выдоха; 2 – контур вдоха; 3 – абсорбер; 4 – линия доставки NO в контур вдоха; 5 – линия забора образца газа; 6 – экспериментальный образец установки плазмохимического синтеза оксида азота; 7 – гидрофобный вирусобактериальный фильтр.

Figure 2. Schematic representation of nitric oxide delivery through the ventilator circuit

Note: NO – nitric oxide; 1 – exhalation circuit; 2 – inhalation circuit; 3 – absorber; 4 – line for NO delivery to the inspiratory circuit; 5 – gas sampling line; 6 – experimental sample of the installation for plasma-chemical synthesis of nitrogen oxide; 7 – hydrophobic viral and bacterial filter.

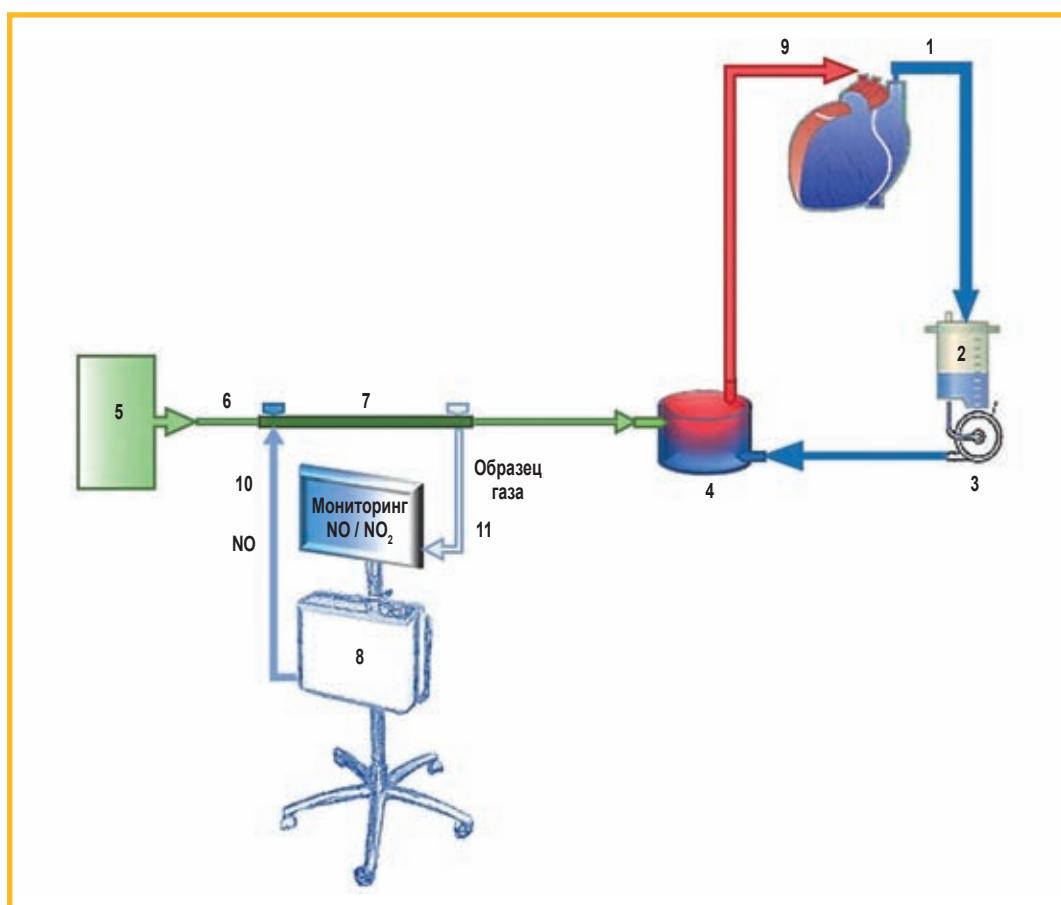


Рис. 3. Схема доставки оксида азота через газовоздушную магистраль контура аппарата искусственного кровообращения
Примечание: NO – оксид азота; 1 – венозная магистраль; 2 – кардиотомный резервуар; 3 – роликовый насос; 4 – оксигенатор; 5 – смеситель газов; 6 – линия продувочного газа; 7 – встроенные в линию 2 переходники ¼ с разъемом Люера; 8 – экспериментальный образец установки плазмохимического синтеза NO; 9 – артериальная магистраль; 10 – линия доставки NO; 11 – линия забора образца газа.

Figure 3. Schematic representation of nitric oxide delivery through the gas-air line of the heart-lung machine circuit

Note: NO – nitric oxide; 1 – venous line; 2 – cardiotomy reservoir; 3 – roller pump; 4 – oxygenator; 5 – gas mixer; 6 – purge gas line; 7 – 2 in-line adapters ¼ with Luer connector; 8 – experimental sample of an installation for plasma-chemical synthesis of NO; 9 – arterial line; 10 – NO delivery line; 11 – gas sampling line.

Определение содержания аденоэозинтрифосфата в биоптатах кишечника

После забора биоптат ткани кишечника замораживался в жидким азоте. Полученные образцы гомогенизировались в жидким азоте, после чего центрифугировались 10 мин при 3 000 об. / мин и температуре 2 °C. Затем отбиралась надосадочная жидкость и нейтрализовалась, объем образца доводился до 2 мл. Определение АТФ осуществлялось с использованием биолюминесцентного набора *ATP Bioluminescent Assay Kit* на хемилюминометре *Lucy-2* [7].

Определение содержания лактата в биоптатах кишечника

После забора биоптат ткани кишечника замораживался в жидким азоте. Полученные образцы гомогенизировались в жидким азоте, после чего центрифугировались в течении 10 мин при 3 000 об / мин и температуре 2 °C, полученная надосадочная жидкость отбиралась и нейтрализовалась, объем образца доводился до 2 мл. Определение лактата проводилось иммуноферментным методом с использованием на-

бора *L-Lactate Assay Kit* на многофункциональном микропланшетном ридере *Infinite 200*.

Принцип данного анализа основан на окислении лактата, катализируемом лактатдегидрогеназой, при котором образовавшийся никотинамидадениндинуклеотид восстанавливает реагент формазан. Интенсивность окраски продукта пропорциональна концентрации лактата в образце.

Статистический анализ полученных результатов выполнялся в программе *Statistica 12*, версия 12.0.0.0. Проверка согласия с нормальным законом проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Использовалось среднее значение (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в зависимых и независимых группах использовался критерий Стьюдента. Все результаты статистического анализа считались статистически значимыми при пороговом уровне значимости *p* = 0,05.

Результаты

Во время эксперимента у животных всех 4 групп показатели кислотно-основного состояния, газового

состава крови, концентрации электролитов, лактата, глюкозы, гемоглобина, гематокрита были в пределах референсных значений и на разных этапах не различались между группами.

Темп дефекации до начала ИК был сопоставим в 4 группах с последующим выраженным снижением к концу эксперимента во всех группах (табл. 1; рис. 4, 5).

Темп дефекации на этапе после отлучения от ИК в группе «ИК + NO» был больше, чем в группе «ИК» ($p = 0,046$); в группе «ИК + ЦА + NO» темп дефекации также был выше, но различие статистически незначимо ($p = 0,085$).

Концентрация маркера i-FABP до начала ИК была сопоставима во всех группах с последующим ее увеличением на этапе после ИК во всех 4 группах (табл. 2; рис. 6).

Концентрация i-FABP в группах «ИК + NO», «ИК + ЦА + NO» на этапе после ИК была ниже, чем в группах «ИК», «ИК + ЦА» ($p = 0,002$ и $p = 0,033$ соответственно).

Динамика концентрации лактата и АТФ в биоптатах ткани кишечника представлена в табл. 3 и на рис. 7.

Концентрация АТФ в биоптатах кишечника через 1 ч после отлучения от ИК в группе «ИК + NO» была больше, чем в группе «ИК» ($p = 0,005$) (см. табл. 3; рис. 7). В группах «ИК + ЦА» и «ИК + ЦА + NO» концентрация АТФ в исследуемых тканях была сопоставима (см. табл. 3, рис. 7).

Статистически значимая разница в концентрации лактата на этапах исследования между группами не выявлена.

Таблица 1
The rate of defecation throughout the experiment – before, immediately after, and 1 hour after artificial circulation; g/h (M ± SD)

Этапы эксперимента:	Группа		p	Группа		p
	«ИК»	«ИК + NO»		«ИК + ЦА»	«ИК + ЦА + NO»	
• до ИК	133,50 ± 10,09	131,33 ± 8,01	0,689	124,66 ± 8,26	132,16 ± 10,72	0,204
• после ИК	45,00 ± 9,25	56,33 ± 8,04	0,046	42,66 ± 9,91	52,166 ± 7,130	0,085
• через 1 ч после ИК	3,16 ± 2,78	3,83 ± 2,31	0,661	1,50 ± 1,76	3,00 ± 2,52	0,260

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; NO – оксид азота; ЦА – «циркуляторный арест».

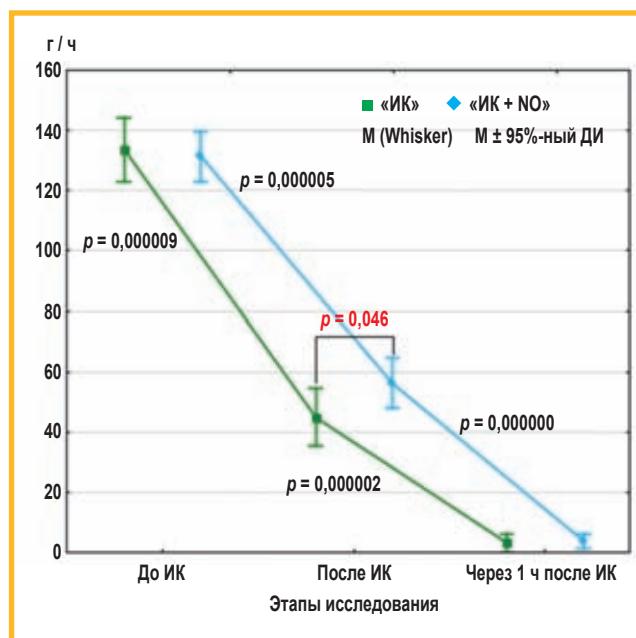


Рис. 4. Динамика темпа дефекации (г / ч) на этапах эксперимента в группах «Искусственное кровообращение» и «Искусственное кровообращение + оксид азота»

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ИК – искусственное кровообращение; NO – оксид азота; ЦА – «циркуляторный арест».

Figure 4. The rate of defecation (g/h) at the stages of the experiment in the groups “Cardiopulmonary bypass” and “Cardiopulmonary bypass + nitric oxide”

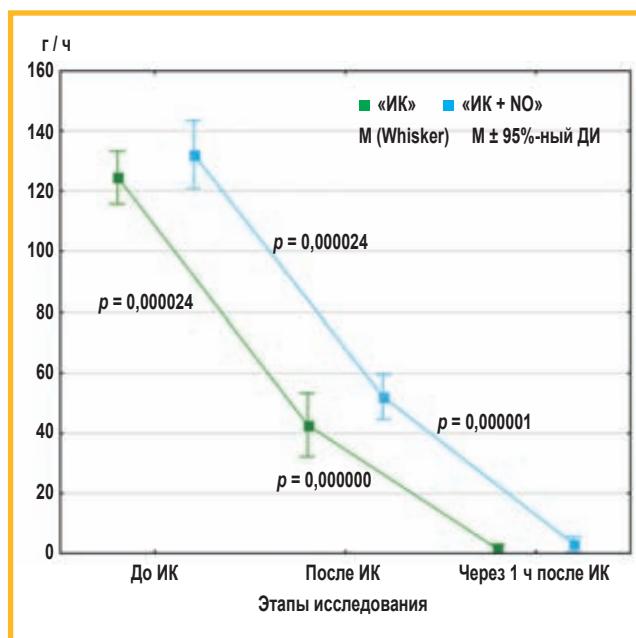


Рис. 5. Динамика темпа дефекации (г / ч) на этапах эксперимента в группах «Искусственное кровообращение + циркуляторный арест» и «Искусственное кровообращение + циркуляторный арест + оксид азота»

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; NO – оксид азота; ЦА – «циркуляторный арест».

Figure 5. The rate of defecation (g/h) at the stages of the experiment in the groups “Cardiopulmonary bypass + circulatory arrest” and “Cardiopulmonary bypass + circulatory arrest + nitric oxide”

Таблица 2

Динамика уровня концентрации биохимического маркера ишемии кишечника на этапах эксперимента до и после искусственного кровообращения; пг / мл ($M \pm SD$)

Table 2

The levels of the biochemical marker of intestinal ischemia before and after artificial circulation in the experiment; pg/ml ($M \pm SD$)

Этапы эксперимента:	Группа		p	Группа		p
	«ИК»	«ИК + NO»		«ИК + ЦА»	«ИК + ЦА + NO»	
• до ИК	11,27 ± 2,85	10,73 ± 1,73	0,698	11,89 ± 4,11	10,19 ± 3,63	0,466
• после ИК	62,79 ± 14,79	33,23 ± 10,38	0,002	60,42 ± 9,24	43,41 ± 14,13	0,033

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; NO – оксид азота; ЦА – «циркуляторный арест».

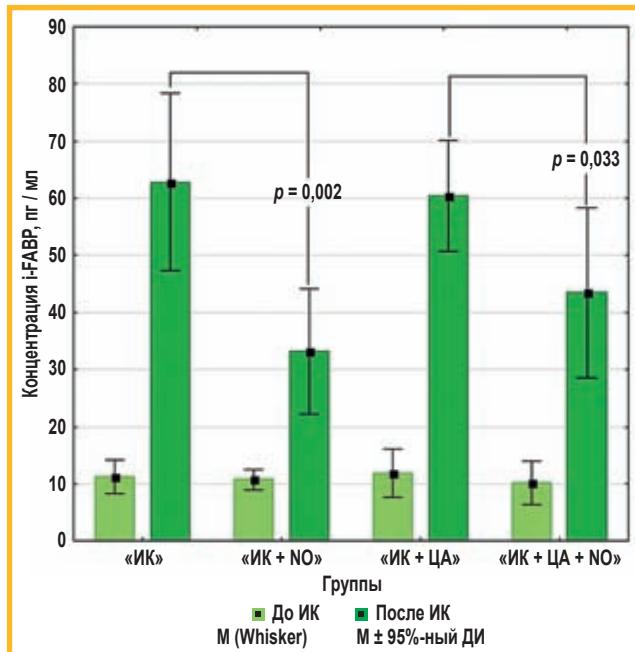


Рис. 6. Динамика концентрации биохимического маркера ишемии кишечника на этапах эксперимента в группах «Искусственное кровообращение» и «Искусственное кровообращение + оксид азота», «Искусственное кровообращение + циркуляторный арест» и «Искусственное кровообращение + циркуляторный арест + оксид азота»

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ИК – искусственное кровообращение; NO – оксид азота; ЦА – «циркуляторный арест»; i-FABP (intestinal enterocyte fatty acid binding protein) – биохимический маркер ишемии кишечника.

Figure 6. Levels of the biochemical marker of intestinal ischemia in the groups “Cardiopulmonary bypass” and “Cardiopulmonary bypass + nitric oxide”, “Cardiopulmonary bypass + circulatory arrest” and “Cardiopulmonary bypass + circulatory arrest + nitric oxide” throughout the experiment

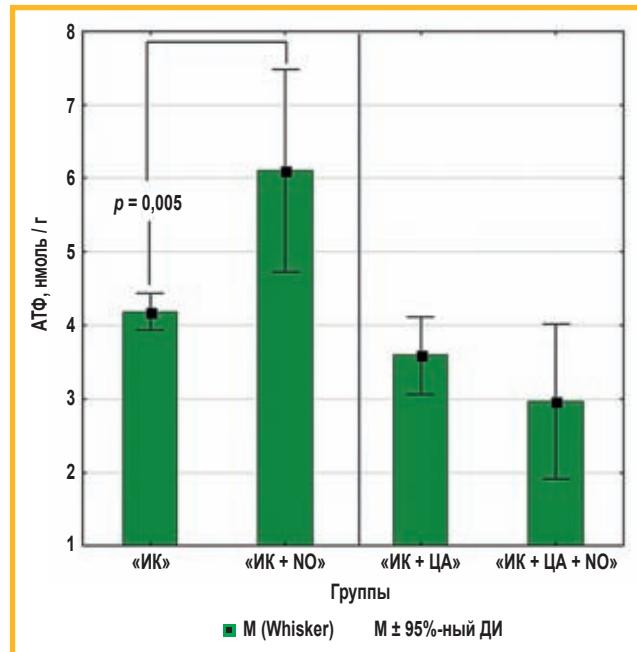


Рис. 7. Диаграмма средних значений и их 95%-ных доверительных интервалов для показателя тканевой концентрации аденоинтрифосфата (нмоль / г) в биоптатах кишечника через 1 ч после искусственного кровообращения в группах «Искусственное кровообращение» и «Искусственное кровообращение + оксид азота», «Искусственное кровообращение + циркуляторный арест» и «Искусственное кровообращение + циркуляторный арест + оксид азота»

Примечание: АТФ – аденоинтрифосфат; ДИ – доверительный интервал; ИК – искусственное кровообращение; NO – оксид азота; ЦА – «циркуляторный арест».

Figure 7. The concentration of adenosine triphosphate (nmol/g) in intestinal biopsies 1 hour after cardiopulmonary bypass in the “Cardiopulmonary bypass” and “Cardiopulmonary bypass + nitric oxide”, “Cardiopulmonary bypass + circulatory arrest” and “Cardiopulmonary bypass + circulatory arrest + nitric oxide” groups; presented as the mean values with 95% confidence intervals

Таблица 3

Показатели аденоинтрифосфата и лактата в биоптатах кишечника через 1 ч после отлучения от искусственного кровообращения ($M \pm SD$)

Table 3

Levels of adenosine triphosphate and lactate in intestinal biopsies 1 hour after weaning from cardiopulmonary bypass ($M \pm SD$)

Показатель	Орган	Группа		p	Группа		p
		«ИК»	«ИК + NO»		«ИК + ЦА»	«ИК + ЦА + NO»	
АТФ, нмоль / г	Кишечник	4,18 ± 0,23	6,10 ± 1,31	0,005	3,59 ± 0,50	2,96 ± 1,00	0,200
Лактат, мМоль / г	Кишечник	10,21 ± 2,48	8,88 ± 3,63	0,476	11,32 ± 0,78	10,70 ± 2,89	0,506

Примечание: АТФ – аденоинтрифосфат; ИК – искусственное кровообращение; NO – оксид азота; ЦА – «циркуляторный арест».

Обсуждение

В исследовании оценивалось влияние NO на степень ишемически-реперфузионного повреждения кишечника при моделировании ИК и гипотермического ЦА. Органопротективные свойства NO давно исследуются и используются в кардиохирургии. По результатам исследований уже было продемонстрировано и доказано его протективное воздействие на почки, сердце, головной мозг [5, 6, 8].

Во время ИК и ЦА длительная гипоперфузия в совокупности с ишемией-реперфузией приводят к повреждению клеток, оксидативному стрессу, ишемии интестинальных ворсинок, потере интестинального барьера с последующей резорбцией эндотоксинов и бактерий, запуску системного воспалительного ответа, который, в свою очередь, может привести к отдаленному повреждению органов и полиорганной недостаточности [9, 10].

Еще одним механизмом повреждения является гемолиз, возникающий во время ИК, с последующим высвобождением свободного гемоглобина, который вызывает внутрисудистое поглощение NO, что приводит к нарушению перфузии органов с последующим повреждением тканей [11].

Клиническая оценка динамики состояния кишечника проводилась на основании темпа дефекации. Полученные данные свидетельствуют о лучшей моторно-эвакуаторной функции кишечника в группах с экзогенной доставкой NO во время ИК и ЦА.

Кишечный белок i-FABP, связывающий жирные кислоты, являясь чувствительным маркером повреждения слизистой оболочки кишечника, экспрессируется зрелыми энteroцитами и быстро высвобождается в кровоток при их повреждении [11]. Поэтому в эксперименте с ИК и ЦА i-FABP был диагностическим показателем ишемического повреждения кишечника, благодаря которому продемонстрировано, что в группах с экзогенной доставкой NO во время ИК и ЦА ишемическое повреждение кишечника было менее выражено.

На основании тканевой концентрации АТФ и лактата в биоптатах кишечника можно судить о функциональном состоянии митохондрий после ишемии, возникшей во время ИК и ЦА. Митохондрии являются основным источником энергии в виде молекул АТФ, они принимают участие в поддержании ионного гомеостаза в клетке, осуществляют генерацию активных форм кислорода, запускают процессы апоптоза. При воздействии повреждающих стимулов на эндотелий кишечника возникает недостаток поступления кислорода, в результате нарушается работа электронной транспортной цепи митохондрий, что приводит к снижению содержания АТФ в ткани кишечника. Ишемически-реперфузионное повреждение приводит к дисбалансу между доставкой и потреблением кислорода и питательных веществ, перестройке на анаэробный гликолиз и накопление лактата. В эксперименте наглядно продемонстрировано, что концентрация лактата через 1 ч после ИК в биоптатах кишечника была высокой во всех группах животных, что свиде-

тельствует об ишемии во время моделирования ИК и ЦА. АТФ через 1 ч после ИК в биоптатах кишечника в группе «ИК + NO» был выше во время ИК и ЦА, что свидетельствует о лучшей оптимизации АТФ-связанного дыхания митохондрий.

В группе «ИК + ЦА + NO» концентрация АТФ незначимо отличалась от таковой в группе «ИК + ЦА», что, видимо, связано с более агрессивными условиями и малым количеством экспериментальных животных.

Безопасность эксперимента подтверждена показателями NO₂ и MetHb, которые оценивались во время проведения NO-терапии. Полученные результаты не превышали допустимых значений, так же как клинико-инструментальные и лабораторные данные во время моделирования ИК и ЦА.

Заключение

Экзогенный NO оказывает протективное влияние на кишечник во время моделирования операции с ИК и гипотермическим ЦА. Увеличение темпа дефекации в группах «ИК + NO», «ИК + ЦА + NO» по сравнению с группами «ИК» и «ИК + ЦА» свидетельствует о лучшем функциональном состоянии кишечника во время моделирования ИК и ЦА. Увеличение концентрации АТФ в биоптатах кишечника в группе «ИК + NO» через 1 ч после отключения от ИК свидетельствует о нормальной работе митохондрий в клетках во время экстремальных условий для ткани кишечника. Снижение концентрации маркера i-FABP в группах «ИК + NO» и «ИК + ЦА + NO» в сравнении с группами «ИК» и «ИК + ЦА» на этапе после ИК свидетельствует о меньшем повреждении ткани кишечника во время ИК и ЦА в условиях доставки экзогенного NO.

Литература

- Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Абдоминальные осложнения при операциях на сердце с искусственным кровообращением. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014; (1): 75–86. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/abdominalnye-oslozhneniya-pri-operatsiyah-na-serdce-s-iskusstvennym-krovoobrascheniem>
- Яrustовский М.Б., Абрамян М.В., Назаров Н.С. и др. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Вестник Бакулевского центра сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 19 (3): 318–326. DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-3-318-326.
- Stanek A., Gadowska-Cicha A., Gawron K. et al. Role of nitric oxide in physiology and pathology of the gastrointestinal tract. *Mini Rev. Med. Chem.* 2008; 8 (14): 1549–1560. DOI: 10.2174/138955708786786462.
- Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (4): 462. Доступно на: <https://science-education.ru/article/view?id=21037>
- Подоксенов Ю.К., Каменников Н.О., Мандель И.А. Применение оксида азота для защиты миокарда при ишемической болезни сердца. *Аnestesiologiya i reanimatologiya*. 2019; (2): 34–47. DOI: 10.17116/anaesthesiology201902134.
- Hu J., Spina S., Zadek F. et al. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential

- analysis. *Ann. Intensive Care.* 2019; 9 (1): 129. DOI: 10.1186/s13613-019-0605-9.
7. Chida J., Yamane K., Takei T. et al. An efficient extraction method for quantitation of adenosine triphosphate in mammalian tissues and cells. *Anal. Chim. Acta.* 2012; 727: 8–12. DOI: 10.1016/j.aca.2012.03.022.
 8. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022; 163 (4): 1393–1403.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
 9. Ватутин Н.Т., Колосников В.С., Тараторина А.А. Механизмы periоперационного повреждения миокарда при операциях с искусственным кровообращением и пути его устранения. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2018; 3 (4): 303–310.
 10. Неймарк М.И. Синдром ишемии-реперфузии. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.* 2021; (9): 71–76. DOI: 10.17116/hirurgia202109171.
 11. Vermeulen Windsant I.C., Hellenthal F.A., Derikx J.P. et al. Circulating intestinal fatty acid-binding protein as an early marker of intestinal necrosis after aortic surgery: a prospective observational cohort study. *Ann. Surg.* 2012; 255 (4): 796–803. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824b1e16.

Поступила: 26.08.23

Принята к печати: 24.04.24

References

1. Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. [Abdominal complication after cardiac surgical procedures with extracorporeal circulation]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolеваний.* 2014; (1): 75–86. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/abdominalnye-oslozhneniya-pri-operatsiyah-na-serdtse-s-iskusstvennym-krovoobrascheniem> (in Russian).
2. Yaroustovsky M.B., Abramyan M.V., Nazarov N.S. et al. [Abdominal complications after heart surgery with cardiopulmonary bypass]. *Vestnik Bakulevskogo tsentra serdechno-sosudistykh zabolеваний.* 2018; 19 (3): 318–326. DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-3-318-326 (in Russian).
3. Stanek A., Gadownka-Cicha A., Gawron K. et al. Role of nitric oxide in physiology and pathology of the gastrointestinal tract. *Mini Rev. Med. Chem.* 2008; 8 (14): 1549–1560. DOI: 10.2174/138955708786786462.
4. Kuznetsova V.L., Soloveva A.G. [Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; (4): 462. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (in Russian).
5. Podoksenov Yu.K., Kamenshchikov N.O. Mandel I.A. [Nitric oxide application for myocardial protection in coronary artery disease]. *Anestesiologiya i reanimatologiya.* 2019; (2): 34–47. DOI: 10.17116/anaesthesiology201902134 (in Russian).
6. Hu J., Spina S., Zadek F. et al. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann. Intensive Care.* 2019; 9 (1): 129. DOI: 10.1186/s13613-019-0605-9.
7. Chida J., Yamane K., Takei T. et al. An efficient extraction method for quantitation of adenosine triphosphate in mammalian tissues and cells. *Anal. Chim. Acta.* 2012; 727: 8–12. DOI: 10.1016/j.aca.2012.03.022.
8. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022; 163 (4): 1393–1403.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
9. Vatutin N.T., Kolesnikov V.S., Taratorina A.A. [Mechanisms of perioperative myocardial damage in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and ways its correction]. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitelnoy khirurgii.* 2018; 3 (4): 303–310 (in Russian).
10. Neimark M.I. [Ischemia-reperfusion syndrome]. *Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2021; (9): 71–76. DOI: 10.17116/hirurgia202109171 (in Russian).
11. Vermeulen Windsant I.C., Hellenthal F.A., Derikx J.P. et al. Circulating intestinal fatty acid-binding protein as an early marker of intestinal necrosis after aortic surgery: a prospective observational cohort study. *Ann. Surg.* 2012; 255 (4): 796–803. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824b1e16.

Received: August 26, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Подоксенов Юрий Кириллович – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (905) 990-46-34; e-mail: uk@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>)
Yuri K. Podoksenov, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Leading Researcher, Laboratory of Critical Condition Medicine, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (905) 990-46-34; e-mail: uk@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>)

Чурилина Елена Александровна – младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (953) 919-97-90; e-mail: lena.semenova.96@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-9979>)
Elena A. Churilina, Junior Researcher, Laboratory of Critical Condition Medicine, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (953) 919-97-90; e-mail: lena.semenova.96@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-9979>)

Каменщикников Николай Олегович – к. м. н., заведующий лабораторией медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 818-36-57; e-mail: nikolajkamenof@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>)

Nikolay O. Kamenshchikov, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Critical Condition Medicine, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (913) 818-36-57; e-mail: nikolajkamenof@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>)

Дымбрылова Очирма Насаковна – к. м. н., младший научный сотрудник отделение клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (923) 413-27-63; e-mail: o.nasanova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3330-660X>)

Ochirma N. Dymbrlylova, Candidate of Medicine, Junior Researcher of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (923) 413-27-63; e-mail: o.nasanova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3330-660X>)

Козлов Борис Николаевич – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний, руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (906) 947-92-46; e-mail: bnkozlov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>)

Boris N. Kozlov, Doctor of Medicine, Leading researcher Laboratory of Critical Condition Medicine, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (906) 947-92-46; e-mail: bnkozlov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>)

Участие авторов

Подоксенов Ю.К. – анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста (30 %)
Чурилина Е.А. – проведение исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста (35 %)
Каменщикова Н.О. – сбор материала, редактирование текста (20 %)
Дымбрылова О.Н. – проведение лабораторных исследований (10 %)
Козлов Б.Н. – координация, прочтение и коррекция (5 %)
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Podoksenov Yu.K. – analysis and interpretation of the collected data, writing and editing text (30%)
Churilina E.A. – conducting the research, collecting and processing of the materials, writing and editing the text (35%)
Kamenshchikov N.O. – collecting the material, editing the text (20%)
Dymbrylova O.N. – conducting the laboratory research (10%)
Kozlov B.N. – coordination, review, and correction (5%)
All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



Влияние доставки оксида азота на морфофункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование

И.В.Кравченко¹✉, Е.А.Геренг², Ю.К.Подоксенов¹, М.А.Тё¹, О.Н.Серебрякова², М.А.Бянкина², А.В.Горохова², Б.Н.Козлов¹, И.В.Мильто², Н.О.Каменщикова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, 111А

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

Резюме

Периоперационный период кардиохирургических операций ассоциирован со значительным нарушением морфофункционального состояния легких, наибольший вклад в реализацию которого вносит применение искусственного кровообращения (ИК). Патофизиология ИК связана с ишемически-реперфузионным повреждением, окислительным стрессом и системным воспалением. Оксид азота (NO) способен ограничивать повреждающее действие этих процессов. Целью исследования явилось изучение влияния доставки NO на морфофункциональное состояние легких экспериментальных животных при моделировании ИК. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на баранах алтайской породы ($n = 12$). Животные были распределены на равные 2 группы. Баранам группы «ИК» проводилось моделирование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ИК согласно стандартному, принятому в клинике протоколу. Баранам группы «ИК + NO» во время ИВЛ и ИК выполнялась доставка 80 ppm NO (через дыхательный контур аппарата ИВЛ и контур аппарата ИК), которая начиналась сразу после интубации трахеи и продолжалась до окончания эксперимента. В обеих группах время ИК составляло 90 мин, после чего бараны были переведены на спонтанное кровообращение и наблюдались в течение последующих 60 мин. В дальнейшем производился забор крови, животные выводились из эксперимента с последующим взятием гистологического материала. **Результаты.** Выявлены статистически значимые межгрупповые различия показателей Р / F-индекса (соотношение показателей парциального давления кислорода в альвеолах и фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси) перед окончанием эксперимента ($p = 0,041$). Доставка NO была ассоциирована со снижением плотности инфильтратов в паренхиме легких ($p = 0,006$) и увеличением площади альвеол ($p < 0,001$). **Заключение.** При доставке NO в случае моделирования ИК у экспериментальных животных улучшается морфологическое и функциональное состояние легких, что реализуется в виде снижения воспалительных, сосудистых изменений и повреждения респираторного отдела легких (структуры альвеол, альвеолярных ходов и пневмоцитов). Требуется проведение клинических исследований, направленных на изучение пульмонопротективных свойств NO.

Ключевые слова: оксид азота (NO), искусственное кровообращение, легкие, легочные осложнения, пульмонопротекция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме фундаментальных научных исследований № 12212300017-3.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Директивы Европейского совета 86/609/ECC. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 230 от 28.06.22).

© Кравченко И.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Кравченко И.В., Геренг Е.А., Подоксенов Ю.К., Тё М.А., Серебрякова О.Н., Бянкина М.А., Горохова А.В., Козлов Б.Н., Мильто И.В., Каменщикова Н.О. Влияние доставки оксида азота на морфофункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 385–394. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-385-394

Effect of nitric oxide supply on the morphofunctional state of the lungs during cardiopulmonary bypass modelling: an experimental study

Igor V. Kravchenko¹✉, Elena A. Gereng², Yuri K. Podoksenov¹, Mark A. Tyo¹, Olga N. Serebryakova², Maria A. Byankina², Anna V. Gorokhova², Boris N. Kozlov¹, Ivan V. Miltso², Nikolay O. Kamenshchikov¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”: ul. Kievskaya 111A, Tomsk, 634012, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Perioperative management of cardiac surgery leads to significant morphofunctional impairment of the lungs, cardiopulmonary bypass (CPB) being the principal contributor. The pathophysiological mechanisms associated with cardiopulmonary bypass include ischaemic-reperfusion injury, oxidative stress and systemic inflammation. Nitric oxide is able to limit the associated damage. **Aim** of the study: to investigate the effect of nitric oxide supply on morphofunctional state of sheep lungs under simulated cardiopulmonary bypass. **Methods.** 12 sheep of Altai breed were divided into 2 equal groups. Classical techniques of pulmonary ventilation and cardiopulmonary bypass were simulated in the CPB group. The sheep of the CPB + NO group were supplied with 80 ppm nitric oxide (via respiratory circuit or extracorporeal circulation circuit) during mechanical ventilation and cardiopulmonary bypass. The gas supply started immediately after tracheal intubation and continued until the end of the experiment. In both groups, the cardiopulmonary bypass time was 90 min, after which the sheep were switched to spontaneous circulation and observed for 60 min. Subsequently, blood was sampled, and the animals were withdrawn from the experiment with subsequent collection of histologic specimens. **Results.** Statistically significant intergroup differences in P / F-index level before the end of the experiment were found ($p = 0.041$). Nitric oxide supply was associated with decreased infiltrate density in the lung parenchyma ($p = 0.006$) and increased alveolar area ($p < 0.001$). **Conclusion.** Supply of NO during modelling of cardiopulmonary bypass in experimental animals improves the morphological and functional state of the lungs by reducing inflammation, vascular changes and damage to the respiratory part of the lungs (structure of alveoli, alveolar passages and pneumocytes). Clinical studies are needed to investigate pulmonoprotective properties of NO in humans.

Key words: nitric oxide, NO, cardiopulmonary bypass, CPB, lungs, pulmonary complications, pulmonary protection.

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

Funding. This research was carried out under the state assignment for fundamental scientific research No.12212300017-3.

Ethical review. The study was carried out in accordance with the principles of European Council Directive 86/609/EEC. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Research Institute of Cardiology of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (protocol No.230 dated 28.06.22).

© Kravchenko I.V. et al., 2024

For citation: Kravchenko I.V., Gereng E.A., Podoksenov Yu.K., Tyo M.A., Serebryakova O.N., Byankina M.A., Gorokhova A.V., Kozlov B.N., Milto I.V., Kamenshchikov N.O. Effect of nitric oxide supply on the morphofunctional state of the lungs during cardiopulmonary bypass modelling: an experimental study. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 385–394 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-385-394

Органная дисфункция, в частности легочная, является частым осложнением кардиохирургических операций. В течение 1 нед. после операции примерно у 25 % пациентов наблюдаются значительные нарушения функции внешнего дыхания [1]. Несмотря на совершенствование методов искусственного кровообращения (ИК) и периоперационной интенсивной терапии легочная дисфункция по-прежнему остается частым и серьезным осложнением кардиохирургических операций, приводящим к повышению общей заболеваемости и смертности [2, 3].

Наиболее значимыми факторами периоперационного повреждения легочной ткани и связанного с ними нарушения функции органа являются применение ИК и связанное с этим ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) [4]. Легкие одновременно кровоснабжаются из 2 источников – бронхиальных и легочной артерий, однако кровоток из бронхиальных артерий обеспечивает лишь 3–5 % легочного кровотока [5]. При прекращении как перфузии, так и вентиляции легкие подвержены ИРП [6]. Во время ИК перфузия легочной артерии прекращается и метаболическое обеспечение легких полностью зависит от поступления крови из бронхиальных артерий [7]. Выключение легких из системного кровообращения приводит к значительному снижению уровня аденоzinтрифосфата (АТФ) в ткани легкого [8], дисфункции АТФ-зависимых ионных насосов, перегрузке митохондрий кальцием [9], повышению проницаемости митохондриальной поры, набуханию и разрыву органеллы [10]. Реперфузия характеризуется массивной генерацией активных форм кислорода (АФК) [11], перекисным окислением белков, липидов и ДНК [12]. АФК активируют альвеолярные макрофаги, которые высвобождают провоспалительные цитокины [13] и вовлекают в процесс нейтрофилы [13]. Активированные лейкоциты перемещаются во внесосудистое

пространство [14], увеличивают проницаемость сосудистой стенки [15], вызывают тромбоз, отек и гибель паренхиматозных клеток посредством выработки протеаз, эластаз и АФК [16]. Воспалительная реакция приводит к агрегации тромбоцитов, микротромбозу, вазоконстрикции [9] и усугублению отека паренхимы легких [17]. Результатом ИРП является повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, развитие некардиогенного отека легких, нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения (V / Q) [18] и повышение фракции шунта в легких [19]. Эта патофизиологическая цепочка приводит к гипоксемии [20], а с учетом нарушения выработки сурфактанта – и снижению комплаентности легких [21]. Из-за ИРП-опосредованной вазоконстрикции в малом круге кровообращения значительно повышается легочное сосудистое сопротивление [22], что усугубляет отек легких [23].

Крайне перспективным методом пульмонопroteкции в кардиохирургии является периоперационная доставка оксида азота (NO). NO применяется как легочный вазодилататор, при его доставке отмечается улучшение V / Q, оксигенации и снижение постнагрузки правого желудочка [24]. NO обладает бронходилатирующим эффектом [25], при этом снижается сопротивление дыхательных путей, улучшается вентиляция легких, что позволяет не только оптимизировать V / Q, но и уменьшить синтез провоспалительных цитокинов [26], ингибировать адгезию, миграцию нейтрофилов и моноцитов в ткань за счет уменьшения количества поверхностных молекул адгезии, ограничить секвестрацию нейтрофилов [27] и агрегацию тромбоцитов [24]. NO ингибирует перекисное окисление липидов, а также может напрямую поглощать АФК [24].

К настоящему времени накоплено значительное количество экспериментальных и клинических дан-

ных об органопротективных эффектах NO в кардиохирургии [28]. Текущая парадигма применения NO предполагает его использование только для симптоматической терапии легочной гипертензии и критической гипоксемии, однако биологические эффекты данной молекулы более многогранны. Задачей данного экспериментального исследования явилось более глубокое изучение пульмонопротективных свойств NO, которые к настоящему моменту изучены недостаточно.

Целью исследования явилось изучение влияния доставки NO на морфофункциональное состояние легких экспериментальных животных при моделировании ИК.

Материалы и методы

В проспективное рандомизированное экспериментальное исследование были включены бараны ($n = 12$) алтайской породы массой тела 30–34 кг. Животные содержались в условиях конвенционального вивария. Методом конвертов бараны случайным образом были распределены на 2 равные группы. Животным группы «ИК» проводились ИВЛ и ИК по стандартной методике. Бараны группы «ИК + NO» дополнительно получали NO (80 ppm) через контур аппарата ИВЛ и контур экстракорпоральной циркуляции, доставка которого начиналась сразу после интубации трахеи и продолжалась до окончания эксперимента. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с принципами Директивы Европейского совета 86/609/EЭС. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 230 от 28.06.22).

Методика моделирования искусственного кровообращения

Исходно животным производилась седация с помощью ингаляции севофлурана. После подготовки (бритье, обработка антисептическим средством) у баранов налаживался мониторинг (электрокардиография (ЭКГ), пульсоксиметрия) и производилась катетеризация большой подкожной вены задней конечности (катетер 18G). В качестве премедикации вводились хлоропирамин 20 мг и атропина сульфат 0,5 мг. Индукция анестезии производилась посредством дробного введения пропофола 5 мг / кг; на фоне спонтанного дыхания в условиях прямой ларингоскопии выполнялась оротрахеальная интубация трубкой 6,5 мм. ИВЛ проводилась в режиме контроля над объемом (*volume control ventilation*), концентрация кислорода в газово-воздушной смеси составляла 50 %, дыхательный объем – 8 мл / кг, положительное давление в конце выдоха – 5 см вод. ст., частота дыхания – 20 в минуту. Для поддержания анестезии проводилась инфузия пропофола 5 мг / кг / ч. Нейромышечная блокада обеспечивалась

введением пипекуриона бромида 0,1 мг / кг. Во время анестезии проводился расширенный мониторинг витальных функций (мониторинг ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального давления (АД)), пульсоксиметрия, капнография и термометрия. Для инвазивного мониторинга АД и забора проб крови хирургическим путем выполнялась катетеризация общей сонной артерии. Для введения лекарственных средств и забора проб крови хирургическим путем выполнялась катетеризация внутренней яремной вены.

Хирургический доступ осуществлялся посредством торакотомии в IV–V межреберье справа. Для обеспечения антикоагуляции использовался гепарин в дозе 3 мг / кг, время активированного свертывания поддерживалось > 450 с. Аппарат ИК подключался по схеме «аорта – верхняя полая вена – нижняя полая вена», при этом пережатие аорты, наложение турникетов на полые вены и кардиоплегия не выполнялись. ИК проводилось в нормотермических условиях и непульсирующем режиме, индекс перфузии составлял 2 л / мин / m^2 , площадь поверхности тела барана считалась равной 1,1 m^2 . Среднее АД во время ИК поддерживалось на уровне 70 мм рт. ст., для чего при необходимости производилась инфузия норэпинефрина 0,05–0,2 мкг / кг / мин.

У баранов обеих групп для проведения ИВЛ и ИК использовались модифицированные контуры, позволяющие проводить доставку NO и мониторировать концентрацию NO и диоксида азота (NO_2) в газово-воздушной смеси.

Суммарная продолжительность ИК в обеих группах составила 90 мин, после чего животные отлучались от ИК и наблюдались в течение 60 мин. По истечении данного срока животные выводились из эксперимента и производилось взятие гистологического материала.

Доставка оксида азота

Доставка NO начиналась сразу после интубации трахеи и осуществлялась через модифицированный дыхательный контур. В начале ИК NO подавался через модифицированный экстракорпоральный контур, а после его окончания – снова через модифицированный контур аппарата ИВЛ в течение 60 мин (до окончания эксперимента).

Источником газа являлся сертифицированный прибор, синтезирующий NO из атмосферного воздуха непосредственно во время проведения NO-терапии, с блоком мониторинга уровня NO и NO_2 .

Для доставки NO через контур аппарата ИВЛ в инспираторную часть дыхательного контура были встроены переходник с разъемом Люэра, к которому подключалась магистраль подачи газа, фильтр с натронной известью для сорбции NO_2 . Непосредственно перед интубационной трубкой был предусмотрен еще один переходник с разъемом Люэра для подключения газоанализатора и контроля над уровнем NO и NO_2 . Доза NO выставлялась в зависимости от потока газово-воздушной смеси в дыхательном контуре таким образом, чтобы концентрация вдыхаемого NO составляла 80 ppm.

Доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции проводилась посредством вставки двух переходников $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{4}$ с разъемом Люэра в газовоздушную магистраль между смесителем газов и оксигенатором. В проксимальный из них подключалась магистраль подачи NO, дистальный располагался как можно ближе к оксигенатору и предназначался для подключения газоанализатора, позволяющего контролировать уровень NO и NO₂. Доза NO выставлялась в зависимости от потока воздушной смеси так, чтобы концентрация NO составляла 80 ppm.

Во время NO-терапии осуществлялся непрерывный контроль над уровнем NO и NO₂ в газовоздушной смеси. Контроль и поддержание уровня NO₂ регламентировался ≤ 2 ppm. Уровень метгемоглобина непрерывно контролировался с помощью периферического пульсоксиметра с возможностью измерения фракционной сатурации (неинвазивная кооксиметрия) и поддерживался на уровне, не превышающем 5 %.

Обработка гистологического материала легких

Для гистологического исследования кусочки ткани легких фиксировались в течение 24 ч в забуференном формалине по стандартной методике и заливались в парафиновую смесь. Гистологические срезы готовились на автоматическом микротоме *Thermo HM 355S*. Полученные срезы (толщиной 3–5 мкм) окрашивались гематоксилином и эозином, изучались с использованием бинокулярного светового микроскопа *Axioskop 40* (*Carl Zeiss*, Германия). При обзорной световой микроскопии гистологических препаратов легких экспериментальных животных оценивалось наличие гемодинамических нарушений (венозное полнокровие, стаз, тромбоз, диапедез эритроцитов), воспалительных и структурных изменений. Морфометрический анализ микрофотографий проводился с использованием программ *AxioVision 4.8* и *Image 1.52*. При морфометрическом исследовании рассчитывались следующие параметры: диаметр сосудов, мелких, терминальных и респираторных бронхиол (мкм), площадь альвеол (%) и плотность инфильтрата в 1 мм² среза.

Конечные точки эксперимента

Конечными точками эксперимента явились Р / F-индекс (соотношение показателей парциального давления кислорода в альвеолах и фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси) перед окончанием эксперимента и его динамика, комплаенс легких перед окончанием эксперимента и его динамика, гистологические признаки острого легочного повреждения, плотность инфильтрата в паренхиме легких, диаметр сосудов микроциркуляторного русла, диаметр мелких бронхов, терминальных и респираторных бронхиол, площадь альвеол.

Статистический анализ

Материалы исследования подвергались статистической обработке с использованием методов непара-

метрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах *Microsoft Office Excel* (2016). Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 27 (разработчик – IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (IQR). Для сравнения независимых совокупностей использовался U-критерий Манна–Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применялся W-критерий Уилкоксона. Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял 0,05.

Результаты

Оксигенирующая функция легких и механика аппарата внешнего дыхания

Величина Р / F-индекса после интубации трахеи составляла 430 (384; 466) и 425 (390; 440) в группах «ИК + NO» и «ИК» соответственно и значимо не различалась ($p = 0,699$). Перед окончанием эксперимента показатель был статистически значимо выше в группе «ИК + NO» (331 (316; 340)) в сравнении с группой «ИК» (302 (294; 318)) ($p = 0,041$). При этом выявлено статистически значимое снижение показателя в обеих группах в ходе эксперимента ($p = 0,028$ в обеих группах; рис. 1, табл. 1).

После интубации трахеи значимых межгрупповых различий в величине комплаенса ($p = 0,394$) и перед окончанием эксперимента ($p = 0,18$) не выявлено, однако отмечено его значимое снижение в обеих группах в ходе эксперимента ($p = 0,028$ в обеих группах) (см. табл. 1).

Описательная морфология

В гистологических препаратах легких у баранов группы «ИК» наблюдалась признаки венозного полнокровия, лейкостаза, деструкции и десквамации эндотелиоцитов, периваскулярного и интерстициального отека (рис. 2).

В капиллярах отмечались признаки сладжа, стаза и тромбоза, нередко наблюдался диапедез эритроцитов (рис. 3).

В мелких бронхах животных группы «ИК» реснитчатые эпителиоциты уплощены, с признаками дистрофии (мелкое пикнотичное ядро, пенистая структура цитоплазмы, мелкие базофильные гранулы в ней), нередко с признаками десквамации и деструкции. Бокаловидные экзокриноциты – нередко с признаками гиперсекреции (см. рис. 2, 4).

Достаточно часто в этих бронхах визуализируют ся субэпителиальный отек, периваскулярная и пери-

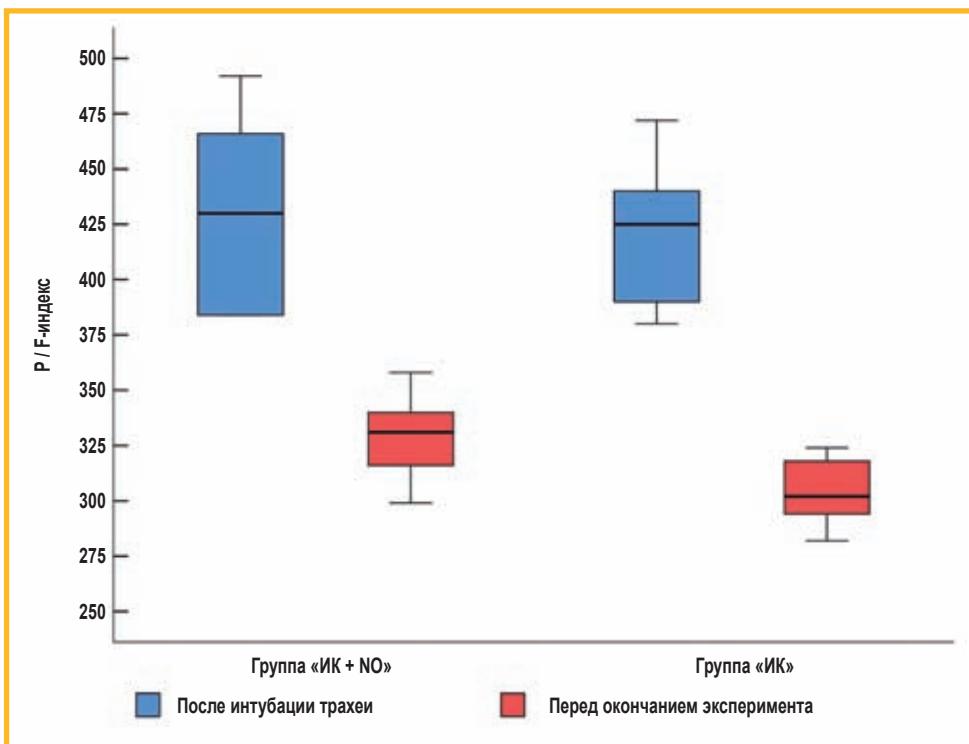


Рис. 1. Показатель Р / F-индекс на этапах исследования
Примечание: Р / F-индекс – соотношение показателей парциального давления кислорода в альвеолах и фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси

Figure 1. P / F-index at two stages of the study

Таблица 1
Оксигенирующая функция легких и механика аппарата внешнего дыхания; Me (IQR)
Table 1
Lung oxygenation function and mechanics of external respiration; Me (IQR)

Показатель	Группа		<i>p</i>
	«ИК + NO»	«ИК»	
P / F-индекс:			
• после интубации трахеи	430 (384; 466)	425 (390; 440)	0,699
• перед окончанием эксперимента	331 (316; 340)	302 (294; 318)	0,041
<i>p</i>	0,028	0,028	
Комплаенс, мл / см вод. ст.			
• после интубации трахеи	16,3 (15,5; 18,5)	15,7 (15,4; 16)	0,394
• перед окончанием эксперимента	15,1 (13,6; 16)	13,8 (13,3; 14,9)	0,180
<i>p</i>	0,028	0,028	

Примечание: *Me* – медиана; *IQR* (InterQuartile Range) – интерквартильный размах; ИК – искусственное кровообращение; NO – оксид азота.



глангулярная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация, нередко можно обнаружить расширение и деформацию концевых отделов белково-слизистых желез, мукоциты с признаками гиперсекреции. В мелких бронхах и терминальных бронхиолах наблюдается выраженное расширение просвета, нередко – бронхоэктазы. На некоторых гистологических препаратах в респираторном отделе легкого наблюдаются признаки эмфиземы (респираторные бронхиолы расширены,

Рис. 2. Гистологический препарат фрагмента легкого барана группы искусственного кровообращения: выраженное расширение просвета венул (1), периваскулярные и перибронхиальные отеки (2), диффузный лимфоплазмоцитарный инфильтрат (3), диапедез эритроцитов (4); окраска гематоксилином-эозином

Figure 2. Histological specimen of a ram lung fragment from the cardio-pulmonary bypass group. Prominent dilatation of venules lumen (1), perivascular and peribronchial oedema (2), diffuse lymphoplasmocytic infiltrate (3), erythrocyte diapedesis (4). Haematoxylin-eosin staining



Рис. 3. Гистологический препарат фрагмента легкого барана группы искусственного кровообращения: выраженное расширение просвета венул, плазмостаз (1), стаз и сладж эритроцитов (1, 2), расширение просвета терминальных бронхиол (3); окраска гематоксилином-эозином

Figure 3. Histological specimen of a ram lung fragment from the cardio-pulmonary bypass group. Prominent dilatation of venule lumens, plasmostasis (1), stasis and sludge of erythrocytes (1, 2), dilatation of lumens of terminal bronchioles (3). Haematoxylin-eosin staining

альвеолярные ходы деформированы, отмечались разрывы межальвеолярных перегородок (рис. 5). Ацинусы значительно изменены: в некоторых участках за счет выраженного диффузного лимфоплазмоцитарного инфильтрата происходит сдавление просвета альвеол, другие альвеолы компенсаторно расширены.

На гистологических препаратах легких баранов группы «ИК + NO» также визуализируются признаки венозного полнокровия, очаговые периваскулярные лимфогистиоцитарные и плазмоцитарные инфильтраты (рис. 6). В эпителиоцитах средних и мелких

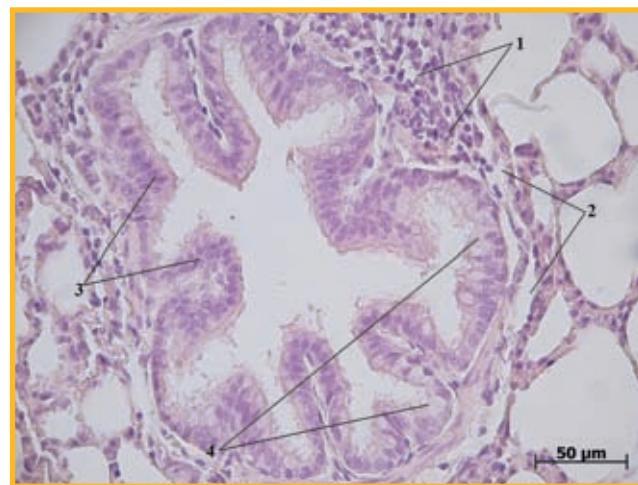


Рис. 4. Гистологический препарат фрагмента легкого барана группы искусственного кровообращения: перибронхиальный отек, лимфоплазмоцитарная инфильтрация (1, 2), дистрофические изменения в реснитчатых эпителиоцитах клетках (3), гиперсекреция бокаловидных клеток (4); окраска гематоксилином-эозином

Figure 4. Histologic specimen of a ram lung fragment from the cardio-pulmonary bypass group. Peribronchial oedema, lymphoplasmocytic infiltration (1, 2), dystrophic changes in ciliated epitheliocyte cells (3), hypersecretion of goblet cells (4). Haematoxylin-eosin staining

бронхов дистрофические изменения не выражены. Ацинусы имеют типичное строение.

Морфометрические показатели

Плотность клеточного инфильтрата в гистологическом материале легких была значимо ниже у баранов группы «ИК + NO» ($2,5 (2; 3,51)$ кл. / мм^2) в сравнении с животными группы «ИК» ($3,23 (2,54; 4,38)$ кл. / мм^2 ; $p = 0,006$). Статистически значимых межгрупповых различий в диаметре сосудов микроциркуляторного



Рис. 5. Гистологический препарат фрагмента легкого барана группы искусственного кровообращения: выраженное расширение просвета терминальной бронхиолы (1), признаки эмфиземы (2), диффузный лимфоплазмоцитарный инфильтрат (3); окраска гематоксилином-эозином

Figure 5. Histologic specimen of a ram lung fragment from the cardio-pulmonary bypass group. Prominent dilation of the lumen of the terminal bronchiole (1), signs of emphysema (2), diffuse lymphoplasmoctytic infiltrate (3). Haematoxylin-eosin staining



Рис. 6. Гистологический препарат фрагмента легкого барана группы «Искусственное кровообращение + оксид азота»: очаговый перибронхиальный лимфоплазмоцитарный инфильтрат (1) и скопление лимфоцитов и плазмоцитов в межальвеолярных перегородках (2); окраска гематоксилином-эозином

Figure 6. Histologic specimen of a ram lung fragment from the cardio-pulmonary bypass + NO group. Focal peribronchial lymphoplasmoctytic infiltrate (1) and accumulation of lymphocytes and plasmocytes in interalveolar septa (2). Haematoxylin-eosin staining

Таблица 2

Результаты морфометрического исследования гистологического материала легких баранов; Me (IQR)
Table 2
Results of morphometric study of histological material from ram lungs; Me (IQR)

Показатель	Группа		<i>p</i>
	«ИК + NO»	«ИК»	
Плотность инфильтрата, кл. / мм ²	2,5 (2; 3,51)	3,23 (2,54; 4,38)	0,006
Диаметр, мкм:			
• сосудов	71,1 (57,7; 97,1)	80,3 (64,5; 118)	0,26
• мелких бронхов	263 (228; 336)	207 (197; 281)	0,083
• терминальных бронхиол	148 (139; 165)	167 (140; 198)	0,172
• респираторных бронхиол	106 (93; 121)	114 (103; 142)	0,129
Площадь альвеол, %	67,7 (55,4; 73,3)	51,4 (34,1; 64)	<0,001

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; NO – оксид азота; Me – медиана; IQR (InterQuartile range) – интерквартильный размах.

руслы легких (*p* = 0,26), мелких бронхов (*p* = 0,083), терминальных (*p* = 0,172) и респираторных (*p* = 0,129) бронхиол не обнаружено. При морфометрическом исследовании гистологического материала легких исследуемых животных установлены статистически значимые различия площади альвеол (67,7 (55,4; 73,3) и 51,405 (34,1; 64) % в группах «ИК + NO» и «ИК» соответственно (*p* < 0,001). Информация о результатах морфометрического исследования гистологического материала легких баранов представлена в табл. 2.

Обсуждение

В данном исследовании продемонстрирован пульмононпротективный эффект NO у баранов при моделировании продленного ИК (90 мин). Доставка NO позволила ограничить повреждающее действие ИК, что проявилось в лучшем морфологическом и функциональном состоянии легких баранов группы «ИК + NO» в сравнении с баранами группы «ИК». Органопротективный эффект был реализован на всех уровнях: воздухоносные пути, респираторный отдел легких, интерстиций, сосуды микроциркуляторного русла.

По результатам морфометрии гистологического материала легких экспериментальных животных показано, что при донации NO значительно снижалась инфильтрация паренхимы легких клетками крови. В условиях ИРП мигрировавшие в ткань нейтрофилы и лимфоциты высвобождают значительное количество биологически активных веществ, в т. ч. АФК, результатом является разрушение структурных единиц ткани легкого [16]. По всей видимости, NO-опосредованное снижение инфильтрации легочной паренхимы внесло весомый вклад в его органопротективный эффект.

Воздухоносные пути экспериментальных животных группы «ИК» были изменены в большей степени, что выражалось в инфильтрации и отеке их стенки, изменении диаметра мелких бронхов, нарушении целостности эпителия и гиперсекреции бокаловидных эозокриноцитов. Данные морфологические изменения клинически могут проявляться повышением сопротивления дыхательных путей [29]. При морфо-

метрическом исследовании обнаружена тенденция к увеличению диаметра мелких бронхов баранов группы «ИК + NO», что подтверждается данными литературы, свидетельствующими о бронходилатирующем эффекте NO. Наиболее вероятно, что различий в диаметре бронхиол не выявлено в связи с отсутствием у них мышечной оболочки – точки приложения NO как бронходилататора [24].

При микроскопическом исследовании гистологических фрагментов легкого продемонстрировано лучшее состояние респираторных отделов легких у баранов группы «ИК + NO» в сравнении с животными группы «ИК» (деформация альвеолярных ходов, разрывы межальвеолярных перегородок, сдавление альвеол инфильтратом). В совокупности с результатами морфометрии (меньшая выраженность инфильтрации и большая площадь альвеол у животных группы «ИК + NO») это указывает на способность NO сохранять целостность структур ацинуса, нормальную проницаемость альвеолокапиллярной мембранны, что клинически может быть реализовано в виде улучшения газообменной функции легких [30]. Вероятно, этот эффект основан на способности NO улучшать энергетический обмен ткани легкого [8].

Сурфактант, вырабатывающийся и в значительном количестве депонирующийся в альвеолоцитах 2-го типа, является важным фактором, оказывающим влияние на поверхностное натяжение альвеол. Описанные микроскопические изменения респираторных отделов легких у баранов группы «ИК», связанные с разрушением альвеолоцитов и не наблюдавшиеся в группе «ИК + NO», могут быть ассоциированы с дефицитом сурфактанта, снижением поверхностного натяжения альвеол, усиливанием ателектотравмы и снижением комплаенса легких.

Легочная вазодилатация – самое известное и наиболее изученное свойство NO [24], однако при морфометрическом исследовании легких значимых различий в величине диаметра микрососудов легких не продемонстрировано. Вазодилатирующий эффект NO в первую очередь связан с его влиянием на тонус артериол [24]. При проведении исследования анализировался суммарный диаметр всех сосудов микроцир-

куляторного русла, в связи с этим значимых различий в величине данного показателя не получено. Улучшение реологических свойств крови при воздействии NO подтверждается фактом снижения количества сосудов микроциркуляторного русла с явлениями тромбоза и стаза форменных элементов крови в гистологическом материале экспериментальных животных, что согласуется с данными литературы [9].

NO применяется для синдромальной терапии критической гипоксемии при различных заболеваниях легких [31], поэтому межгрупповые различия показателей Р / F-индекса перед окончанием эксперимента весьма закономерны, т. к. забор проб артериальной крови выполнялся на фоне продолжающейся ингаляции NO.

У каждого из животных обеих исследуемых групп отмечалось ухудшение легочного комплаенса в ходе эксперимента. Значимой разницы в величине данного показателя перед окончанием эксперимента не выявлено, вероятно, в связи с малым размером выборки; в группе «ИК» он снизился на 12,1 % vs 7,4 % в группе «ИК + NO». Значимость различий в величине легочного комплаенса стала более выраженной к концу эксперимента, что подтверждается данными о благоприятном влиянии NO на факторы, от которых он зависит, — поверхностное натяжение альвеол, количество внесосудистой воды легких, инфильтрация паренхимы легких и проходимость воздухоносных путей [32].

Заключение

Доставка NO при моделировании ИК у экспериментальных животных улучшает морфологическое и функциональное состояние легких, что реализуется в виде снижения воспалительных, сосудистых изменений и повреждения респираторного отдела легких (структуры альвеол, альвеолярных ходов и пневмокитов). Требуется проведение клинических исследований, направленных на изучение пульмонопротективных свойств NO.

Литература / References

- Taggart D.P., el-Fiky M., Carter R. et al. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56 (5): 1123–1128. DOI: 10.1016/0003-4975(95)90029-2.
- Canet J., Gallart L., Gomar C. et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010; 113 (6): 1338–1350. DOI: 10.1097/ALN.0b013e-3181fc6e0a.
- Ufoaroh C.U., Ele P.U., Anyabolu A.E. et al. Pre-operative pulmonary assessment and risk factors for post-operative pulmonary complications in elective abdominal surgery in Nigeria. *Afr. Health Sci.* 2019; 19 (1): 1745–1756. DOI: 10.4314/ahs.v19i1.51.
- Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J. Card. Surg.* 2010; 25 (1): 47–55. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x.
- Ng C.S., Wan S., Yim A.P. et al. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2002; 121 (4): 1269–1277. DOI: 10.1378/chest.121.4.1269.
- Ng C.S., Wan S., Arifi A.A., Yim A.P. Inflammatory response to pulmonary ischemia-reperfusion injury. *Surg. Today*. 2006; 36 (3): 205–214. DOI: 10.1007/s00595-005-3124-2.
- Gasparovic H., Plestina S., Sutlic Z. et al. Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 32 (6): 882–887. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.09.001.
- Kamenshchikov N.O., Diakova M.L., Podoksenov Y.K. et al. Potential mechanisms for organoprotective effects of exogenous nitric oxide in an experimental study. *Biomedicines*. 2024; 12 (4): 719. DOI: 10.3390/biomedicines12040719.
- Ferrari R.S., Andrade C.F. Oxidative stress and lung ischemia-reperfusion injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015: 590987. DOI: 10.1155/2015/590987.
- Vlastos D., Zeinah M., Ninkovic-Hall G. et al. The effects of ischaemic conditioning on lung ischaemia-reperfusion injury. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 351. DOI: 10.1186/s12931-022-02288-z.
- Zakkar M., Guida G., Suleiman M.S., Angelini G.D. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015: 189863. DOI: 10.1155/2015/189863.
- Chen X., Chen H., Deng R., Shen J. Pros and cons of current approaches for detecting peroxynitrite and their applications. *Biomed. J.* 2014; 37 (3): 120–126. DOI: 10.4103/2319-4170.134084.
- Schröder K. NADPH oxidases in redox regulation of cell adhesion and migration. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 20 (13): 2043–2058. DOI: 10.1089/ars.2013.5633.
- Evans B.J., Haskard D.O., Finch J.R. et al. The inflammatory effect of cardiopulmonary bypass on leukocyte extravasation in vivo. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135 (5): 999–1006. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.071.
- Talaie T., DiChiaccio L., Prasad N.K. et al. Ischemia-reperfusion injury in the transplanted lung: a literature review. *Transplant. Direct.* 2021; 7 (2): e652. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001104.
- Eltzschig H.K., Collard C.D. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br. Med. Bull.* 2004; 70: 71–86. DOI: 10.1093/bmb/ldh025.
- Dixon J.T., Gozal E., Roberts A.M. Platelet-mediated vascular dysfunction during acute lung injury. *Arch. Physiol. Biochem.* 2012; 118 (2): 72–82. DOI: 10.3109/13813455.2012.665463.
- Marshall B.E., Marshall C., Benumof J., Saidman L.J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: effects of lung segment size and oxygen tension. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981; 51 (6): 1543–1551. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.6.1543.
- Tenling A., Hachenberg T., Tydén H. et al. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1998; 89 (2): 371–378. DOI: 10.1097/0000000000000013.
- Jurmann M.J., Dammehayn L., Schaefers H.J., Haverich A. Pulmonary reperfusion injury: evidence for oxygen-derived free radical mediated damage and effects of different free radical scavengers. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1990; 4 (12): 665–670. DOI: 10.1016/1010-7940(90)90059-9.
- Sievers H.H., Freund-Kaas C., Eleftheriadis S. et al. Lung protection during total cardiopulmonary bypass by isolated lung perfusion: preliminary results of a novel perfusion strategy. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74 (4): 1167–1172. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)03853-5.
- Löckinger A., Schütte H., Walmrath D. et al. Protection against gas exchange abnormalities by pre-aerosolized PGE1, iloprost and nitroprusside in lung ischemia-reperfusion. *Transplantation*. 2001; 71 (2): 185–193. DOI: 10.1097/00007890-200101270-00003.
- Vlastos D., Zeinah M., Ninkovic-Hall G. et al. The effects of ischaemic conditioning on lung ischaemia-reperfusion injury. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 351. DOI: 10.1186/s12931-022-02288-z.
- Andrabi S.M., Sharma N.S., Karan A. et al. Nitric oxide: physiological functions, delivery, and biomedical applications. *Adv. Sci. (Weinh.)*. 2023; 10 (30): e2303259. DOI: 10.1002/advs.202303259.
- Martel J., Ko Y.F., Young J.D., Ojcius D.M. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes Infect.* 2020; 22 (4–5): 168–171. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.002.
- Van Dervort A.L., Yan L., Madara P.J. et al. Nitric oxide regulates endotoxin-induced TNF-alpha production by human neutrophils. *J. Immunol.* 1994; 152 (8): 4102–4109. DOI: 10.4049/jimmunol.152.8.4102.
- Chello M., Mastroroberto P., Perticone F. et al. Nitric oxide modulation of neutrophil-endothelium interaction: difference between arterial and venous coronary bypass grafts. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31 (4): 823–826. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00560-3.
- Kamenshchikov N.O., Duong N., Berra L. Nitric oxide in cardiac surgery: a review article. *Biomedicines*. 2023; 11 (4): 1085. DOI: 10.3390/biomedicines11041085.

29. Kaminsky D.A. What does airway resistance tell us about lung function? *Respir. Care.* 2012; 57 (1): 85–99. DOI: 10.4187/respCare.01411.
30. Nova Z., Skovierova H., Calkovska A. Alveolar-capillary membrane-related pulmonary cells as a target in endotoxin-induced acute lung injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (4): 831. DOI: 10.3390/ijms20040831.
31. Papazian L., Aubron C., Brochard L. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensive Care.* 2019; 9 (1): 69. DOI: 10.1186/s13613-019-0540-9.
32. Scaramuzzo G., Ottaviani I., Volta C.A., Spadaro S. Mechanical ventilation and COPD: from pathophysiology to ventilatory management. *Minerva Med.* 2022; 113 (3): 460–470. DOI: 10.23736/S0026-4806.22.07974-5.

Поступила: 28.03.24

Принята к печати: 24.04.24

Received: March 28, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Кравченко Игорь Валерьевич – младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 861-99-71; e-mail: kravchenko27.10.94@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0841-4673>)

Igor V. Kravchenko, Junior Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (913) 861-99-71; e-mail: kravchenko27.10.94@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0841-4673>)

Геренг Елена Андреевна – д. м. н., доцент, профессор кафедры морфологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 871-13-62; e-mail: e-gereng@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7226-0328>)

Elena A. Gereng, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor, Department of Morphology and General Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (913) 871-13-62; e-mail: e-gereng@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7226-0328>)

Подоксенов Юрий Кириллович – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (905) 990-46-34; e-mail: uk@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>)

Yuriy K. Podoksenov, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Leading Researcher, Laboratory of Critical Condition Medicine, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (905) 990-46-34; e-mail: uk@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>)

Те Марк Артурович – младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 116-76-83; e-mail: marik640213@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2672-6136>)

Mark A. Tyo, Junior Researcher, Laboratory of Critical Condition Medicine, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (913) 116-76-83; e-mail: marik640213@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2672-6136>)

Серебрякова Ольга Николаевна – ассистент кафедры морфологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 090-34-48; e-mail: oserebryakovan@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2924-0724>)

Olga N. Serebryakova, Assistant, Department of Morphology and General Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (905) 090-34-48; e-mail: oserebryakovan@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2924-0724>)

Бянкина Мария Александровна – студентка медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (923) 438-88-45; e-mail: byankina_masha@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4632-7396>)

Maria A. Byankina, Student, Faculty of Medicine and Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (923) 438-88-45; e-mail: byankina_masha@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4632-7396>)

Горохова Анна Владимировна – студентка медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (923) 422-69-83; e-mail: a.gorokhova3062@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8401-7181>)

Anna V. Gorokhova, Student, Faculty of Medicine and Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (923) 422-69-83; e-mail: a.gorokhova3062@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8401-7181>)

Козлов Борис Николаевич – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний, руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (906) 947-92-46; e-mail: bnkozlov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>)

Boris N. Kozlov, Doctor of Medicine, Leading researcher Laboratory of Critical Condition Medicine, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (906) 947-92-46; e-mail: bnkozlov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>)

Мильто Иван Васильевич – д. б. н., исполняющий обязанности заведующего кафедрой морфологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 858-42-83; e-mail: milto_bio@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9764-4392>)

Ivan V. Miltso, Doctor of Biology, Acting Head of the Department of Morphology and General Pathology, Federal State-funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (913) 858-42-83; e-mail: milto_bio@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9764-4392>)

Каменщиков Николай Олегович – к. м. н., заведующий лабораторией медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 818-36-57; e-mail: Nikolajkamenof@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>)

Nikolay O. Kamenshchikov, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Critical Condition Medicine, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (913) 818-36-57; e-mail: Nikolajkamenof@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>)

Участие авторов

Кравченко И.В. – проведение эксперимента, сбор биоматериала и данных, статистический анализ и интерпретация данных, структурирование материала и написание статьи

Герен Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования, статистический анализ и интерпретация данных, структурирование материала и написание статьи, проведение морфологических исследований, окончательное утверждение рукописи для публикации

Подоксенов Ю.К. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение эксперимента, сбор биоматериала и данных, структурирование материала и написание статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации

Тё М.А. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение эксперимента, сбор биоматериала и данных, участие в написании текста статьи

Серебрякова О.Н., Бянкина М.А., Горохова А.В. – проведение морфологических исследований, подсчет результатов, участие в написании текста статьи

Козлов Б.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, участие в написании текста статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации

Мильто И.В. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение морфологических исследований, участие в написании текста статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации

Каменщиков Н.О. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение эксперимента, сбор биоматериала и данных, структурирование материала и написание статьи, подсчет результатов, окончательное утверждение рукописи для публикации

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

Kravchenko I.V. – conducting the experiment, collection of the biomaterial and data, statistical analysis and interpretation of the data, structuring the material and writing the article

Gereng E.A. – development of the concept and design of the study, statistical analysis and interpretation of the data, structuring the material and writing the article, conducting the morphological assays, final approval of the manuscript for publication

Podoksenov Y.K. – development of the concept and design of the study, conduct of the experiment, collection of biomaterial and data, structuring the material and writing the article, final approval of the manuscript for publication

Tyo M.A. – development of the concept and design of the study, conducting the experiment, collection of the biomaterial and data, writing part of the article

Serebryakova O.N., Byankina M.A., Gorokhova A.V. – conducting the morphological assays, calculation of results, writing part of the article

Kozlov B.N. – development of the concept and design of the study, writing part of the article, final approval of the manuscript for publication

Milto I.V. – development of the concept and design of the study, conducting the morphological assays, writing part of the article, final approval of the manuscript for publication

Kamenshchikov N.O. – development of the concept and design of the study, conducting the experiment, collection of the biomaterial and data, structuring the material and writing the article, calculating the results, final approval of the manuscript for publication

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



Роль оксида азота в развитии заболеваний мужской репродуктивной системы и возможности его применения в клинической практике

O.И.Аполихин, С.С.Красняк

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А.Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 105425, Россия, Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

Резюме

Оксид азота (NO) – это активная форма азота, представляющая собой молекулу высокой физиологической и патологической важности. Физиологические механизмы, опосредованные NO, в основном включают в себя ангиогенез, рост, половое созревание и старение. NO играет жизненно важную роль в нормальном воспроизведении, включая стероидогенез, гаметогенез и регуляцию апоптоза зародышевых клеток. У мужчин NO играет ключевую роль в стероидогенезе, эректильной функции, capacitation сперматозоидов и акросомной реакции. Кроме того, NO также является регулятором взаимодействия клеток Сертоли с зародышевыми клетками и поддержания гематотестикулярного барьера. При патологических состояниях, таких как инфекции, повышенная активность NO-синтазы стимулирует избыточный синтез NO, который действует как провоспалительный медиатор, вызывая окислительный стресс, губительный для репродуктивной функции у мужчин. При чрезмерном синтезе NO нарушаются функции половых желез, что вызывает апоптоз и окислительное повреждение зародышевых клеток. В обзоре рассматриваются различия в уровнях экспрессии NO и объясняется его положительное и отрицательное влияние на мужскую fertильность.

Ключевые слова: оксид азота, мужское репродуктивное здоровье, бесплодие, окислительный стресс, эректильная дисфункция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка работы отсутствовала.

© Аполихин О.И., Красняк С.С., 2024

Для цитирования: Аполихин О.И., Красняк С.С. Роль оксида азота в развитии заболеваний мужской репродуктивной системы и возможности его применения в клинической практике. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 395–400. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-395-400

The role of nitric oxide in the development of diseases of the male reproductive system and its potential applications in clinical practice

Oleg I. Apolikhin O.I., Stepan S. Krasnyak

N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. 3rd Parkovaya 51, build. 1, Moscow, 105425, Russia

Abstract

Nitric oxide (NO), a reactive nitrogen species, is a molecule of high physiological and pathological importance. Physiological mechanisms mediated by NO mainly include angiogenesis, growth, puberty, and senescence. NO has vital roles in normal reproduction, including steroidogenesis, gametogenesis, and the regulation of germ-cell apoptosis. In males, NO is a key player in steroidogenesis, erectile functions, sperm capacitation, and acrosome reaction. Moreover, NO is also a regulator of Sertoli cell-germ cell interaction and maintenance of the blood-testis barrier. In pathological conditions such as infections, increased nitric oxide synthase activities stimulate the excessive synthesis of NO which acts as a proinflammatory mediator inducing oxidative stress, detrimental to reproductive functions in males. Excessive NO synthesis disrupts gonadal functions and induces germ cell apoptosis and oxidative damage to the germ cells. This review elucidates how the differences in NO expression levels account for its beneficial and adverse impacts on male fertility.

Key words: nitric oxide, male reproductive health, infertility, oxidative stress, erectile dysfunction.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Apolikhin O.I., Krasnyak S.S., 2024

For citation: Apolikhin O.I., Krasnyak S.S. The role of nitric oxide in the development of diseases of the male reproductive system and its potential applications in clinical practice. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 395–400 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-395-400

Оксид азота (NO) обладает различными биохимическими и физиологическими возможностями. Период его полураспада короток и составляет приблизительно 2 с. Впервые обнаруженная в 1978 г., эта молекула в 1992 г. была номинирована как «молекула года» [1]. Это внутренний и внутриклеточный мессенджер, который играет важную роль в поддержании гомеостаза организма [2]. Синтезируя циклический гуанозинмонофосфат, NO обычно выполняет свою функцию. Синтез NO из L-аргинина опосредуется NO-сигнатурой (NOS). Этот фермент существует в трех изоформах:

- нейрональная (nNOS);
- эндотелиальная (eNOS);
- индуциальная (iNOS) [1].

В разных тканях каскад NO стимулирует различные пути, например: они действуют как сосудорасширяющий фактор и известный расслабляющий фактор, происходящий из эндотелия, в сердечно-сосудистой системе [2]. Тем не менее NO считается нейромедиатором нервной системы. NO также участвует в развитии цитотоксичности, вызванной нейтрофилами, агрегации тромбоцитов, кровотоке, синаптической передаче и в некоторых случаях – потере долговременной памяти [3, 4]. В дополнение к вышеупомянутым функциям NO участвует в овуляции, менструации, способности и подвижности сперматозоидов [5]. NO является важным паракринным мессенджером, который в элементарных и эндокринных органах участвует в ряде физиологических и патофизиологических событий [6]. Кроме того, NO выполняет определенные функции иммунной системы, включая противовирусное и антимикробное действие, возбуждение или подавление иммунной системы и защиту клеток [7].

Физиологические источники оксида азота

Для продукции NO у млекопитающих можно использовать три изоформы NOS, включая нейрональную (nNOS), эндотелиальную (eNOS) и индуциальную (iNOS). Недавно были открыты митохондриальные NOS, расположенные исключительно в митохондриях [8]. Кроме того, iNOS и eNOS обнаруживаются в различных репродуктивных тканях, таких как гранулеза, тека и цитоплазма ооцитов. В большинстве апоптотических каскадов участвуют активные формы азота и кислорода [8].

Механизм биосинтеза оксида азота

L-аргинин, молекулярный кислород и восстановленный никотинамидадениндинуклеотид-фосфат (НАДФН) в качестве косубстрата используются всеми изоформами NOS. В аминоконцевом оксигеназном домене функциональная NOS переносит электрон от НАДФН к гему [4, 9]. Электрон на гемовом участке используется для восстановления и активации кислорода (O_2) и окисления L-аргинина до L-цитруллина и NO [10]. Фермент NOS должен пройти два основных этапа для синтеза NO, включая гидроксилирование L-аргинина в n-гидрокси-L-аргинин и окисление L-цитруллина и NO в n-гидрокси-L-аргинин [11].

Связывание с кальцием через кальмодулин в nNOS и eNOS осуществляется за счет увеличения внутриклеточного иона кальция (Ca^{2+}). По мере увеличения сродства кальмодулина к NOS электроны переносятся от НАДФН к гему в домене оксигеназы в домене продуктов. Из-за присутствия в составе iNOS различных аминокислот кальмодулин связывается с очень низкими внутриклеточными концентрациями Ca^{2+} – около 40 нМ [12].

Яичник – это орган, который в течение репродуктивного цикла претерпевает существенные структурные и функциональные изменения [13]. Лютеолиз – это структурная деградация и нарушение функции желтого тела в этот период, что предполагает снижение функции клеток. Анализ желтого тела в здоровых яичниках сопровождается увеличением выработки активных форм кислорода, таких как O_2 и перекись водорода (H_2O_2). Перекисное окисление липидов в плазматической мемbrane желтого тела является одним из последствий свободнорадикальных процессов в ткани яичников, что может способствовать потере рецепторов гонадотропинов, уменьшению образования аденилатциклазы, циклического аденоцимофосфата; в конечном итоге стероидизация желтого тела после его разрушения уменьшается [14].

Также показано, что NO играет важную роль в сохранении физиологического баланса органов, включая яичники [15].

A. Motta et al. [16] сообщается о прямой связи между разрушением желтого тела и увеличением уровня простаглантина F2 α в яичниках. Обесцвечивание желтого тела напрямую связано со снижением выработки яичниками глутатиона. Кроме того, повышенное содержание NO может усилить окислительный эффект веществ оксидазы в процессе истощения глутатиона яичников, что приводит к разрушению желтого тела [17]. Также показано влияние NO на яичник, которое заключается в использовании гидрохлорида метилового эфира L-NG-нитро-аргинина (L-NAME) для предотвращения образования внутриклеточного NO в яичнике в результате повышенного окисления липидов [18].

Роль оксида азота в мужской репродуктивной системе

Функция яичек. NO был идентифицирован в эндотелии сосудистой сети яичек, при этом частично определен механизм его действия. Соответственно определена эффективность NO в перфузии яичек, активации гонадотропинов и путем их миграции к клеткам Лейдига, что также влияет на вытеснение андрогенов [19]. NO участвует в регуляции проницаемости клеток, кровотока и сократительной функции миофибробластов в семенниках и регуляции синтеза стероидов, контролирует подвижность сперматозоидов, т. к. в условиях низких концентраций NO увеличивает их подвижность, а при умеренных и высоких концентрациях – снижает ее. Сильная связь между концентрацией NO и долей неподвижных сперматозоидов наблюдалась в человеческой сперме (семен-

ной жидкости) [20]. NO образуется в ограниченном количестве в физиологических условиях и позволяет удалять свободные радикалы. Напротив, при патологических состояниях, таких как инфекция, варикоцеле или сахарный диабет, избыточное производство NO может вызвать токсичность сперматозоидов, а также снизить их подвижность за счет образования пероксинаитрита [21]. Сперма, эякулируемая в женские репродуктивные пути, вероятно, приведет к иммунному ответу, который вызывает активность iNOS и генерацию значительного количества NO, что может привести к несозреванию и неспособности сперматозоидов [20]. Эндогенный ингибитор NO в семенной плазме может ингибировать активность NOS и способствовать поддержанию низких концентраций семенного NO (что, скорее, полезно для функций сперматозоидов, чем вредно), предотвращать повреждение клеток Лейдига и подавлять гиперподвижность сперматозоидов, связанную с процессом наращивания их способности [22].

Эректильная функция

У человека наблюдается активность NOS в тазовой сетке, нервах кавернозного синуса в ткани и дорсальных ветвях полового члена, а также глубоких артериях кавернозного синуса [6]. Такая активность NOS указывает на то, что NO является физиологическим стимулятором эректильной функции в нейронах полового члена крысы (которые автономно иннервируют кавернозное тело и проникают в кавернозную ткань железы) и нейронной сети в адвенциональном слое сосудов полового члена. В эндотелии полового члена и пещеристых телах синусоидного эндотелия eNOS широко распространен в дополнение к экспрессии в нервах [23]. В гладкомышечных клетках кавернозного синуса полового члена экспрессируются все три гена: iNOS, nNOS и eNOS. При введении антиандrogenных препаратов здоровым крысам снижаются экспрессия генов nNOS и eNOS и эрекция [24]. Показано также, что электрическая стимуляция изолированной клеточной линии в кишечнике пещеристыми телами кролика секрецирует NO [25]. Высказано предположение, что эрекция вызвана NO и возникает при реакции неадренергического-нехолинергического нейромедиатора. Кроме того, прямая инъекция L-NAME в перивентриальные ядра приводит к ингибированию апоморфина и окситоцина (как индуктора эрекции) [6].

Оксид азота и мужское бесплодие

Таким образом, NO является важным медиатором функций сперматозоидов [26]. Однако помимо положительного влияния на важные функции сперматозоидов, когда его уровень превышает физиологическое значение, он действует как провоспалительный медиатор в ответ на различные инфекции и становится вредным для функций сперматозоидов, оказывая влияние особенно на подвижность [27] и жизнеспособность [28]. Мужское бесплодие в основном связано

с дефектами функций сперматозоидов, мембранных которых очень чувствительны к перекисному окислению липидов, поскольку они богаты полиненасыщенными жирными кислотами [29]. При высоких уровнях NO, который является мощным свободным радикалом азотистого происхождения, в мембранах сперматозоидов происходит перекисное окисление липидов и, следовательно, нарушается их внутриклеточная микроструктура, что оказывает влияние на целостность хроматина сперматозоидов и ограничивает их функции [30]. Однако несмотря на значительный прогресс в исследованиях роли активных форм кислорода в мужском бесплодии, вредное воздействие активных форм азота на мужские репродуктивные функции изучено недостаточно.

Хотя имеются свидетельства о пользе физиологической роли NO в обеспечении нормальных мужских репродуктивных функций, избыточное производство NO оказывает неблагоприятное воздействие на параметры спермы (см. таблицу). Обнаружено, что в присутствии 10^{-4} моль нитропруссида натрия количество сперматозоидов, связанных с зоной пеллюцида, было намного ниже, чем в контрольной группе лиц, не получавших NO. Жизнеспособность сперматозоидов значительно снижалась при той же концентрации нитропруссида натрия. Однако показано, что NO не влияет на этот параметр спермы [34]. Токсичные уровни NO могут изменить обычный внешний вид или морфологию сперматозоидов [28]. Как и в случае с жизнеспособностью, NO не оказывает влияния на морфологию сперматозоидов [33]. Более того, по сравнению с концентрациями NO в семенной плазме ($3,88 \pm 0,53$ мкмоль / л) у нормальных fertильных мужчин, более высокие концентрации NO ($5,74 \pm 1,01$ мкмоль / л) у бесплодных мужчин с большей вероятностью приведут к ингибированию capacitation. Следует также отметить, что повышенный уровень NO был связан со снижением метаболизма сперматозоидов у этих бесплодных мужчин. В целом для предотвращения неблагоприятного воздействия NO на функции сперматозоидов жизненно важно, чтобы естественная защита организма соответствующим образом управляла уровнем NO.

Токсичность NO связана с лейкоцитоспермией, которая характеризуется окислительным стрессом и избытком лейкоцитов в семенном эякуляте (1×10^6 лейкоцитов в 1 мл) [37, 38]. Лейкоцитоспермия нарушает подвижность сперматозоидов и приводит к их агглютинации, что может способствовать бесплодию [34]. Это также вызывает выработку цитотоксических цитокинов, что может быть признаком основного инфекционного заболевания [39]. Лейкоцитоспермия считается основной причиной окислительного стресса и наиболее очевидным механизмом, приводящим к избыточной продукции NO [34].

Варикоцеле, которое является одной из наиболее распространенных причин мужского бесплодия, также связано с высоким уровнем NO. Варикоцеле – это заболевание, при котором набухают и расширяются вены гроздьевидного сплетения поперек пуповины, ограничивая кровообращение в этом месте [40],

Таблица
Физиологическая и патологическая роль NO в регуляции мужской репродуктивной функции в зависимости от концентрации
Table
Physiological and pathological roles of NO in the regulation of male reproductive function in relation to its concentration

Исследование	Концентрация донора NO / NOS / NO	Эффект NO на параметры эякулята
G.Balercia et al. [27]	$0-3 \times 10^6$ нмоль NO	Уровни NO обратно пропорциональны подвижности сперматозоидов ($p < 0,0007$). После криоконсервации NO, высвобождаемый нитропруссидом натрия, играет значительную роль в сохранении жизнеспособности сперматозоидов
M.Rosselli et al. [31]	50–100 нмоль NO	Улучшается жизнеспособность сперматозоидов после оттаивания при более низких концентрациях
M.K.O'Bryan et al. [32]	50–100 нмоль eNOS	Аберрантные паттерны экспрессии eNOS сперматозоидов, связанные со снижением их подвижности ($r = -0,46$; $p < 0,05$). NO улучшает жизнеспособность сперматозоидов после оттаивания при более низких концентрациях
E.Miraglia et al. [33]	S-нитрозоглутатион (100 нмоль / л) 2-фенил-4,4,5,5-тетраметилимидазолил-3-оксид-1-оксил (100 мкмоль / л) 1H-[1,2,4]оксадиазоло[4,3-а] хиноксалин-1-он (50 мкмоль / л) 8-бромгуанозин-3', 5'-циклический монофосфат (1 мкмоль / л) 8-бромгуанозин-3',5'-циклический монофосфориотаат, Rp-изомер (10 мкмоль / л)	Прогрессивная подвижность человеческих сперматозоидов не изменилась после 20-минутной инкубации со всеми агентами, высвобождающими NO ($p < 0,05$)
M.Tomlinson et al. [34]	$10^{-6} - 10^{-4}$ моль натрия нитропруссида	Нитропруссид натрия значительно снижал прогрессивную подвижность, долю и концентрацию подвижных сперматозоидов во всех дозах ($p < 0,005$). Жизнеспособность спермы существенно не отличалась от таковой в контрольном образце ($p > 0,05$). После лечения NO жизнеспособность сперматозоидов снижается
J.P.Bolaños et al. [35]	Натрия нитропруссид (0,25–2,5 мкмоль) S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (0,012–0,6 мкмоль)	Жизнеспособность ($p < 0,05$) и подвижность ($r = 0,740$; $p < 0,01$) сперматозоидов снижались после лечения NO
S.Archer [36]	S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (0–1,2 нмоль / 10^6 сперматозоидов)	Доля неподвижных сперматозоидов увеличивается при более высоких концентрациях NO ($p < 0,01$)

Примечание: NO – оксид азота; NOS – синтаза оксида азота; eNOS – эндотелиальная изоформа синтазы оксида азота.

41]. Сообщалось, что многочисленные симптомы, связанные с варикоцеле, включая гипоксию яичек, дисфункцию зародышевых клеток из-за окклюзии мелких сосудов и повышение температуры мошонки, снижение продукции гонадотропинов и дисфункцию яичек, связаны с NO, специально продуцируемым iNOS. Несмотря на эти потенциальные нарушения, опосредованные варикоцеле, фактический механизм, посредством которого NO играет роль в его патофизиологии, остается неизвестным [42].

NO также влияет на механизм эректильной дисфункции, т. е. неспособность развивать или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта [43]. Как указывалось ранее, эрекция опосредована следующим путем: растворимая гуанилциклаза → циклический гуанозинмонофосфат → гуанозинмонофосфат, который стимулируется NO. Этот процесс включает фосфорилирование ряда белков, что приводит к расслаблению гладких мышц и кровенаполнению синусоидальных пространств полового члена. Однако поскольку NO конкурирует с оксигемоглобином или супероксид-анионом за образование вредного пероксинитрита при эректильной дисфункции, для активации этого пути NO может быть недостаточно [44].

Заключение

NO представляет собой липофильную молекулу кратковременного действия, которая синтезируется в организме в разных видах. NO также включен во многие физиологические каскады в качестве внутриклеточного мессенджера. Увеличение кровотока в половых органах, регуляция тонуса сосудов, формирование половых путей и защитные механизмы среди прочего связаны с NO, который, в свою очередь, связан с ростом клеток, апоптозом, передачей репродуктивного сигнала. NO реагирует на белки, тиоловые группы и активные кислородные соединения. NO способен защищать или отравлять клетки благодаря своей концентрации и месту действия. Это азотоактивный вид, участвующий в вакуолегенезе и ангиогенезе, развитии и половом созревании, старении и апоптозе в большинстве физиологических методов. NO, синтезируемый NOS, играет важную роль для мужской физиологической системы и подвижности, зрелости, качества и способности сперматозоидов и связывания ооцитов со сперматозоидами в физиологических каскадах, таких как эректильная функция и секреция андрогенов. Кроме того, предполагается, что эта простая молекула принимает участие в других функциях, таких как эво-

люция зародышевых клеток, связи между клетками Сертоли и зародышевыми клетками в гематотестикулярном барьере, гомодинамическом сокращении и апоптозе зародышевых клеток. Кроме того, из-за его широкого распространения как в нормальных, так и пораженных тканях яичек NO считается ключевым фактором мужской fertильности. В естественном или патологическом состоянии уровни экспрессии eNOS и iNOS различны, а сверхэкспрессия этих двух изоформ является возможной причиной деструктивных процессов fertильности, в т. ч. низкой подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, разрушения ткани семенников, активации апоптоза в зародыше клеток и буквально нарушения сперматогенеза. NO является важным фактором при производстве стероидов яичников, овуляции и фолликулярном апоптозе. В процессе овуляции iNOS является основной изоформой. Другими словами, повышение активности iNOS способствует увеличению количества NO, который индуцирует выработку простагландинов и вызывает воспалительные каскады, которые могут вызвать разрыв фолликула и атрезию. В лютеиновых и гранулезных клетках при повышении концентрации NO предотвращается синтез стероидов. Избыточная продукция NO в матке приводит к токсичности и воспалению эпителиальных клеток и иммунному отторжению имплантации, поскольку NO является значимым паракринным медиатором различных биологических процессов и играет ключевую роль как в репродуктивном цикле, так и в имплантации эмбриона.

В настоящее время существенно возросло число бесплодных пар, при этом у больных различных категорий отмечаются более низкие показатели оплодотворения, рост числа абортов и высокая заболеваемость. Одной из ключевых химических и патофизиологических причин в этом отношении является повышение содержания NO. Научному сообществу требуются новые технологии и синтетические материалы для расчета, идентификации и мониторинга уровня NO из-за различных его роли и функций в молекулярной передаче сигналов репродуктивной системы у мужчин и женщин.

Таким образом, как при патологических, так и при физиологических процессах парадоксальная функция NO зависит от общего состояния организма и механизма оксидантно-антиоксидантного баланса.

Литература / References

- Tuteja N., Chandra M., Tuteja R., Misra M.K. Nitric oxide as a unique bioactive signaling messenger in physiology and pathophysiology. *J. Biomed. Biotechnol.* 2004; 2004 (4): 227–237. DOI: 10.1155/S1110724304402034.
- Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W. Vascular nitric oxide: beyond eNOS. *J. Pharmacol. Sci.* 2015; 129 (2): 83–94. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.002.
- Ying L., Hofseth L.J. An emerging role for endothelial nitric oxide synthase in chronic inflammation and cancer. *Cancer Res.* 2007; 67 (4): 1407–1410. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2149.
- Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (7): 829–837. DOI: 10.1093/euroheartj/ehr304.
- Wang J., He Q., Yan X. et al. Effect of exogenous nitric oxide on sperm motility in vitro. *Biol. Res.* 2014; 47 (1): 44. DOI: 10.1186/0717-6287-47-44.
- Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10 (Suppl. 2): S4. DOI: 10.1186/ar2465.
- Cuzzocrea S., Wayman N.S., Mazzon E. et al. The cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy-delta(12, 14)-prostaglandin J(2) attenuates the development of acute and chronic inflammation. *Mol. Pharmacol.* 2002; 61 (5): 997–1007. DOI: 10.1124/mol.61.5.997.
- Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiol. Rev.* 2019; 99 (1): 311–379. DOI: 10.1152/physrev.00036.2017.
- Stuehr D.J. Enzymes of the L-arginine to nitric oxide pathway. *J. Nutr.* 2004; 134 (10, Suppl.): 2748–2751S. DOI: 10.1093/jn/l34.10.2748S.
- Feng M.S., Guo P., Jiang L.X. et al. Synthesis of novel methotrexate derivatives with inhibition activity of nitric oxide synthase. *Chin. Chem. Lett.* 2009; 20 (2): 178–180. DOI: 10.1016/j.cclet.2008.10.027.
- Mukherjee P., Cinelli M.A., Kang S., Silverman R.B. Development of nitric oxide synthase inhibitors for neurodegeneration and neuropathic pain. *Chem. Soc. Rev.* 2014; 43 (19): 6814–6838. DOI: 10.1039/C3CS60467E.
- Pavanelli W.R., Gutierrez F.R.S., da Silva J.J.N. et al. The effects of nitric oxide on the immune response during giardiasis. *Braz. J. Infect. Dis.* 2010; 14 (6): 606–612. DOI: 10.1016/S1413-8670(10)70119-7.
- Rojas J., Chávez-Castillo M., Olivar L.C. et al. Physiologic course of female reproductive function: a molecular look into the prologue of life. *J. Preg.* 2015; 2015: 715735. DOI: 10.1155/2015/715735.
- Lu J., Wang Z., Cao J. et al. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16 (1): 80. DOI: 10.1186/s12958-018-0391-5.
- Devine P.J., Perreault S.D., Luderer U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. *Biol. Reprod.* 2012; 86 (2): 27. DOI: 10.1093/biolreprod.111.095224.
- Motta A., Estevez A., Tognetti T. et al. Dual effects of nitric oxide in functional and regressing rat corpus luteum. *Mol. Hum. Reprod.* 2001; 7 (1): 43–47. DOI: 10.1093/molehr/7.1.43.
- Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J. et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 49. DOI: 10.1186/1477-7827-10-49.
- Premkumar B.J., Aponte A., Shaman A., Agarwal A. Reactive oxygen species and female infertility. In: Laher I., ed. Systems biology of free radicals and antioxidants. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014: 2743–2772. DOI: 10.1007/978-3-642-30018-9_114.
- Kong L., Wei Q., Fedail J.S. et al. Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats. *J. Reprod. Dev.* 2015; 61 (3): 2019–2027. DOI: 10.1262/jrd.2014-129.
- Francavilla F., Santucci R., Macerola B. et al. Nitric oxide synthase inhibition in human sperm affects sperm-oocyte fusion but not zona pellucida binding. *Biol. Reprod.* 2000; 63 (2): 425–429. DOI: 10.1095/biolreprod63.2.425.
- Sengupta P., Dutta S., Alahmar A.T., D'souza U.J.A. Reproductive tract infection, inflammation and male infertility. *Chem. Biol. Lett.* 2020; 7 (2): 75–84. Available at: <https://pubs.thesciencein.org/journal/index.php/cbl/article/view/137>
- Doshi S.B., Khullar K., Sharma R.K., Agarwal A. Role of reactive nitrogen species in male infertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 109. DOI: 10.1186/1477-7827-10-109.
- Favini R., Aldieri E., Revelli A. et al. Nitric oxide synthesis in human nonpregnant myometrium and uterine myomas. *Fertil. Steril.* 2003; 79 (Suppl. 1): 749–753. DOI: 10.1016/S0015-0282(02)04825-2.
- Traish A.M., Goldstein I., Kim N.N. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur. Urol.* 2007; 52 (1): 54–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.034.
- Napoli C., Ignarro L.J. Nitric oxide-releasing drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003; 43: 97–123. DOI: 10.1146/annurev.pharm-tox.43.100901.140226.
- Herrero M.B., Gagnon C. Nitric oxide: a novel mediator of sperm function. *J. Androl.* 2001; 22 (3): 349–356. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2001.tb02188.x.
- Balercia G., Moretti S., Vignini A. et al. Role of nitric oxide concentrations on human sperm motility. *J. Androl.* 2004; 25 (2): 245–249. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02784.x.

28. Wu T.P., Huang B.M., Tsai H.C. et al. Effects of nitric oxide on human spermatozoa activity, fertilization and mouse embryonic development. *Arch. Androl.* 2004; 50 (3): 173–179. DOI: 10.1080/01485010490455494.
29. Agarwal A., Leisegang K., Sengupta P. Oxidative stress in pathologies of male reproductive disorders. In: Pathology. London: Academic Press; 2020: 15–27. DOI: 10.1016/B978-0-12-815972-9.00002-0.
30. Ramya T., Misro M.M., Sinha D. et al. Altered levels of seminal nitric oxide, nitric oxide synthase, and enzymatic antioxidants and their association with sperm function in infertile subjects. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (1): 135–140. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.044.
31. Rosselli M., Dubey R.K., Imthurn B. et al. Effects of nitric oxide on human spermatozoa: evidence that nitric oxide decreases sperm motility and induces sperm toxicity. *Hum. Reprod.* 1995; 10 (7): 1786–1790. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136174.
32. O'Bryan M.K., Zini A., Cheng C.Y., Schlegel P.N. Human sperm endothelial nitric oxide synthase expression: correlation with sperm motility. *Fertil. Steril.* 1998; 70 (6): 1143–1147. DOI: 10.1016/S0015-0282(98)00382-3.
33. Miraglia E., Rullo M.L., Bosia A. et al. Stimulation of the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate signaling pathway elicits human sperm chemotaxis in vitro. *Fertil. Steril.* 2007; 87 (5): 1059–1063. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1540.
34. Tomlinson M., East S., Barratt C. et al. Preliminary communication: possible role of reactive nitrogen intermediates in leucocyte-mediated sperm dysfunction. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992; 27 (1–2): 89–92. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1992.tb00730.x.
35. Bolaños J.P., Delgado-Esteban M., Herrero-Mendez A. et al. Regulation of glycolysis and pentose-phosphate pathway by nitric oxide: impact on neuronal survival. *Biochim. Biophys Acta.* 2008; 1777 (7–8): 789–793. DOI: 10.1016/j.bbabiobio.2008.04.011.
36. Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J.* 1993; 7 (2): 349–360. DOI: 10.1096/fasebj.7.2.8440411.
37. Huang I., Jones J., Khorram O. Human seminal plasma nitric oxide: correlation with sperm morphology and testosterone. *Med. Sci. Monitor.* 2006; 12 (3): CR103–106. Available at: <https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/447106>
38. Theam O.C., Dutta S., Sengupta P. Role of leucocytes in reproductive tract infections and male infertility. *Chem. Biol. Lett.* 2020; 7 (2): 124–130. Available at: <https://pubs.thesciencein.org/journal/index.php/cbl/article/view/143>
39. Irez T., Bicer S., Sahin E. et al. Cytokines and adipokines in the regulation of spermatogenesis and semen quality. *Chem. Biol. Lett.* 2020; 7 (2): 131–139. Available at: <https://pubs.thesciencein.org/journal/index.php/cbl/article/view/173>
40. Shiraishi K., Naito K. Nitric oxide produced in the testis is involved in dilatation of the internal spermatic vein that compromises spermatogenesis in infertile men with varicocele. *BJU Int.* 2007; 99 (5): 1086–1090. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06800.x.
41. Mitropoulos D., Deliconstantinos G., Zervas A. et al. Nitric oxide synthase and xanthine oxidase activities in the spermatic vein of patients with varicocele: a potential role for nitric oxide and peroxynitrite in sperm dysfunction. *J. Urol.* 1996; 156 (6): 1952–1958. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)65403-X.
42. Ozbek E., Turkoz Y., Gokdeniz R. et al. Increased nitric oxide production in the spermatic vein of patients with varicocele. *Eur. Urol.* 2000; 37 (2): 172–175. DOI: 10.1159/000020135.
43. Beckman J.S., Beckman T.W., Chen J. et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1990; 87 (4): 1620–1624. DOI: 10.1073/pnas.87.4.1620.
44. Lee N.P., Cheng C.Y. Nitric oxide and cyclic nucleotides: their roles in junction dynamics and spermatogenesis. In: Cheng C.Y., ed. Advances in experimental medicine and biology. 3rd Edn. New York: Springer; 2008; Vol. 636: 172–185. Available at: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=429451>

Поступила: 25.12.23

Принята к печати: 24.04.24

Received: December 25, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Аполихин Олег Иванович – директор Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А.Лопаткина – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 110-40-67; e-mail: sekr.urology@gmail.com (Author ID: 683661; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>)

Oleg I. Apolikhin, Director, N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 110-40-67; e-mail: sekr.urology@gmail.com (Author ID: 683661; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>)

Красняк Степан Сергеевич – ведущий научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А.Лопаткина – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 110-40-67; e-mail: krasnyakss@mail.ru (Author ID: 641107; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>)

Stepan S. Krasnyak, Leading Researcher, Department of Andrology and Human Reproduction N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 110-40-67; e-mail: krasnyakss@mail.ru (Author ID: 641107; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>)

Участие авторов

Аполихин О.И. – научное консультирование, редактирование текста (40 %)
Красняк С.С. – написание и редактирование текста (60 %)
 Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Apolikhin O.I. – scientific consulting, text editing (40%)

Krasnyak S.S. – writing and editing the text (60%)

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



Оксид азота в онкологии: двуликий Янус

А.Д.Каприн^{1,2}, П.В.Шегай¹, О.А.Александров^{1,3}, О.В.Пикин¹, А.Б.Рябов¹, А.И.Гарифуллин¹✉

- ¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
- ² Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

Резюме

Оксид азота (NO) играет важную роль в развитии опухолевых процессов, представляя потенциальную терапевтическую опцию и мишень для воздействия на опухолевые процессы. Целью данного обзора явилось исследование роли NO в развитии онкологических заболеваний, выявление ключевых сигнальных путей, в которых участвует NO, механизмов и способов доставки NO при терапии опухолей, а также его влияния как терапевтической мишени. Результаты. Изоформы синтазы NO (NOS) регулируют нервные, сосудистые функции и воспалительные процессы. Высокий уровень индуцированной NO-синтазы (iNOS) связан с развитием опухолей, а ее ингибиторы могут подавлять рост опухолей. Показано, что эффект NO на опухоли зависит от концентрации и длительности воздействия. При низких концентрациях происходит стимуляция роста и метастазирования опухолевых клеток, а при высоких оказывается противоопухолевое воздействие, повышается чувствительность к терапии. NO также оказывает влияние на ангиогенез, метастазирование и иммунный ответ. Применение NO в лечении опухолей вызывает сложности из-за его короткого периода полураспада и быстрой диффузии. При разработке различных методов доставки NO, таких как газообразный NO и наночастицы, следует ожидать улучшения эффективности и контроля над распределением. Для доставки NO, улучшения иммунного ответа и синергического воздействия с химиотерапией продемонстрирован потенциал наночастиц на основе кремния и золота. Ингибиторы iNOS оказывают подавляющий эффект на рост опухолей. Их комбинированное использование с другими препаратами, такими как химиотерапия, показывает обещающие результаты при контроле над ростом опухолей. Дальнейшие исследования и клинические испытания необходимы для определения оптимальных условий применения NO и ингибиторов iNOS в лечении рака. В целом изучение воздействия NO и iNOS на опухолевые процессы представляет важную область для разработки новых методов лечения и подчеркивает потенциал этих молекул как терапевтических агентов и мишеней для улучшения результатов в онкологии. Заключение. NO и различные изоформы NOS, в частности iNOS, играют ключевую роль в регуляции онкологических процессов. По результатам исследований подтверждена перспективность NO в онкологии как потенциального противоопухолевого средства. Использование ингибиторов iNOS перспективно при контроле над ростом опухолей, особенно при их совместном применении с другими химиотерапевтическими препаратами. Кроме того, разработка методов доставки NO представляет собой область активных исследований, благодаря которым может улучшиться эффективность распределения NO в организме и опухоли.

Ключевые слова: оксид азота, рак, синтазы оксида азота, лекарственная терапия, канцерогенез.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Каприн А.Д. и соавт., 2024

Для цитирования: Каприн А.Д., Шегай П.В., Александров О.А., Пикин О.В., Рябов А.Б., Гарифуллин А.И. Оксид азота в онкологии: двуликий Янус. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 401–408. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-401-408

Nitric oxide in oncology: a two-faced Janus

Andrei D. Kaprin^{1,2}, Petr V. Shegai¹, Oleg A. Aleksandrov^{1,3}, Oleg V. Pikin¹, Andrei B. Ryabov¹, Airat I. Garifullin¹✉

- ¹ P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation: pr. 2nd Botkinskiy 3, Moscow, 125284, Russia
- ² Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia
- ³ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dostoyevskogo 4, build. 2, Moscow, 127473, Russia

Abstract

Nitric oxide (NO) plays a significant role in the development of tumor processes, offering potential therapeutic options and serving as a target for influencing tumor growth. The aim of this review was to study the role of nitric oxide in the development of cancer, identify key signaling pathways in which NO is involved, mechanisms and methods of nitric oxide delivery in tumor therapy, as well as its impact as a therapeutic target. Results. Different isoforms of nitric oxide synthase (NOS) regulate nervous functions, vascular functions, and inflammatory processes. Elevated levels of induced nitric oxide synthase (iNOS) are associated with tumor development, and its inhibitors can suppress tumor growth. Research indicates that

the effect of NO on tumors depends on the concentration and duration of exposure. Low concentrations stimulate the growth and metastases of tumor cells, whereas high concentrations exert an anti-tumor effect, enhancing therapy sensitivity. NO also impacts angiogenesis, metastases, and immune response. The application of NO in tumor treatment is challenging due to its short half-life and rapid diffusion. Developing various NO delivery methods, like gaseous NO and nanoparticles, holds promise for improving the effectiveness and control of distribution. Silicon and gold-based nanoparticles demonstrate potential for NO delivery, enhancing immune response and showing synergism with chemotherapy. Inhibitors of iNOS suppress tumor growth. Their combined usage with other agents, such as chemotherapy, displays promising results in tumor growth control. Further research and clinical trials are essential to determine optimal conditions for employing NO and iNOS inhibitors in cancer treatment. Overall, studying the influence of NO and iNOS on tumor processes represents a crucial area for developing novel treatment methods, underscoring the therapeutic potential of these molecules as agents and targets to enhance oncological outcomes. **Conclusion.** Nitric oxide and various isoforms of NOS, in particular induced NOS, play a vital role in the regulation of oncological processes. Research confirms the promise of nitric oxide in oncology as a potential antitumor agent. The use of iNOS inhibitors shows potential in controlling tumor growth, especially when combined with other drugs such as chemotherapy. In addition, the development of NO delivery methods is an area of active research that may improve the efficiency of NO distribution in the body and tumor.

Key words: nitric oxide, cancer, nitric oxide synthase, drug therapy, carcinogenesis.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Kaprin A.D. et al., 2024

For citation: Kaprin A.D., Shegai P.V., Aleksandrov O.A., Pikin O.V., Ryabov A.B., Garifullin A.I. Nitric oxide in oncology: a two-faced Janus. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 401–408 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-401-408

Оксид азота (NO) – многофункциональный свободный радикал с молекулярной массой всего 30 Да, содержащий один неспаренный электрон на внешней электронной оболочке. NO является короткоживущей молекулой, период полураспада которой составляет 0,1–5 с в водных растворах (что в некоторой степени затрудняет его применение в практической медицине), в естественных условиях его уровень постоянно модулируется синтазами NO (NOS) [1].

Под воздействием NOS происходит реакция с участием L-аргинина, никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) и кислорода с образованием NO, цитруллина и NADP [2]. Существуют 3 основных изоформы NOS:

- nNOS (тип I, NOS-I или NOS-1), которая преобладает в нервной ткани;
- индуцированная NO-синтаза (iNOS) (тип II, NOS-II и NOS-2) – изоформа, синтез которой индуцируется в широком спектре тканей;
- eNOS (тип III, NOS-III и NOS-3) – изоформа, впервые обнаруженная в эндотелии сосудов [3].

В качестве сигнальной молекулы NO регулирует множество физиологических процессов, такие как экспрессии генов, вазодилатация, проницаемость стенки сосудов, бронходилатация, агрегация тромбоцитов, ангиогенез, передача сигналов между нейронами, секреция гормонов, воспаление, перистальтика желудочно-кишечного тракта и заживление ран [4, 5].

Кроме того, газообразный NO получил широкое применение в практической медицине – при лечении легочной гипертензии как у взрослых, так и у детей, в торакальной и сердечно-сосудистой хирургии [6].

Характерным для NO является т. н. гормезис, бифазный ответ на его воздействие, когда при низких дозах NO оказывает стимулирующее действие, а при высоких – подавляющее [7]. Так, например, дозозависимый эффект оказывается на процесс ангиогенеза [8]. Принято считать, что NO и экспрессия iNOS играют двойную роль при раке: при низких дозах стимулируют развитие опухоли, а при высоких – подавляют [9]. Таким образом, NO в онкологии может потенциально применяться как в качестве самосто-

ятельной терапевтической опции, так и в качестве потенциальной мишени для воздействия.

Целью данного обзора явилось изучение роли NO в патогенезе онкологических заболеваний, определение наиболее важных сигнальных путей с участием NO, возможные механизмы и пути доставки NO в терапии опухолей, а также воздействие на NO как на терапевтическую мишень.

Синтазы оксида азота

Для nNOS и eNOS характерна конститутивная экспрессия (cNOS). Они представляют собой кальций-зависимые изоформы фермента, активность которых регулируется посредством отрицательной обратной связи, фосфорилирования и взаимодействия с различными молекулами [10]. Благодаряенным изоформам в течение короткого промежутка времени (секунд или минут) синтезируются наномолярные концентрации NO, которые регулируют нервную и сосудистую функции соответственно. Третья изоформа (iNOS) не зависит от кальция, ее активность регулируется транскрипцией, которая индуцируется воспалительными цитокинами, окислительным стрессом, гипоксией и различными эндотоксинами [11], роль iNOS связана с его участием в иммунном надзоре. При помощи iNOS происходит синтез микромолярного уровня NO, который может поддерживаться на протяжении нескольких часов или дней [12]. При большинстве онкологических заболеваний, включая колоректальный рак, рак молочной железы (РМЖ), желудка, глиому, лейкозы, меланому, рак яичников, предстательной железы, почек и плоскоклеточный рак, наблюдается высокий уровень экспрессии данной изоформы. Однако также было установлено, что синтез nNOS индуцируется при глиоме, меланоме и миеломе, тогда как синтез eNOS индуцируется при раке поджелудочной железы, саркоме и раке почки [13]. Таким образом, изоформы NO играют ключевую роль в регуляции нервных, сосудистых функций и воспалительных процессов. iNOS обеспечивает длительный синтез NO на микромолярном уровне и коренным образом связан с онкологическими процессами.

Оксид азота в биологии опухолей

Широко известно, что роль NO при опухолевых заболеваниях зависит от его концентрации, продолжительности воздействия на клетки, клеточно-специфической чувствительности, локализации iNOS в тканях и клеточного окружения [14].

F.Vannini et al. концентрация NO в опухолевых тканях классифицирована на 3 категории:

- низкая (50–100 нМ);
- средняя (100–400 нМ);
- высокая (400–1000 нМ) [13].

В низких и средних концентрациях NO, как правило, стимулирует развитие опухолевых клеток, предотвращает апоптоз, усиливает ангиогенез и метастазирование посредством активации различных сигнальных путей, которые имеют решающее значение для выживания опухолевых клеток, таких как MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*), Akt (*RAC-alpha serine/threonine-protein kinase*), мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [15]. Более высокие концентрации NO, напротив, обладают противоопухолевым и цитотоксическим действием, индуцируя апоптоз и повышая чувствительность опухолей к химио- и лучевой терапии [16].

По данным одного из наиболее ранних исследований роли NO при раке установлено, что аномально высокие сверхфизиологические концентрации NO (80 мкМ) увеличивают образование активных форм NO, что в конечном итоге приводит к повреждению ДНК и канцерогенезу [17]. При хроническом воспалении, которое непосредственно связано с процессом канцерогенеза, повышенный уровень iNOS и NO ведет к активации гистона γ-H2AX, фосфорилированию p53 и хромосомным мутациям ДНК. Такой механизм повреждения опосредован TOP2-ассоциированным повреждением ДНК [18].

Воздействие разных концентраций NO было исследовано на клеточной линии протоковой карциномы молочной железы MCF-7 в аэробных условиях. При постоянных низких концентрациях NO (< 50 нМ) фосфорилирование ERK индуцировалось посредством гуанилаткиназы-зависимого механизма (что связано с пролиферацией клеток).

Указано, что NO активно связан с процессом ангиогенеза в опухоли. В большинстве случаев данному процессу способствуют низкие концентрации NO, синтезируемые eNOS, которые играют жизненно важную роль в сердечно-сосудистой функции и регуляции артериального давления в организме, а также регулируют образование и ремоделирование кровеносных сосудов во время беременности [19]. NO / eNOS регулируют ангиогенез опухоли, влияя на активность нескольких ангиогенных факторов. Снижение снабжения кислородом и питательными веществами в быстро пролиферирующих клетках солидных опухолей стимулирует неоваскуляризацию путем стимулирования экспрессии индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α). Последний, в свою

очередь, активирует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который является одним из наиболее важных ангиогенных факторов, опосредующих фосфорилирование eNOS с помощью АКТ, что приводит к увеличению синтеза NO [20].

Накопление HIF-1α связано с промежуточным количеством NO (> 100 нМ, что также усиливает канцерогенез), тогда как фосфорилирование белка p53 происходило на значительно более высоких уровнях (> 300 нМ) [21]. Последнее связано с замедлением пролиферации клеток. В целом хроническое воздействие NO, как это было показано на клеточной линии эпителиальных клеток молочной железы MCF10A, ведет к мутациям и изменению экспрессии в генах *TP53* и *KRAS* (*kirsten rat sarcoma virus*).

NO проявляет антиапоптотическую активность также посредством циклических гуанозинмонофосфат-зависимых механизмов, когда NO присутствует в концентрациях, достаточных для активации растворимой гуанилаткиназы, апоптоз в таком случае инициируется зависимым от протеинкиназы G путем PI3K/Akt, что приводит к снижению уровня фосфорилирования и подавления активности цитохрома C и каспазы-3 с каспазой-9 [22].

Кроме того, при такой концентрации активируется внутриклеточная антиоксидантная система (например, глутатион), что также снижает активность каспаз и других проапоптотических белков [23].

Показано, что NO обладает канцерогенным эффектом за счет активации раковых стволовых клеток. В данном механизме участвует транскрипционный фактор Oct4 (*octamer-binding transcription factor*), высокий уровень которого связан с фенотипом опухолевых и низкодифференцированных клеток и каркасным белком кавеолином-1 (Cav-1). В отсутствие NO Oct4 образует молекулярный комплекс с Cav-1, который способствует убиквитин-опосредованной протеасомной деградации Oct4. NO способствует Akt-зависимому фосфорилированию Cav-1 по тирозину [14], разрушая комплекс Cav-1:Oct4 и повышая таким образом активность Oct4 [24].

Продемонстрировано, что NO подавляет процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и метастазирования опухолей в целом за счет снижения активности ядерного фактора каппа-би (NF-κB), а также регуляции других белков, связанных с ЭМП, таких как Snail, белок Yin Yang-1 (YY1), ингибитор Raf-киназы (RKIP) и фосфатаза PTEN. Высокие уровни NO могут напрямую ингибировать Snail, основной регулирующий фактор ЭМП. Это приводит кdereпресии его мишенией, например RKIP и E-кадгерина, что приводит к подавлению ЭМП и процесса метастазирования [25]. Отмечено также, что NO повышает чувствительность резистентных опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам. На клеточной линии РМЖ НСС1806 показано NO-опосредованное подавление метастазирования посредством усиления экспрессии NDRG1 (*N-myc downstream regulated gene 1*). Данный эффект был опосредован взаимодействием хелатированного железа с NO с образованием комплексов [26]. По результатам исследова-

ния [27] показано, что при воздействии экзогенного NO на альвеолоциты снижалась экспрессия α -SMA (*alpha-smooth muscle actin*) и коллагена I на 80 %. Также отмечено сохранение эпителиальной морфологии альвеолоцитов и повышенная экспрессия E-кадгерина и сурфактантного белка SP-B.

NO также играет роль в иммунном ответе к опухолевым клеткам. Индукция врожденного иммунного ответа инициируется активацией классических макрофагов (M1), которые секретируют провоспалительные цитокины (например, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин (IL)-1 β и IL-6, протеазы (например, MMP-9) и NO / RNS. Повышенная продукция NO активирует нижестоящие сигнальные пути, которые играют критическую роль в цитотоксической активности иммунных клеток против опухолевых клеток [28].

Соответственно, по данным исследования роли NO в онкологии показано, что его эффект на опухолевые процессы зависит от концентрации и длительности воздействия. При низких концентрациях NO стимулируется развитие опухолевых клеток, усиливается ангиогенез и метастазирование через активацию различных сигнальных путей. Высокие концентрации NO, напротив, оказывают противоопухолевое действие, инициируя апоптоз и повышая чувствительность опухолей к терапии. NO также оказывает влияние на ангиогенез, метастазирование и ЭМП опухолевых клеток, а также активирует иммунный ответ против опухолевых клеток. Эти различные эффекты NO подчеркивают его важную роль в регуляции онкологических процессов.

Применение оксида азота для лечения онкологических заболеваний

Вследствие короткого периода полураспада NO и его быстрой диффузии прямое применение NO для лечения опухолевых заболеваний является нетривиальной задачей. Поскольку солидная опухоль может располагаться в различных органах, важно контролировать распределение и высвобождение молекул NO в организме [29]. Одним из опухолевых процессов, при котором может применяться газообразный NO, является рак легкого (в особенности центральный) вследствие его особого расположения и соприкосновения с вдыхаемым воздухом. Так, например, демонстрируется возможность применения высоких доз NO для лечения инфекций легких [30]. Кроме того, при раке легкого исследуется клиническое значение фракции NO в выдыхаемом воздухе, что в будущем может улучшить качество диагностики и лечения данного заболевания [31].

Способы доставки NO в медицине можно разделить на несколько категорий:

- применение газообразного NO;
- создание разнообразных NO-ассоциированных доноров NO;
- на основе наночастиц (кремний, оксиды металлов, полимеры, липосомы, дендримеры) [29].

По данным одного из недавних исследований показано, что при применении донора NO S-нитрозо-

N-ацетилпеницилламина в низких дозах на мышиных моделях меланомы, карциномы легкого Льюиса и колоректального рака отмечено индуцирование активации CD8 $^{+}$ Т-клеток и повышение уровня макрофагов, экспрессирующих Arg1, с противоопухолевыми свойствами в микроокружении опухоли. Кроме того, при лечении низкими дозами белка, ассоциированного с синаптосомами (*synaptosome associated protein* – SNAP), снижалась экспрессия противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-6 в селезенке, что, возможно, связано с изменением уровня Th2 клеток. Кроме того, при сочетании низких доз SNAP и лечения цисплатином отмечен синергический противоопухолевый эффект [32].

Активно изучаются методы доставки NO на основе наночастиц, такие исследования находятся на пре-клинических стадиях. Такие лекарственные средства позволяют комбинировать различные химиотерапевтические препараты с NO и добиваться синергического эффекта. В частности, наночастицы на базе кремния были исследованы на клеточных линиях рака яичника человека. Показано цитотокическое действие данного препарата, который индуцировал апоптоз опухолевых клеток и большую эффективность, чем ранее исследованный низкомолекулярный донор. Однако такие препараты должны быть более селективны в связи с не-большим периодом высвобождения NO [33].

Частицы мезопористого диоксида кремния, модифицированные амидными группами, соединенные с цисплатином, при обработке диэтилентриамином / NO более активно поглощались клеточными линиями немелкоклеточного рака легкого – на 46,6 (H596) и 32,4 % (A549) выше, чем для препарата, не несущего в себе NO, в то время как для нормальных клеточных линий такое увеличение было меньшим (WI-38) или отсутствовало (BEAS-2B) [34].

Несмотря на то, что нанопрепараты могут накапливаться в опухоли за счет эффекта увеличенной проницаемости и задержания (*effect of increased permeability and retention* – EPR), большая доля частиц концентрируется вокруг кровеносных сосудов опухоли из-за опухолевого матрикса (коллаген, гиалуроновая кислота и т. д.) [35]. Вследствие этого осуществляются попытки увеличивать проницаемость за счет NO. В частности, мезопористые наночастицы диоксида кремния были связаны с химиотерапевтическим препаратом доксорубицином, а также донором NO S-нитрозотиолом. NO активирует матрикные металлопротеиназы, которые разрушают коллаген во внеклеточном матриксе опухоли. При введении препарата отмечено усиление проникновения в опухоль как наночастиц носителя, так и доксорубицина, что приводило к значительному улучшению противоопухолевой эффективности без усиления токсичности [36].

При доставке NO наночастицами, которые созданы путем помещения динитрозильных комплексов железа в наночастицы из сополимера молочной кислоты и гликоловой кислоты (NanoNO), показаны хорошие результаты в модели как первичного, так и метастатического гепатоцеллюлярного рака у мышей. При введении низких доз данного препарата

(по сравнению с высокими дозами и контролем) наблюдалась нормализация структуры сосудов опухоли, уменьшение размеров гипоксического ядра и улучшение доставки и эффективности химиотерапевтических препаратов и ингибиторов TNF- α . Кроме того, при низких дозах NanoNO иммуносупрессивное микроокружение опухоли изменялось на иммуностимулирующее, тем самым повышая эффективность противоопухолевых вакцин [37]. По данным другого исследования того же препарата показана синергическая активность с ингибиторами PD-1 (белок за-программированной гибели клеток) [38], что также было связано с иммуностимулирующим действием препарата в опухолевом очаге.

Так, наногильзы на основе золота были обработаны донором NO N-нитрозо(4-меркаптометилфенил) гидроксиламином, затем исследовалось их воздействие на клеточную культуру простаты человека PPC-1. NO высвобождался благодаря теплу, выделяемому наногильзами золота (Au) в ответ на воздействие ближнего инфракрасного излучения [39].

На клеточной линии MCF7/ADR РМЖ, резистентной к доксорубицину, исследовались наночастицы на основе золота и липосом, несущие доксорубицин и L-аргинин. При назначении такого препарата отмечено преодоление множественной лекарственной устойчивости за счет снижения NO-экспрессии P-гликопротеина. Данное свойство препарата также продемонстрировано на мышной модели, которой была пересажена MCF-7/ADR [40].

Проводятся исследования в области создания наночастиц на основе человеческого альбумина: так, на его основе и поли-S-нитрозотиола создан пегилированный димер, показавший высокую противоопухолевую активность на мышной модели C26 колоректального рака [41].

Применение NO для лечения опухолевых заболеваний представляет собой сложную задачу из-за короткого периода полураспада NO и его быстрой диффузии. Различные методы доставки NO, такие как газообразный NO и наночастицы, исследуются для улучшения эффективности и контроля над распространением. Показан потенциал для доставки NO в опухоли наночастиц на основе различных материалов, таких как кремний и золото. Эти наночастицы способствуют изменению микроокружения опухоли, активации иммунного ответа, улучшению эффективности химиотерапии и синергическому воздействию с другими лекарствами. Тем не менее для определения оптимальных условий применения NO в лечении опухолей необходимы дополнительные исследования и клинические испытания.

Применение оксида азота как терапевтической мишени

В связи с тем, что высокий уровень экспрессии iNOS ассоциирован с развитием опухолевых заболеваний и их метастазированием, осуществляются попытки воздействовать на данный механизм развития опухолей [13]. При использовании мышной модели

тройного негативного РМЖ MDA-MB-231 и назначении ингибитора iNOS аминогуанидина отмечено замедление роста опухоли и процесса метастазирования в головной мозг. Это сопровождалось репрессией факторов, способствующих развитию опухоли, включая S100A8 (S100-связывающий белок A8), IL-6, интерферон- γ (IFN- γ) и, как следствие, матриксной металлопротеиназы-1 [42]. Например, повышенный уровень NO и iNOS связан со снижением эффективности фотодинамической терапии [43]. Высокий уровень iNOS и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который обусловлен гиперэкспрессией IFN- γ , связан с отрицательным прогнозом при эстроген-негативном РМЖ [44]. Двойное ингибирование iNOS (аминогуанидин) и ЦОГ-2 (аспирин) эффективно подавляет рост клеточной линии РМЖ MDA-MB-231 посредством репрессии TRAF2-зависимой передачи сигналов [45]. По результатам исследования [46] оценивалось воздействие L-NMMA (*NG*-Methyl-L-arginine) в комбинации с доцетакселом на различные клеточные линии, а также ксенотрансплантаты тройного негативного РМЖ. Установлено, что при комбинированной терапии усиливается действие доцетаксела за счет активации ответственного за апоптоз сигнального пути JNK (c-Jun-N-терминальный киназный путь), опосредованного ATF4-CHOP (*activating transcription factor 4-CCAAT/-enhancer-binding protein homologous protein*). При ингибировании iNOS также уменьшался рост опухоли в мышной модели немелкоклеточного рака легкого с мутациями KRAS и TP53 и повышалась эффективность химиотерапии на основе карбоплатина [47]. Показано, что высокий уровень iNOS связан с развитием опухолей, а ингибиторы iNOS оказывают подавляющее воздействие на их рост. При их комбинированном использовании с другими препаратами, например при химиотерапии, показаны обещающие результаты в сдерживании роста опухолей и улучшении эффективности лечения. Эти результаты подчеркивают важность дальнейших исследований iNOS для разработки новых методов лечения рака.

Заключение

NO, обладая потенциалом как для непосредственного использования в терапии, так и для таргетного воздействия на опухолевые процессы, представляет собой перспективную область исследований в онкологии. Важную роль в регуляции онкологических процессов играют различные изоформы NO, особенно iNOS, которая связана с развитием опухолей.

Показано, что действие NO на опухоли зависит от его концентрации и продолжительности воздействия. Низкие концентрации NO способствуют росту и метастазированию опухолевых клеток, в то время как высокие концентрации оказывают противоопухолевое действие, инициируя апоптоз и усиливая эффективность терапии. Важно отметить, что NO оказывает влияние на различные аспекты опухолевого процесса, включая ангиогенез, метастазирование и иммунный ответ.

Применение NO в лечении опухолей сопряжено с вызовами из-за его короткого времени полураспада и быстрой диффузии. Однако при разработке методов доставки NO, таких как газообразный NO и наночастицы, может улучшиться эффективность и контроль над распределением в организме. Наночастицы, основанные на различных материалах, показывают потенциал для доставки NO в опухоли и совместного воздействия с химиотерапией.

Ингибиторы iNOS оказывают значительное воздействие на рост опухолей. При их совместном использовании с другими препаратами, включая химиотерапию, продемонстрированы перспективы в контроле над опухолевым ростом. Дальнейшие исследования и клинические испытания позволят определить оптимальные стратегии использования NO и ингибиторов iNOS для эффективного лечения рака.

При обобщении выводов о роли NO и iNOS в онкологии подчеркивается их значимость для улучшения подходов к лечению опухолей.

Литература / References

1. Ignarro L.J. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1990; 30: 535–560. DOI: 10.1146/annurev.pa.30.040190.002535.
2. Knowles R.G., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem. J.* 1994; 298 (2): 249–258. DOI: 10.1042/bj2980249.
3. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.* 2001; 357 (Pt 3): 593–615. DOI: 10.1042/bj3570593.
4. Korde Choudhari S., Chaudhary M., Bagde S. et al. Nitric oxide and cancer: a review. *World J. Surg. Oncol.* 2013; 11: 118. DOI: 10.1186/1477-7819-11-118.
5. Lundberg J.O., Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell.* 2022; 185 (16): 2853–2878. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.010.
6. 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.
7. Calabrese E.J., Baldwin L.A. Defining hormesis. *Hum. Exp. Toxicol.* 2002; 21 (2): 91–97. DOI: 10.1191/0960327102ht217oa.
8. Ridnour L.A., Isenberg J.S., Espey M.G. et al. Nitric oxide regulates angiogenesis through a functional switch involving thrombospondin-1. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005; 102 (37): 13147–13152. DOI: 10.1073/pnas.0502979102.
9. Kashfi K. The dichotomous role of H₂S in cancer cell biology? Déjà vu all over again. *Biochem. Pharmacol.* 2018; 149: 205–223. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.01.042.
10. Sessa W.C. eNOS at a glance. *J. Cell Sci.* 2004; 117 (Pt 12): 2427–2429. DOI: 10.1242/jcs.01165.
11. Kleinert H., Schwarz P.M., Förstermann U. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biol. Chem.* 2003; 384 (10-11): 1343–1364. DOI: 10.1515/BC.2003.152.
12. Goligorsky M.S., Brodsky S.V., Noiri E. NO bioavailability, endothelial dysfunction, and acute renal failure: new insights into pathophysiology. *Semin. Nephrol.* 2004; 24 (4): 316–323. DOI: 10.1016/j.semephrol.2004.04.003.
13. Vannini F., Kashfi K., Nath N. The dual role of iNOS in cancer. *Redox Biol.* 2015; 6: 334–343. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.009.
14. McGinity C.L., Palmieri E.M., Somasundaram V. et al. Nitric oxide modulates metabolic processes in the tumor immune microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (13): 7068. DOI: 10.3390/ijms22137068.
15. Fukumura D., Kashiwagi S., Jain R.K. The role of nitric oxide in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6 (7): 521–534. DOI: 10.1038/nrc1910.
16. Hirst D., Robson T. Targeting nitric oxide for cancer therapy. *J. Pharm. Pharmacol.* 2010; 59 (1): 3–13. DOI: 10.1211/jpp.59.1.0002.
17. Nguyen T., Brunson D., Crespi C.L. et al. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89 (7): 3030–3034. DOI: 10.1073/pnas.89.7.3030.
18. Yang Y.C., Chou H.Y.E., Shen T.L. et al. Topoisomerase II-mediated DNA cleavage and mutagenesis activated by nitric oxide underlie the inflammation-associated tumorigenesis. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 18 (10): 1129–1140. DOI: 10.1089/ars.2012.4620.
19. Morbidelli L., Donnini S., Ziche M. Role of nitric oxide in the modulation of angiogenesis. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9 (7): 521–530. DOI: 10.2174/1381612033391405.
20. Zhou J., Schmid T., Brüne B. HIF-1alpha and p53 as targets of NO in affecting cell proliferation, death and adaptation. *Curr. Mol. Med.* 2004; 4 (7): 741–751. DOI: 10.2174/1566524043359926.
21. Thomas D.D., Espey M.G., Ridnour L.A. et al. Hypoxic inducible factor 1alpha, extracellular signal-regulated kinase, and p53 are regulated by distinct threshold concentrations of nitric oxide. Hypoxic inducible factor 1α, extracellular signal-regulated kinase, and p53 are regulated by distinct threshold concentrations of nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (24): 8894–8899. DOI: 10.1073/pnas.0400453101.
22. Ha K.S., Kim K.M., Kwon Y.G. et al. Nitric oxide prevents 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells through cGMP-dependent PI₃ kinase/Akt activation. *FASEB J.* 2003; 17 (9): 1036–1047. DOI: 10.1096/fj.02-0738com.
23. Blaise G., Gauvin D., Gangal M., Authier S. Nitric oxide, cell signaling and cell death. *Toxicology.* 2005; 208 (2): 177–192. DOI: 10.1016/j.tox.2004.11.032.
24. Maitiuth A., Bhumphan N., Luanpitpong S. et al. Nitric oxide promotes cancer cell dedifferentiation by disrupting an Oct4:caveolin-1 complex: a new regulatory mechanism for cancer stem cell formation. *J. Biol. Chem.* 2018; 293 (35): 13534–13552. DOI: 10.1074/jbc.RA117.000287.
25. Bonavida B., Baritaki S. Inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in cancer by nitric oxide: pivotal roles of nitrosylation of NF-κB, YY1 and snail. *For. Immunopathol. Dis. Ther.* 2012; 3 (2): 125–133. DOI: 10.1615/ForumImmunDisTher.2012006055.
26. Hickok J.R., Sahni S., Mikhed Y. et al. Nitric oxide suppresses tumor cell migration through N-Myc downstream-regulated Gene-1 (NDRG1) expression. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (48): 41413–41424. DOI: 10.1074/jbc.M111.287052.
27. Vyas-Read S., Shaul P.W., Yuhanna I.S., Willis B.C. Nitric oxide attenuates epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 293 (1): L212–221. DOI: 10.1152/ajplung.00475.2006.
28. Wink D.A., Hines H.B., Cheng R.Y.S. et al. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. *J. Leukoc. Biol.* 2011; 89 (6): 873–891. DOI: 10.1189/jlb.1010550.
29. Huang Z., Fu J., Zhang Y. Nitric oxide donor-based cancer therapy: advances and prospects. *J. Med. Chem.* 2017; 60 (18): 7617–7635. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01672.
30. Sorbo L.D., Michaelsen V.S., Ali A. et al. High doses of Inhaled nitric oxide as an innovative antimicrobial strategy for lung infections. *Bio-medicines.* 2022; 10 (7): 1525. DOI: 10.3390/biomedicines10071525.
31. Liu P.F., Zhao D.H., Qi Y. et al. The clinical value of exhaled nitric oxide in patients with lung cancer. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (1): 23–30. DOI: 10.1111/crj.12471.
32. Li C.Y., Anuraga G., Chang C.P. et al. Repurposing nitric oxide donating drugs in cancer therapy through immune modulation. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2023; 42 (1): 22. DOI: 10.1186/s13046-022-02590-0.
33. Stevens E.V., Carpenter A.W., Shin J.H. et al. Nitric oxide-releasing silica nanoparticle inhibition of ovarian cancer cell growth. *Mol. Pharm.* 2010; 7 (3): 775–785. DOI: 10.1021/mp9002865.
34. Munaweera I., Shi Y., Koneru B. et al. Nitric oxide- and cisplatin-releasing silica nanoparticles for use against non-small cell lung cancer. *J. Inorg. Biochem.* 2015; 153: 23–31. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2015.09.002.
35. Thakkar S., Sharma D., Kalia K., Tekade R.K. Tumor microenvironment targeted nanotherapeutics for cancer therapy and diagnosis: a review. *Acta Biomater.* 2020; 101: 43–68. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.09.009.
36. Dong X., Liu H.J., Feng H.Y. et al. Enhanced drug delivery by nanoscale integration of a nitric oxide donor to induce tumor collagen depletion. *Nano Lett.* 2019; 19 (2): 997–1008. DOI: 10.1021/acs.nanolett.8b04236.

37. Sung Y.C., Jin P.R., Chu L.A. et al. Delivery of nitric oxide with a nanocarrier promotes tumour vessel normalization and potentiates anti-cancer therapies. *Nat. Nanotechnol.* 2019; 14 (12): 1160–1169. DOI: 10.1038/s41565-019-0570-3.
38. Jiang W., Dong W., Li M. et al. Nitric oxide induces immunogenic cell death and potentiates cancer immunotherapy. *ACS Nano.* 2022; 16 (3): 3881–3894. DOI: 10.1021/acsnano.1c09048.
39. Levy E.S., Morales D.P., Garcia J.V. et al. Near-IR mediated intracellular uncaging of NO from cell targeted hollow gold nanoparticles. *Chem. Commun. (Camb).* 2015; 51 (100): 17692–17695. DOI: 10.1039/C5CC07989F.
40. Wang L., Chang Y., Feng Y. et al. Nitric oxide stimulated programmable drug release of nanosystem for multidrug resistance cancer therapy. *Nano Lett.* 2019; 19 (10): 6800–6811. DOI: 10.1021/acs.nanolett.9b01869.
41. Ishima Y., Fang J., Kragh-Hansen U. et al. Tuning of poly-S-nitrosated human serum albumin as superior antitumor nanomedicine. *J. Pharm. Sci.* 2014; 103 (7): 2184–2188. DOI: 10.1002/jps.24020.
42. Heinecke J.L., Ridnour L.A., Cheng R.Y.S. et al. Tumor microenvironment-based feed-forward regulation of NOS₂ in breast cancer progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (17): 6323–6328. DOI: 10.1073/pnas.140179911.
43. Girotti A.W., Bazak J., Korytowski W. Pro-tumor activity of endogenous nitric oxide in anti-tumor photodynamic therapy: recently recognized bystander effects. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (14): 11559. DOI: 10.3390/ijms241411559.
44. Cheng R.Y.S., Ridnour L.A., Wink A.L. et al. Interferon-gamma is quintessential for NOS₂ and COX₂ expression in ER- breast tumors that lead to poor outcome. *Cell Death Dis.* 2023; 14 (5): 319. DOI: 10.1038/s41419-023-05834-9.
45. Basudhar D., Glynn S.A., Greer M. et al. Coexpression of NOS₂ and COX₂ accelerates tumor growth and reduces survival in estrogen receptor-negative breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114 (49): 13030–13035. DOI: 10.1073/pnas.1709119114.
46. Dávila-González D., Choi D.S., Rosato R.R. et al. Pharmacological inhibition of NOS activates ASK1/JNK pathway augmenting docetaxel-mediated apoptosis in triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (5): 1152–1162. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1437.
47. Pershing N.L.K., Yang C.F.J., Xu M., Counter C.M. Treatment with the nitric oxide synthase inhibitor L-NAME provides a survival advantage in a mouse model of Kras mutation-positive, non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2016; 7 (27): 42385–42392. DOI: 10.18632/oncotarget.9874.

Поступила: 26.08.23

Принята к печати: 24.04.24

Received: August 26, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Карпин Андрей Дмитриевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 945-19-35; e-mail: mnioi@mail.ru (Author ID: 6602709853; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>)

Andrei D. Kaprin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of Oncurology, Faculty of Medicine, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 945-19-35; e-mail: mnioi@mail.ru (Author ID: 6602709853; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>)

Шегай Петр Викторович – к. м. н., заместитель генерального директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 150-11-22; e-mail: mail@nmicr.ru (Author ID: 16025544200; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>)

Petr V. Shegai, Candidate of Medicine, Deputy General Director for Science, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 150-11-22; e-mail: mail@nmicr.ru (Author ID: 16025544200; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>)

Александров Олег Александрович – к. м. н., врач-онколог торакального хирургического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий хирургическим торакальным (онкологическим) отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 681-11-66; e-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>)

Oleg A. Aleksandrov, Candidate of Medicine, Oncologist, Thoracic Surgical Department, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Surgical Thoracic (Oncology) Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 681-11-66; e-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>)

Пикин Олег Валентинович – д. м. н., заведующий отделением торакальной хирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 150-11-22; e-mail: Pikin_ov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>)

Oleg V. Pikin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 150-11-22; e-mail: Pikin_ov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>)

Рябов Андрей Борисович – д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 150-11-22; e-mail: Ryabovdoc@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>)

Andrei B. Ryabov, Doctor of Medicine, Professor, Deputy General Director for Surgery, Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Thoracoabdominal Oncology Surgery, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 150-11-22; e-mail: Ryabovdoc@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>)

Гарифуллин Айрат Ильдарович – ординатор направления «Онкология» Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (937) 354-59-64; e-mail: garifullin.airat@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>)

Airat I. Garifullin, Oncology Resident, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (937) 354-59-64; e-mail: garifullin.airat@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>)

Участие авторов

Каприн А.Д. – научное консультирование, редактирование текста
Шегай П.В. – научное консультирование, редактирование текста
Александров О.А. – написание и редактирование текста
Пикин О.В. – научное консультирование, редактирование текста
Рябов А.Б. – научное консультирование, редактирование текста
Гарифуллин А.И. – сбор и обработка материала, написание текста
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Andrei D. Kaprin – scientific consulting, text editing
Petr V. Shegai – scientific consulting, text editing
Oleg A. Aleksandrov – writing and editing the text
Oleg V. Pikin – scientific consulting, text editing
Andrei B. Ryabov – scientific consulting, text editing
Airat I. Garifullin – collection and processing of the material, writing the text
All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



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.Ферчготт, Ф.Мьюрэд, Л.Игнарро*, 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 достаточно 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 двуокиси азота (NO₂) 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 NO₂ 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.

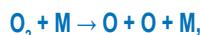
При разработке аппарата рассматривалось применение как физико-химических, так и электротехнических методов. В работе *H.Ren et al.* [3] описан метод производства NO с использованием меди(II)-три(2-пиридилилметил)амина для электрохимического восстановления нитрита. Однако достичь необходимой концентрации 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. Химиками рассмотрено использование ряда других химических соединений для хранения и высвобождения NO с использованием кислотных и щелочных растворителей, катализаторов и нагревом исходных веществ до температуры ~ 300 °C. Исходные азотосодержащие соединения имели тенденцию к спонтанному разложению, реакции с их участием сопровождались выделением многочисленных токсичных продуктов, при этом требовалась 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 (NaNO₂) (пищевой консервант) и аскорбиновой кислоты (C₆H₈O₆) 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],

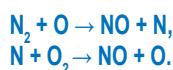
основанные на разложении исходного вещества с вы-свобождением NO под действием ультрафиолетового излучения. Метод технически сложен и пригоден к ис-пользованию в лабораторных условиях.

Большой популярностью у разработчиков медицинской аппаратуры для терапии NO пользуется из-вестный промышленный метод *Биркеланда и Эйда* [13] окисления атмосферного азота в равновесной плазме электрической дуги. При использовании этого ме-тода основная доля энергии расходуется на разогрев газа в целом до температуры 1 300–3 000 °C, обес-печивающей интенсивную диссипацию O₂ и заметный выход NO. В созданной термически равновесной плазме с одинаковыми температурами электронов, ионов и атомов (Te ≈ Ti ≈ Ta) происходят следующие реакции [14]:



где M = N, O, N₂, O₂, NO.

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



Для фиксации NO необходимы очень высокие ско-рости охлаждения (закалки) – 10⁷–10⁸ 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 N₂ требуется ~ 10 эВ энергии. Тепло от газа пере-дается всем деталям плазменно-химического реакто-ра, для уменьшения эрозии электродов необходимо использовать сложную систему жидкостного охла-ждения. Перечисленные трудности и значительные примеси в генерируемом газе не позволяли до насто-ящего 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 позво-ляет создавать приборы для наружного применения NO при лечении поверхностных, в т. ч. ожоговых ран. Примесь озона, обладающего существенной бактери-цидной активностью в этом случае даже полезна. При-мер успешной реализации аппарата для наружного применения – отечественный аппарат «Плазон» [17].

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

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

Реальный характер процессов окисления азота в неравновесных условиях сложен и до сих пор из-учен недостаточно подробно. По результатам экспе-риментального исследования этих процессов [18] подобраны режимы газового разряда, характеристики высоковольтных импульсов и обеспечен необходи-мый уровень концентрации NO, приемлемый уро-вень генерации NO₂, позволяющий с использованием деструктора на натронной извести достигнуть раз-решенного в медицине уровня концентрации NO₂ и отсутствия озона O₃ в газовом потоке.

По современным представлениям основные ка-налы синтеза NO, по-видимому, можно представить следующим образом. При длительности электрическо-го разряда Δt, большего времени колебательного воз-буждения τ_{ev} = (K_{ev} × n_e)⁻¹, наблюдается эффективное колебательное возбуждение. В слабоионизованной плазме при электронной плотности ne ~ 3 × 10¹⁴·см⁻³ скоро-стная константа K_{ev} = 10⁻⁸ см³·с⁻¹ колебательного возбуждения достигает ~ 0,3 мс.

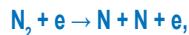
Заселение высоких колебательных состояний N₂ определяет процесс резонансного обмена колебатель-ной энергией, константа скорости которого составля-ет следующие значения:



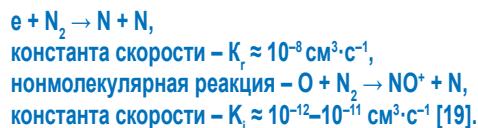
Квазиравновесное распределение устанавливает-ся в основном при однократном обмене квантами за ха-рактерное время τ_{vv} ≈ 1 / K_{vv} × n_(v=1). Принимаемая n_(v=1) = N₀, где N₀ = 3 × 10¹⁹ см⁻³ – концентрация ча-стиц атмосферного газа τ_{vv} ≈ 0,03 мс. С учетом того, что τ_{vv} << τ_{ev}, а длительность разряда Δt > τ_{ev}, устанав-ливается квазиравновесное значение возбужденных состояний N₂^{*}. Основные каналы наработки NO опре-деляются следующими реакциями:

- реакция с участием колебательно возбужденных молекул азота в основном электронном состоянии: N₂^{*} + O → NO + N;
- цепной механизм синтеза замыкается при этом реакцией: N + O₂ → NO^{*} + O.

Атомы азота для этой реакции возникают при дис-социации азота электронным ударом с константой скоро-сти K_e = 10⁻¹¹ см³·с⁻¹ [19]:



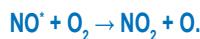
а также при следующей диссоциативной реком-бинации:



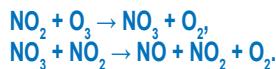
Важным источником атомов кислорода, участвующих в синтезе NO по «колебательно-возбужденному» каналу в случае слабого электрического поля, является диссоциативное прилипание электронов: $O_2 + e \rightarrow O + O^-$, константа скорости $-3 \times 10^{-12} \text{ см}^3 \cdot \text{с}^{-1}$, наблюдаемое 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 °C. Для этого требуется удельный энерговклад в плазму $W_{\min} = 1 \text{ Дж} \cdot \text{см}^{-1}$ [20]. При таком энерговкладе 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.

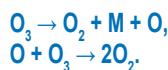
Сопутствующее образование диоксида азота обеспечивается следующей реакцией:



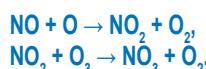
Его количество лимитируется обратными реакциями:



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 высокоразвитых 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.Ширшина 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 NO₂, 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 энерговклада 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 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 газовый поток подается в блок очистки. Принцип действия блока очистки основан на химической адсорбции NO₂. 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-

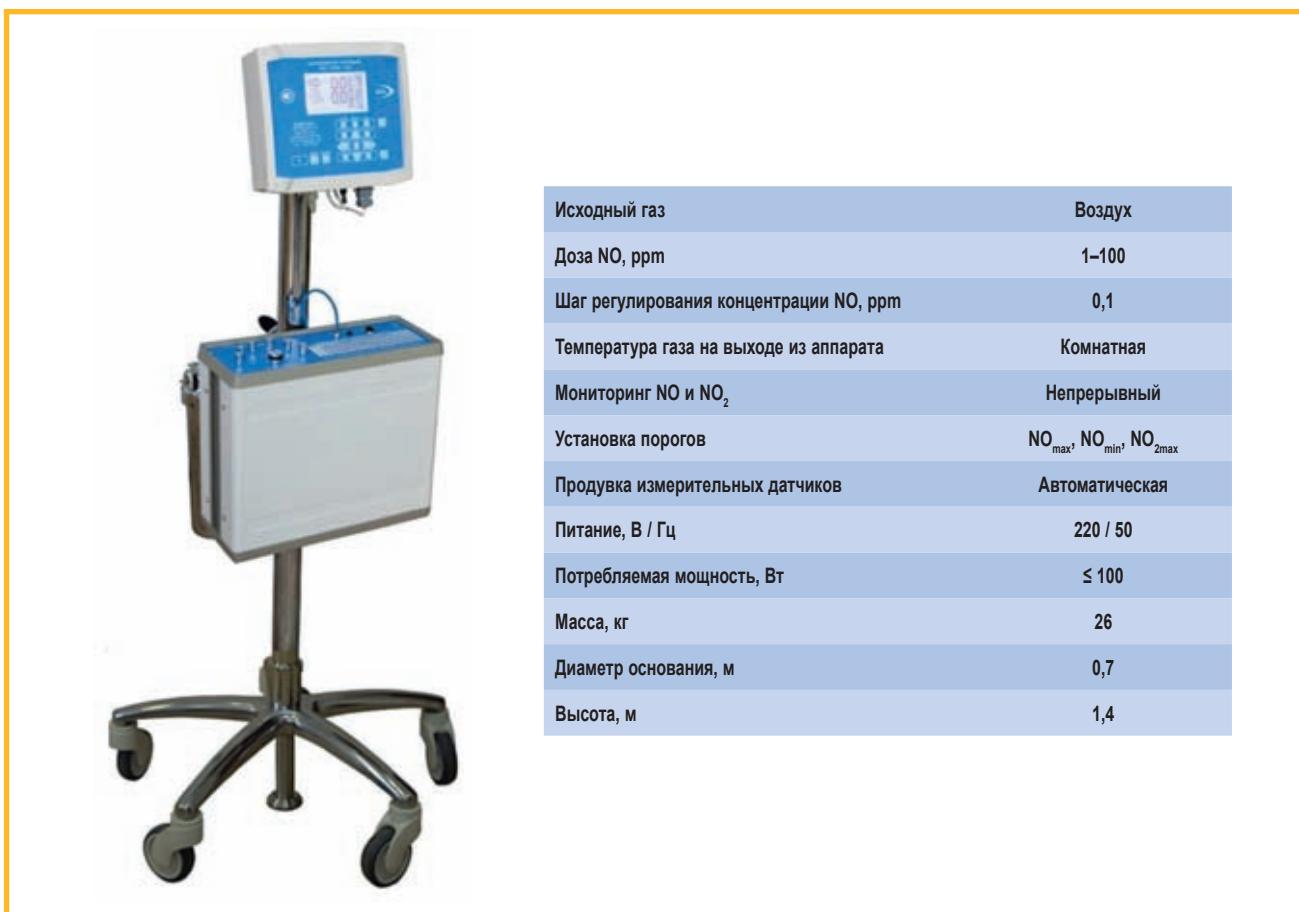


Рисунок. Терапевтический ингаляционный аппарат NO «Тианокс»

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 NO₂. Принцип действия блока основан на применении электрохимических измерительных датчиков. Датчики установлены в сенсорной камере, в которую поршневым насосом подается газовая пробы. 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_{max} и NO_{2max} аппарат автоматически прекращает синтезmonoоксида азота.

Для очистки газовой пробы от NO и NO₂ после проведения мониторинга используется нейтрализатор, представляющий собой двухкомпонентный адсорбционно-кatalитический деструктор. Для адсорбции NO₂ используется поглотитель из гидроксида кальция. Для нейтрализации NO применяется каталитический способ разложения. Предельно допустимая

концентрация (ПДК) NO и NO₂ в газовой смеси при всех режимах работы аппарата не превышает таковую по ГОСТ 12.1.005:

$$\begin{aligned} \text{ПДК } \text{NO}_2 &= 2 \text{ мг / м}^3 (1,05 \text{ ppm}), \\ \text{ПДК } \text{NO} &= 5 \text{ мг / м}^3 (4,01 \text{ ppm}). \end{aligned}$$

Энергопитание и включение аппарата обеспечиваются электроблоком.

Научно-медицинское сопровождение разработки аппарата «Тианокс» 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 довольно значительных затрат на закупку баллонов с NO.

В настоящее время как в России, так и за рубежом продолжаются 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/US2016136376A1.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/a78b44683eeeaa8/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. 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., Гречев С.В., Козлов Н.П. и др. Способ и устройство для формирования NO-содержащего газового потока для воздействия на биологический объект. Патент RU № 2183474 C1. Опубл. 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/jm/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.
- Поступила: 27.09.23**
Принята к печати: 24.04.24

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, 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/US2016136376A1.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/a78b44683eee8/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., Karelina V.I. et al. [Pulse-periodic diffuse discharge with self-ionization in a gas flow]. *Zhurnal tehnicheskoy 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., Karelina V.I., Selemir V.D., Shirshin A.S. [Device for inhalation no-therapy]. *Pribory i tekhnika 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., Karelina 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/jm/anesthesiology/03-2018/tezis.pdf> (in Russian).
24. Баутин А.Е., Селемир В.Д., Маричев А.О. и др. [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

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/0009-0009-0560-5854>)

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.



Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией: pilotное исследование

Н.А.Царева^{1,2}✉, Г.В.Неклюдова^{1,2}, А.И.Ярошецкий¹, Г.С.Нуралиева^{1,2}, Ф.Т.Куркиева¹, А.Е.Шмидт¹, О.А.Суворова¹, А.В.Горошков¹, К.С.Атаман¹, И.С.Авдеев¹, З.М.Мержоева^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2}, С.Н.Авдеев^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Впервые показана эффективность и безопасность применения высоких доз ингаляционного оксида азота (iNO) у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности добавления iNO к стандартному лечению пациентов с ВП. **Материалы и методы.** Проведено pilotное одноцентровое проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование, в котором приняли участие пациенты ($n = 120$), госпитализированные с диагнозом ВП. Рандомизация проводилась методом «слепых» конвертов. Пациентам основной группы ($n = 60$) в качестве дополнения к терапии, получаемой в рамках регламентированного стандарта оказания медицинской помощи в исследовательском центре, добавлен iNO через носовые канюли при помощи аппарата для терапии iNO «Тианокс» (АИТ-НО-О1, ТУ 32.50.21-001-07623615-2017). Ингаляции проводились высокими (200 ppm) дозами NO в течение 15 мин 3 раза в сутки независимо от приема пищи. Пациенты группы сравнения ($n = 60$) получали исключительно терапию, рекомендуемую в рамках регламентированного в исследовательском центре стандарта оказания медицинской помощи. В ходе исследования проводилась оценка клинико-лабораторных показателей, осуществлялся мониторинг безопасности терапии. **Результаты.** При сравнении показателей, исходно полученных у пациентов основной и контрольной групп, достоверные различия по демографическим, клиническим, лабораторным и инструментальным данным не выявлены. У пациентов, получающих в качестве дополнения к стандартной терапии iNO, отмечено более значимое улучшение клинических симптомов, начиная с 3-го дня наблюдения, лучшие показатели оксигенации – на 7-й день терапии. У пациентов основной группы на 5-й и 7-й дни терапии отмечалось более значимое снижение уровня С-реактивного белка, на 5-й день в группе лечения также наблюдалось более значимое снижение уровня лейкоцитов. Продолжительность госпитализации в основной группе была значимо меньше таковой в контрольной группе. Побочных эффектов на фоне ингаляций NO не зарегистрировано, отмечена хорошая переносимость терапии. **Заключение.** Применение высоких доз NO, продемонстрировавшее хорошую переносимость и безопасность, оказывает положительный эффект на клинический статус, маркеры воспаления и сокращение продолжительности госпитализации.

Ключевые слова: ингаляционный оксид азота, внебольничная пневмония, стандартная терапия пневмонии, высокие дозы ингаляционного оксида азота.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках программы развития передовой инженерной школы «Интеллектуальные системы терапии» Научно-технологического парка биомедицины на 2022–2030 гг. Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), регистрационный номер научно-исследовательской работы 20221230-5.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (ЛЭК) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (выписка из протокола заседания ЛЭК № 23-22 от 17.11.22).

© Царева Н.А. и соавт., 2024

Для цитирования: Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Ярошецкий А.И., Нуралиева Г.С., Куркиева Ф.Т., Шмидт А.Е., Суворова О.А., Горошков А.В., Атаман К.С., Авдеев И.С., Мержоева З.М., Трушенко Н.В., Авдеев С.Н. Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией: pilotное исследование. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 417–426. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-417-426

Efficacy and safety of high doses of inhaled nitric oxide in patients with community-acquired pneumonia: a pilot study

Natalya A. Tsareva^{1,2}✉, Galina V. Nekludova^{1,2}, Andrey I. Yaroshetskiy¹, Galia S. Nuralieva^{1,2}, Fatima T. Kurkiewa¹, Anna E. Shmidt¹, Olga A. Suvorova¹, Alexandr V. Goroshkov¹, Kirill S. Ataman¹, Ivan S. Avdeev¹, Zamira M. Merzhoeva^{1,2}, Natalya V. Trushenko^{1,2}, Sergey N. Avdeev^{1,2}

- ¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sehenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ² Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orehovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

For the first time, the effectiveness and safety of high doses of inhaled nitric oxide (iNO) in patients with community-acquired pneumonia (CAP) has been demonstrated. The aim of the study was to examine the effectiveness and safety of adding iNO to standard treatment for patients with CAP. **Methods.** A pilot, single-center, prospective, randomized, open-label clinical trial was conducted, which included patients ($n = 120$) hospitalized with CAP. Randomization was carried out using the blind envelope method. Patients in the main group ($n = 60$) received iNO through nasal cannulas using the Tianox iNO therapy device (AIT-NO-OI according to TU 32.50. 21-001-07623615-2017) in addition to the therapy according to the standard of care at the study center. Inhalations were carried out with high doses of NO, namely 200 ppm for 15 minutes 3 times a day, regardless of food intake. Patients in the control group ($n = 60$) received only the therapy recommended by the standard of care at the study center. Clinical and laboratory parameters were assessed and safety of the therapy was monitored during the study. **Results.** No significant differences were identified between the main group and the control group in demographic, clinical, laboratory and instrumental data at baseline. Patients receiving iNO as an adjunct to standard therapy had a more significant improvement in clinical symptoms starting from the 3rd day and better oxygenation parameters on the 7th day of therapy. There was a more significant decrease in the level of C-reactive protein on the 5th and 7th days of therapy and a more significant decrease in the level of leukocytes on the 5th day in the main group. The duration of hospitalization in the main group was significantly shorter than that in the control group. NO inhalation was not associated with any side effects and was well tolerated. **Conclusion.** The use of high doses of NO has a positive effect on the clinical status, markers of inflammation, reduces the length of hospitalization, and demonstrates good tolerability and safety in patients with CAP.

Key words: inhaled nitric oxide; community-acquired pneumonia; standard therapy for pneumonia; high doses of inhaled nitric oxide.

Conflict of interests. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. The study was carried out within the development program of the advanced engineering school "Intelligent Theranostics Systems" of the Scientific and Technological Park of Biomedicine for 2022 – 2030, of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sehenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), registration number of research work 20221230-5.

Ethical review. The study was approved by the Local Ethics Committee of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sehenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (extract from the minutes of the meeting of the LEC No.23-22 dated November 17, 22).

© Tsareva N.A. et al., 2024

For citation: Tsareva N.A., Nekludova G.V., Yaroshetskiy A.I., Nuralieva G.S., Kurkiewa F.T., Shmidt A.E., Suvorova O.A., Goroshkov A.V., Ataman K.S., Avdeev I.S., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Avdeev S.N. Efficacy and safety of high doses of inhaled nitric oxide in patients with community-acquired pneumonia: a pilot study. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 417–426 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-417-426

Применение оксида азота (NO) в ингаляционной форме (iNO) широко распространено в медицинской практике, а у пациентов с легочной гипертензией низкие дозы iNO уже давно зарекомендовали себя в качестве сосудорасширяющего агента [1]. В тоже время высокие дозы находят применение в терапии инфекционных заболеваний легких. В данном контексте антимикробная активность NO, вероятно, отражает действие производных молекул, а не самого NO. Цели терапии NO и связанных с ним активных форм азота многочисленны, в первую очередь это ДНК посредством перекрестного связывания, ингибирования ферментов репарации ДНК [2]. Еще одной целью NO можно считать РНК за счет нарушения репликации РНК путем ингибирования вирусной РНК. Значительную роль играет ингибирование митохондриальной функции возбудителя, в частности, за счет инактивации железосерных комплексов в цепи переноса электронов [3] и модификации белка. NO играет значительную роль в нарушении механизмов толерантности к антибактериальным препаратам, связанных со структурой биопленки [4]. NO опосредует рассеивание путем диффузии в биопленки и усиления регуляции бактериальных фосфодиэстераз, которые ингибируют или разрушают второй мессенджер и регулятор биопленки [4, 5]. Немаловажную роль играет противовирусная активность, т. к. многие вирусы,

инфицируя организм, повреждают эндотелий, при этом еще больше снижается уровень NO в сосудах [6–8]. По результатам многочисленных доклинических исследований *in vitro* показано, что источники NO и ингибиторы PDE5 могут снижать репликацию всех типов вирусов [9–11].

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности добавления высоких доз iNO к стандартному лечению пациентов с внебольничной пневмонией (ВП).

Материалы и методы

Проведено пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование с участием взрослых пациентов ($n = 120$; возраст – не моложе 18 лет), госпитализированных в пульмонологическое отделение 4-й Университетской клинической больницы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России) с ноября 2022 г. по декабрь 2023 г. с диагнозом ВП. Пациенты были рандоми-

зированы на 2 группы: 1-я ($n = 60$) – основная группа лечения, 2-я ($n = 60$) – группа сравнения.

Для включения в исследование потенциальный субъект исследования должен был соответствовать всем критериям включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписание субъектом исследования либо его законным представителем (в случае недееспособности субъекта) формы добровольного информированного согласия, подтверждающего понимание им хода исследования и его согласие на участие в нем;
- готовность выполнять все процедуры исследования и быть доступным на весь период исследования;
- госпитализированные пациенты с подтвержденным одним из лучевых методов исследования (рентгенография органов грудной клетки или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки) диагнозом ВП и наличием следующих клинических проявлений заболевания:
 - клинические проявления (температура тела $> 37,5^{\circ}\text{C}$ и наличие ≥ 1 следующих признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, насыщение кислородом периферических сосудов ($\text{SpO}_2 \leq 95\%$, фокус крепитации при аускультации легких);
 - лабораторные изменения (≥ 1 признака: лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, повышение уровня С-реактивного белка – СРБ);
 - стадия заболевания 4–5 по шкале оценки тяжести состояния пациента (*National Early Warning Score – NEWS*) на момент проведения скрининга (пациент не нуждается в реspirаторной поддержке или нуждается в кислородотерапии через назальный катетер или маску);
 - отрицательный тест на беременность на момент включения в исследование (у женщин).

Субъект исследования, соответствующий любому из нижеперечисленных критериев, исключался из исследования на любом из его этапов.

Критерии невключения:

- беременность или кормление грудью;
- уровень метгемоглобина $> 3\%$;
- хроническое использование донатора NO, такого как нитроглицерин, или препаратов, повышающих уровень метгемоглобина (лидокаин, прилокаин, бензокаин, нитропруссид, изосорбид или дапсон);
- пациенты с пневмонией тяжелого течения, при котором требуется неинвазивная или инвазивная искусственная вентиляция легких и / или экстракорпоральная мембранный оксигенация;
- тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов < 500 в 1 mm^3) при оценке за 24 ч до начала лечения;
- тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 30\,000$ в 1 mm^3) при оценке в течение 24 ч до начала лечения;
- гемоглобин $< 7\text{ g / dl}$ при оценке в течение 24 ч до рандомизации;
- наличие тромбоза или тромбоэмболических явлений (ТЭЯ), или ТЭЯ в анамнезе (нарушения мозгового кровообращения, транзиторная ишеми-

ческая атака, инфаркт миокарда, легочная тромбоэмболия и тромбоз глубоких вен) в течение предыдущих 3 мес., или пациенты с особым риском ТЭЯ (например, тромбофилия, постоянная иммобилизация или стойкий паралич нижних конечностей в анамнезе);

- пациент на диализе или с тяжелыми нарушениями функции почек, при которых расчетная скорость клубочковой фильтрации составляет $< 30\text{ ml / мин / }1,73\text{ m}^2$ при оценке в пределах 24 ч до начала лечения;
- наличие тяжелых заболеваний легких, которые оказывают влияние на терапию ВП (тяжелое интерстициальное заболевание легких, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз, активный туберкулез, хронический инфицированный бронхэктомия или активный рак легкого);
- наличие тяжелой, прогрессирующей или неконтролируемой формы сердечной недостаточности (IV функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации сердца (*New York Heart Association – NYHA*));
- тяжелая форма почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации $< 30\text{ ml / мин / }1,73\text{ m}^2$);
- тяжелая печеночная недостаточность (уровень аланинаминотрансферазы / аспартатаминотрансферазы > 5 норм);
- тяжелая анемия (уровень гемоглобина $< 30\text{ g / l}$);
- наличие установленных ранее цирроза печени, тяжелых нарушений функции печени (класс C по Чайлд–Пью (≥ 9 баллов)) или гепатоцеллюлярной карциномы;
- лечение злокачественных опухолей грудной клетки, головы, шеи или злокачественных новообразований системы крови за последние 12 мес.;
- инфицирование вирусом иммунодефицита человека;
- ожирение (индекс массы тела $\geq 40\text{ kg / m}^2$), масса тела $> 123\text{ kg}$ или анорексия (индекс массы тела $< 16\text{ kg / m}^2$);
- тяжелый неконтролируемый сахарный диабет;
- тяжелое нарушение электролитного баланса (гиперкалиемия $> 5,0\text{ ммоль / л}$, гипонатриемия $< 120\text{ ммоль / л}$);
- проведение иммуносупрессивной терапии (например, реципиент трансплантата, пациент с аутоиммунным заболеванием);
- участие в другом клиническом исследовании, предполагающем вмешательство в течение 30 дней до начала или во время исследования, либо предыдущее участие в данном клиническом исследовании;
- субъект исследования является сотрудником или близким родственником сотрудника исследовательской команды.

Рандомизация осуществлялась методом «слепых» конвертов. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (1975) и получило одобрение Локального этического комитета (ЛЭК) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.

И.М.Сеченова» Минздрава России (выписка из протокола заседания ЛЭК от 17.11.22 № 23-22).

У всех пациентов были проанализированы демографические данные, клинические признаки и симптомы, показатели насыщения крови кислородом, результаты биохимического и общеклинического анализа крови, коагулограммы, результаты мультиспиральной компьютерной томографии легких.

Пациентам основной группы ($n = 60$) в качестве дополнения к терапии, получаемой в рамках регламентированного стандарта оказания медицинской помощи в исследовательском центре, добавлен iNO через носовые канюли при помощи аппарата для терапии iNO «Тианокс» (АИТ-NO-OI по ТУ 32.50.21-001-07623615-2017). Ингаляции проводились высокими дозами NO – 200 ppm (частиц на миллион) в течение 15 мин 3 раза в сутки независимо от приема пищи.

Пациенты группы сравнения ($n = 60$) получали терапию исключительно в рамках регламентированного стандарта оказания медицинской помощи в исследовательском центре.

На протяжении 5 визитов (1, 3, 5, 7 и 14-й дни госпитализации) в динамике оценивались показатели частоты дыхания, SpO_2 (%), NEWS-2 (баллы) [12], содержание в крови лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, уровень СРБ в сыворотке крови. У пациентов основной группы (1-я) и группы контроля (2-я) проводилось сравнение длительности госпитализации.

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета прикладных программ SPSS-26 для Windows (SPSS Inc., США). Переменные были исследованы на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка, при этом продемонстрировано, что распределение большинства параметров было отличным от нормального закона распределения, в связи с этим описание количественных данных представлено в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей Me (Q1; Q3). Описание частот номинальных признаков в исследуемой выборке представлено в виде абсолютных и относительных частот (n (%)).

Достоверность различий двух выборок по количественному признаку определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни. Сравнение по качественным признакам проводилось с помощью теста χ^2 или Fisher's exact test (при ожидаемых частотах < 5). Сравнение двух связанных выборок по количественному признаку проводилось с помощью критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные демографические, клинические и лабораторные показатели пациентов представлены в таблице.

При сравнении данных пациентов основной и контрольной групп исходно достоверные различия по демографическим, клиническим, лабораторным и инструментальным данным не выявлены (см. таблицу).

Средний возраст пациентов основной и контрольной групп составил 63,5 (49,3–73,5) и 60,0 (47,3–74,0) года ($p = 0,410$) соответственно.

Распределение мужчин и женщин в обеих группах было примерно равным (1-я группа – 43,3 %, 2-я – 50,0 % мужчин; $p = 0,582$).

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов обеих групп преобладали артериальная гипертензия (53,3 и 51,7 %; $p = 1,000$) и хронические заболевания легких (61,7 и 53,3 %; $p = 0,460$).

Исходно у пациентов обеих групп отмечались снижение SpO_2 (94 (90–95) и 93 (91–95) % ($p = 0,634$), увеличение частоты дыхательных движений (ЧДД) – 22 (20–24) и 22 (21–24) в минуту ($p = 0,810$), частота сердечных сокращений (88,0 (80,3–98,0) и 88,5 (80,5–98,9) в минуту ($p = 0,581$) и оценка по шкале NEWS-2 (5,0 (4,0–8,5) и 5,0 (4,0–7,0) баллов ($p = 0,604$), повышение уровня СРБ (131,2 (62,5–229,8) и 112,0 (59,0–195,0) мг / л ($p = 0,459$), лейкоцитов (9,2 (7,0–12,4) и 10,2 (6,2–15,1) 10^9 / л ($p = 0,698$) и D-димера (1,49 (0,30–2,28) и 1,46 (0,75–3,56) мкг / мл ($p = 0,348$) соответственно.

В ходе исследования проведено сравнение основных клинических (ЧДД, SpO_2 , NEWS-2) и лабораторных (лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, СРБ) показателей в динамике на 3, 5, 7 и 14-й дни наблюдения. Выявлено, что в основной группе статистически достоверное снижение ЧДД отмечалось на 5-й день (21 (20–24) в минуту) с его дальнейшим снижением, в то время как в группе сравнения аналогичная динамика регистрировалась лишь на 14-й день наблюдения (20,0 (18,0–20,0) в минуту), статистически значимые отличия ЧДД между основной и группой сравнения отмечались на 7-й день наблюдения (рис. 1).

В обеих группах на фоне проводимой терапии наблюдалось повышение SpO_2 . Так, на 14-й день наблюдения SpO_2 в основной группе составило 95,0 (94,0–96,0) %, в группе сравнения – 95,0 (94–96,3) %. Однако обращает на себя внимание то, что на 7-й день наблюдения в основной группе этот показатель был статистически значимо выше (95,0 (94,0–96,0) %) по сравнению с таковым у пациентов 2-й группы (94,0 (92,3–95,0) %; $p < 0,001$).

Выраженность клинических проявлений болезни, оцениваемая по шкале NEWS-2, снижалась у пациентов обеих групп, однако динамика этих изменений была более выражена в 1-й группе. Так, выраженность клинических проявлений болезни в 1-й группе статистически значимо снижалась, начиная с 3-го дня наблюдения (1-й день: 5,0 (4,0–8,5) балла vs 3-й день: 4 (3,0–8,0) балла ($p = 0,001$)), в то время как в группе сравнения – с 7-го дня наблюдения (5-й день: 4,5 (4,0–7,3) балла vs 7-й день: 4 (3,0–6,0) балла ($p < 0,001$)) (рис. 2).

Кроме того, на фоне проводимой терапии в обеих группах наблюдалось снижение острофазовых маркеров воспаления. Так, отмечалась значительная положительная динамика уровня СРБ: на 14-й день наблюдения в основной группе величина этого показателя составила 12,5 (6,4–19,0) мг / л, а в группе сравнения – 14,0 (6,0–26,0) мг / л ($p = 0,822$), при этом исходно уро-

Таблица
Исходная характеристика пациентов сравниваемых групп
Table
Baseline characteristics of patients in the study groups

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	p
Возраст, годы	63,5 (49,3–73,5)	60,0 (47,3–74,0)	0,410
Пациенты мужского пола, n (%)	26 (43,3)	30 (50,0)	0,583
Курение, n (%)	27 (45,0)	22 (36,7)	0,458
Индекс массы тела, кг / м ²	25,5 (22,3–29,1)	25,4 (22,1–29,4)	0,918
ЧСС в минуту	88,0 (80,3–98,0)	88,5 (80,5–98,8)	0,581
ЧДД в минуту	22,0 (20,0–24,0)	22,0 (21,0–24,0)	0,810
Артериальное давление, мм рт. ст.:			
• систолическое	121,0 (120,0–130,0)	120,0 (110,5–127,8)	0,072
• диастолическое	79,0 (70,0–80,0)	78,0 (70,0–80,0)	0,466
SpO ₂ , %	94,0 (90,0–95,0)	93,0 (91,0–95,0)	0,634
NEWS-2, баллы	5,0 (4,0–8,5)	5,0 (4,0–7,0)	0,604
Лихорадка, n (%)	16 (26,7)	27 (45,0)	0,056
ХСН, n (%)	9 (15,0)	15 (25,0)	0,254
АГ, n (%)	32 (53,3)	31 (51,7)	1,000
ХБП, n (%)	3 (5,0)	10 (16,7)	0,075
ХЗЛ, n (%)	37 (61,7)	32 (53,3)	0,460
Ожирение, n (%)	16 (26,7)	12 (20,0)	0,518
Заболевания соединительной ткани, n (%)	1 (1,7)	2 (3,3)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	12 (20,0)	12 (20,0)	1,000
Онкологические заболевания, n (%)	6 (10,0)	9 (15,0)	0,582
Заболевания печени, n (%)	5 (8,3)	14 (23,3)	0,043
Неврологические заболевания, n (%)	6 (10,0)	8 (13,3)	0,777
Гематологические заболевания, n (%)	12 (20,0)	14 (23,3)	0,825
Деменция, n (%)	2 (3,3)	5 (8,3)	0,439
Гемоглобин, г / л	136,0 (121,5–143,0)	126,0 (117–139,8)	0,081
Тромбоциты, 10 ⁹ / л	245,0 (178,5–303,0)	227,0 (160,8–299,5)	0,583
Лейкоциты, 10 ⁹ / л	9,2 (7,0–12,4)	10,2 (6,2–15,1)	0,698
Лимфоциты, 10 ⁹ / л	1,7 (1,1–2,3)	1,7 (1,1–2,2)	0,902
Нейтрофилы, 10 ⁹ / л	6,3 (4,3–9,0)	5,2 (3,8–8,9)	0,158
АЛТ, ед. / л	21,3 (16,0–28,6)	21,0 (13,9–38,4)	0,988
АСТ, ед. / л	24,0 (18,1–31,3)	23,1 (17,0–38,0)	0,902
Глюкоза, ммоль / л	6,3 (5,3–8,4)	5,9 (5,2–7,3)	0,216
Мочевина, ммоль / л	5,5 (4,4–7,5)	5,7 (4,1–8,1)	0,978
Креатинин, мкмоль / л	89,9 (74,6–104,8)	81,5 (68,1–100,2)	0,119
СРБ, мг / л	131,2 (62,5–229,8)	112,0 (59,0–195,0)	0,459
D-димер, мкг / мл	1,49 (0,30–2,28)	1,46 (0,75–3,56)	0,348

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – насыщение кислородом крови периферических сосудов; NEWS-2 (*National Early Warning Score*) – шкала оценки тяжести состояния пациента; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; ХЗЛ – хронические заболевания легких; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок.

вень СРБ был выше у пациентов основной группы. Следует отметить, что положительная динамика этого показателя была более выражена в 1-й (основной) группе. Так, на 5-й и 7-й дни наблюдения выявлены статистически значимо меньшие значения СРБ в основной группе (5-й день: у пациентов основной группы – 75,1 (56,3–80,0) мг / л vs 89,2 (78,0–100,2) мг / л –

у пациентов группы сравнения ($p = 0,038$); 7-й день: у пациентов основной группы – 39,3 (30,4–70,8) мг / л vs 50,0 (40,0–78,0) мг / л – у пациентов группы сравнения ($p = 0,043$) (рис. 3).

Помимо уровня СРБ, на фоне проводимой терапии у пациентов обеих групп отмечено снижение количества лейкоцитов в крови, однако на 5-й день лечения

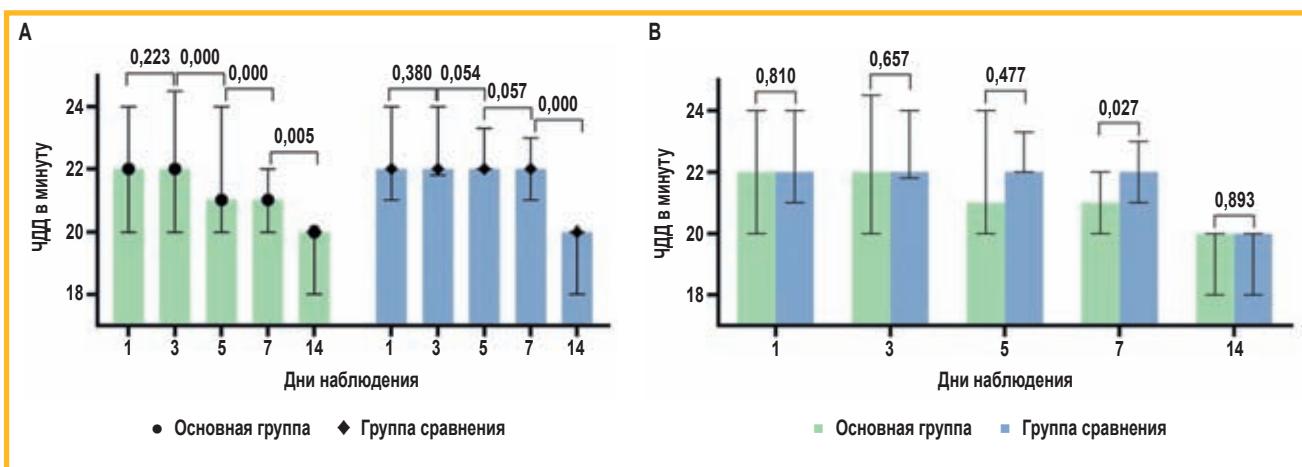


Рис. 1. Динамика частоты дыхания у пациентов группы терапии ингаляционным оксидом азота и группы сравнения: А – критерий Уилкоксона; В – критерий Манна–Уитни.
Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений.

Figure 1. Changes in the respiratory rate in the inhaled nitric oxide therapy group and the control group: A – Wilcoxon test; B – Mann – Whitney test

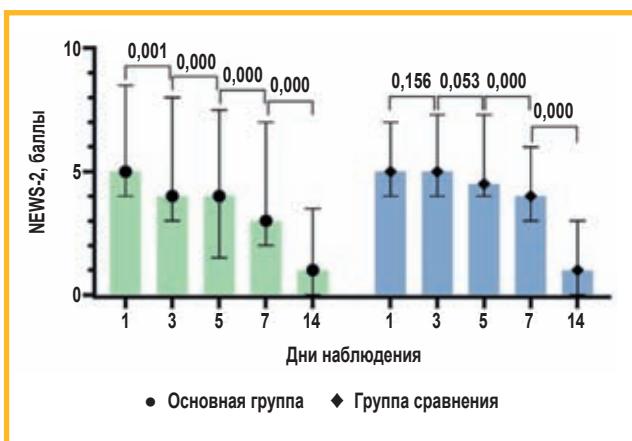


Рис. 2. Динамика тяжести состояния пациентов по шкале NEWS-2 (критерий Уилкоксона)
Примечание: NEWS-2 (National Early Warning Score) – шкала оценки тяжести состояния пациента

Figure 2. Changes in the severity of the patients' condition according to the NEWS-2 scale (Wilcoxon test)

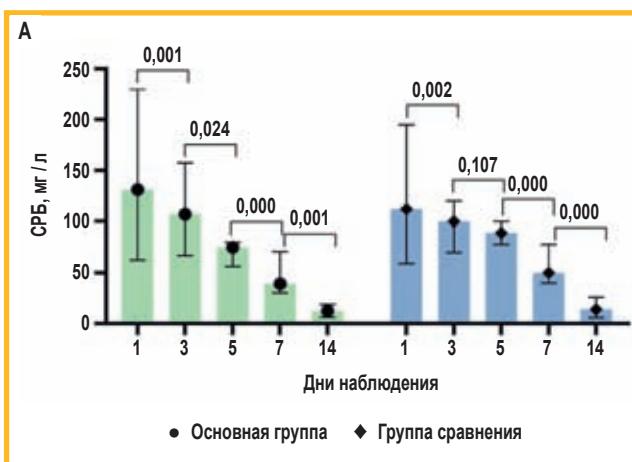


Рис. 3. Динамика показателя С-реактивного белка у пациентов группы терапии ингаляционным оксидом азота и группы сравнения: А – критерий Уилкоксона; В – критерий Манна–Уитни.
Примечание: СРБ – С-реактивный белок.

Figure 3. Changes in C-reactive protein levels in the inhaled nitric oxide therapy group and the control group: A – Wilcoxon test; B – Mann – Whitney test

в группе сравнения этот показатель был статистически значимо выше такового у пациентов основной группы ($8,5 (6,6–11,8) \text{ } 10^9 / \text{ л}$ vs $6,9 (4,9–9,4) \text{ } 10^9 / \text{ л}$ ($p = 0,043$) соответственно).

Длительность госпитализации у пациентов основной группы была значимо меньше таковой в группе сравнения: $10,0 (8,0–14,0)$ дней vs $16,5 (14,0–21,0)$ дня ($p < 0,001$) соответственно (рис. 4).

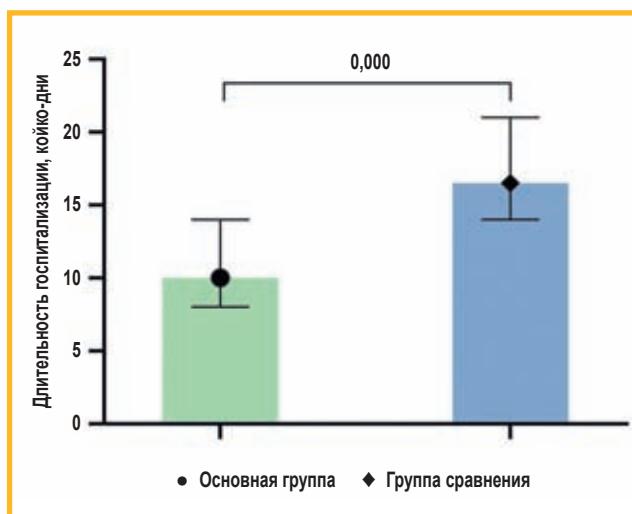


Рис. 4. Продолжительность госпитализации, койко-дни (критерий Манна–Уитни)

Figure 4. Duration of hospitalization, bed days (Mann – Whitney test)

Побочных эффектов на фоне ингаляций NO не зарегистрировано, отмечена хорошая переносимость терапии. Кроме того, пациенты основной группы реже предъявляли жалобы на усталость при выписке (68,3 % vs 91,7 %; $p = 0,002$). Также на протяжении всего исследования проводился мониторинг уровня метгемоглобина, который ни у одного пациента не превышал нормальных значений (0,5–1 %).

Обсуждение

По данным настоящего исследования впервые оценена клиническая эффективность применения iNO (II) в дополнение к стандартной терапии у пациентов с ВП. Результаты исследования можно суммировать следующим образом:

- на фоне применения iNO отмечено улучшение общеклинических показателей на 5-й и 7-й дни терапии (снижение частоты дыхания и увеличение SpO_2), которое хорошо отразилось в снижении оценки по шкале NEWS-2 и значимо меньшей частоте усталости в день выписки;
- на фоне применения iNO на 5-й и 7-й дни от начала терапии отмечены более низкие показатели активности воспаления (лейкоциты и СРБ) в сочетании с более сохранным пулом лимфоцитов;
- достигение улучшения данных показателей привело к снижению длительности госпитализации в группе пациентов, у которых дополнительно применялся iNO (II).

NO (II) – важная молекула в организме человека, которая образуется во всех клетках различными типами NO-синтаз (NOS):

- эндотелиальной (eNOS, NOS-3);
- нейронной (nNOS, NOS-1);
- индуцибелльной (iNOS, NOS-2) [13].

NO стимулирует рецептор внутри клеток, который превращает гуанилтрифосфат в циклический гуанилмонофосфат (цГМФ). Эффекты цГМФ осуществляются через стимуляцию цГМФ-зависимых протеин-

киназ, ионных каналов, а также через воздействие на фосфодиэстеразы.

Немного различны эффекты низких и высоких концентраций NO. Физиологический (эндогенный) NO, синтезируемый eNOS и nNOS в малых дозах, воздействует посредством описанного механизма через цГМФ. Концентрации NO в результате его синтеза iNOS в десятки раз выше по сравнению с таковыми eNOS / nNOS. Концентрации NO в результате его ингаляционного введения ближе к тем, которые создает iNOS. Такие высокие дозы NO, по сути, являются токсичными. Тем не менее именно эти дозы обеспечивают антимикробные эффекты NO, вероятно, за счет производных молекул, а не самого NO [14]. Такими производными молекулами являются пероксинитрит (OONO^-), который усиливает «респираторный взрыв» нейтрофилов [15], двуокись (NO_2), трехокись (N_2O_3) и четырехокись (N_2O_4) азота, S-нитрозотиолы (RSNO, например, S-нитрозоглутатион), которые вступают в реакцию с сульфидильными группами белков бактерий [16].

Антимикробный эффект NO зависит от биохимических особенностей метаболизма бактерий. Например, стафилококки имеют дефицит тиолов (такого как глутатион), что делает их уязвимыми при применении NO, а бактерии без дефицита глутатиона (тиолов) обладают резистентностью к NO. Мишенями NO и его производных являются дезоксирибонуклеиновая слюта (ДНК) за счет дезаминирования аденина, цитозина, гуанина [16], перекрестного связывания и ингибирования процессов репарации ДНК; ингибирования рибонуклеотидредуктазы [17], митохондрии за счет инактивации железо-серных комплексов в цепи переноса электронов [18], белки возбудителя с остатками цистеина, метионина, фенилаланина, триптофана и тирозина, что может снижать активность вирусных протеаз [19], глутамин бактерий и его метаболизм [20], сульфидильные группы бактериальной клетки [21], метаболические пути цинка бактериальных клеток [22].

NO (II) традиционно применялся в виде ингаляций в концентрации 10–80 ppm для селективной вазодилатации легочных сосудов в зоне вентилируемых альвеол, что приводит к снижению вентиляционно-перфузионного несоответствия и повышению оксигенации артериальной крови. Однако недавно продемонстрирована антимикробная активность NO в дозе 160–200 ppm в отношении бактерий и вирусов, таких как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1) [23–25]. Также отмечен эффект снижения количества и качества биопленок у пациентов с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*, муковисцидозом при применении невысоких дозировок NO (10 ppm), что является важным эффектом в терапии инфекций, которые способны к формированию биопленок, внутри которых бактерии становятся недоступными для воздействия антимикробных препаратов [26].

В нескольких исследованиях продемонстрирован антимикробный эффект высоких доз NO (160 ppm) как в эксперименте [23], так и у пациентов с муко-

висцидозом, дыхательные пути которых колонизированы т. н. «проблемными» возбудителями – *P. aeruginosa* [27], *Mycobacterium abscessus* [28] и *Burkholderia multivorans* [25]. В настоящее время продолжается клиническое исследование II фазы по оценке безопасности и эффективности высоких доз iNO у взрослых с муковисцидозом и хронической колонизацией дыхательных путей *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Stenotrophomonas maltophilia* [29].

Приведенные выше работы в основном фокусировались на возможности применения высоких доз iNO для терапии инфекций и изучения механизмов, профиля безопасности и ограниченной оценкой эффективности. Результаты данного исследования направлены не столько на антимикробный эффект или механизмы, сколько на клиническую значимость и маркеры воспаления, впервые продемонстрировав эффективность и безопасность iNO (II) при его добавлении к стандартной терапии ВП.

Ограничениями исследования являются его моноцентровый характер, открытый характер дизайна (ввиду применения прибора), высокая распространенность хронических болезней респираторной системы среди обследуемых. Необходимо продолжение исследований по данному вопросу в формате мультицентровых, возможно, с применением заслепленных методик терапии.

Заключение

На основании полученных данных достоверно показано, что при добавлении iNO, применяемого при помощи аппарата «Тианокс», к стандартному лечению госпитализированных пациентов с ВП, наблюдаются выраженный положительный эффект на клинический статус и маркеры воспаления. Продемонстрированы также сокращение длительности госпитализации пациентов с ВП, хорошие переносимость и безопасность. Полученные выводы позволяют предположить, что данный вид терапии может с успехом широко использоваться в клинической практике.

Литература / References

1. Mónica F.Z., Bian K., Murad F. The endothelium-dependent nitric oxide-cGMP pathway. *Adv. Pharmacol.* 2016; 77: 1–27. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.05.001.
2. Fujikura Y., Kudlackova P., Vokurka M. et al. The effect of nitric oxide on vaccinia virus-encoded ribonucleotide reductase. *Nitric Oxide*. 2009; 20 (2): 114–121. DOI: 10.1016/j.niox.2008.09.002.
3. Granger D.L., Lehninger A.L. Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cells. *J. Cell Biol.* 1982; 95 (2, Pt 1): 527–535. DOI: 10.1083/jcb.95.2.527.
4. Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L. et al. Low-dose nitric oxide as targeted anti-biofilm adjunctive therapy to treat chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Mol. Ther.* 2017; 25 (9): 2104–2116. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.021.
5. Barraud N., Schleheck D., Klebensberger J. et al. Nitric oxide signaling in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms mediates phosphodiesterase activity, decreased cyclic di-GMP levels, and enhanced dispersal. *J. Bacteriol.* 2009; 191 (23): 7333–7342. DOI: 10.1128/JB.00975-09.
6. Keller T.T., Mairuhu A.T., de Kruif M.D. et al. Infections and endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2003; 60 (1): 40–48. DOI: 10.1016/s0008-6363(03)00354-7.
7. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
8. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39 (9): 2529–2543. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1.
9. Goldbart A., Lavie M., Lubetzky R. et al. Inhaled nitric oxide for the treatment of acute bronchiolitis: a multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate dose response. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (2): 236–244. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-348OC.
10. Kono Y., Shibata H., Adachi K., Tanaka K. Lactate-dependent killing of *Escherichia coli* by nitrite plus hydrogen peroxide: a possible role of nitrogen dioxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1994; 311 (1): 153–159. DOI: 10.1006/abbi.1994.1220.
11. De Groote M.A., Granger D., Xu Y. et al. Genetic and redox determinants of nitric oxide cytotoxicity in a *Salmonella typhimurium* model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (14): 6399–6403. DOI: 10.1073/pnas.92.14.6399.
12. Pimentel M.A.F., Redfern O.C., Gerry S. et al. A comparison of the ability of the National Early Warning Score and the National Early Warning Score 2 to identify patients at risk of in-hospital mortality: a multi-centre database study. *Resuscitation.* 2019; 134: 147–156. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.09.026.
13. Schmidt H.H., Pollock J.S., Nakane M. et al. Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating-factor synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991; 88 (2): 365–369. DOI: 10.1073/pnas.88.2.365.
14. Bath P.M., Coleman C.M., Gordon A.L. et al. Nitric oxide for the prevention and treatment of viral, bacterial, protozoal and fungal infections. *F1000Res.* 2021; 10: 536. DOI: 10.12688/f1000research.51270.2.
15. Kono Y., Shibata H., Adachi K., Tanaka K. Lactate-dependent killing of *Escherichia coli* by nitrite plus hydrogen peroxide: a possible role of nitrogen dioxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1994; 311 (1): 153–159. DOI: 10.1006/abbi.1994.1220.
16. Wink D.A., Kasprzak K.S., Maragos C.M. et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science.* 1991; 254 (5034): 1001–1003. DOI: 10.1126/science.1948068.
17. Fujikura Y., Kudlackova P., Vokurka M. et al. The effect of nitric oxide on vaccinia virus-encoded ribonucleotide reductase. *Nitric Oxide*. 2009; 20 (2): 114–121. DOI: 10.1016/j.niox.2008.09.002.
18. Granger D.L., Lehninger A.L. Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cells. *J. Cell Biol.* 1982; 95 (2, Pt 1): 527–535. DOI: 10.1083/jcb.95.2.527.
19. Saura M., Zaragoza C., McMillan A. et al. An antiviral mechanism of nitric oxide: inhibition of a viral protease. *Immunity.* 1999; 10 (1): 21–28. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80003-5.
20. Mokry R.L., Schumacher M.L., Hogg N., Terhune S.S. Nitric oxide circumvents virus-mediated metabolic regulation during human cytomegalovirus infection. *mBio.* 2020; 11 (6): e02630-20. DOI: 10.1128/mBio.02630-20.
21. O'Leary V., Solberg M. Effect of sodium nitrite inhibition on intracellular thiol groups and on the activity of certain glycolytic enzymes in *Clostridium perfringens*. *Appl. Environ. Microbiol.* 1976; 31 (2): 208–212. DOI: 10.1128/aem.31.2.208-212.1976.
22. Frawley E.R., Karlinsky J.E., Singhal A. et al. Nitric oxide disrupts zinc homeostasis in *Salmonella enterica* serovar *typhimurium*. *mBio.* 2018; 9 (4): e01040–18. DOI: 10.1128/mBio.01040-18.
23. Keyaerts E., Vijgen L., Chen L. et al. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int. J. Infect. Dis.* 2004; 8 (4): 223–226. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.04.012.
24. Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M. et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 817–820. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.008.
25. Bartley B.L., Gardner K.J., Spina S. et al. High-dose inhaled nitric oxide as adjunct therapy in cystic fibrosis targeting *Burkholderia multivorans*. *Case Rep. Pediatr.* 2020; 2020: 1536714. DOI: 10.1155/2020/1536714.
26. Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L. et al. Low-dose nitric oxide as targeted anti-biofilm adjunctive therapy to treat chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Mol. Ther.* 2017; 25 (9): 2104–2116. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.021.

27. Deppisch C., Herrmann G., Graepler-Mainka U. et al. Gaseous nitric oxide to treat antibiotic resistant bacterial and fungal lung infections in patients with cystic fibrosis: a phase I clinical study. *Infection*. 2016; 44 (4): 513–520. DOI: 10.1007/s15010-016-0879-x.
28. 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.
29. Efficacy and safety of Inhaled nitric oxide (NO) in cystic fibrosis (CF) patientshttps://clinicaltrials.gov. 2021; NCT02498535. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02498535>

Поступила: 26.04.24

Принята к печати: 27.05.24

Received: April 26, 2024

Accepted for publication: May, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Царева Наталья Анатольевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая лабораторией интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Natalya A. Tsareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of the Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Galina V. Nekludova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Ярошецкий Андрей Игоревич – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: dr.intensivist@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>)

Andrey I. Yaroshetskiy, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: dr.intensivist@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>)

Нуралieva Галия Сериковна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 843-55-96; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Galiya S. Nuralieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Intensive Care

and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 843-55-96; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Куркиева Фатима Тамерлановна – ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: Kurkiewafatima-1999@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7616-1239>)

Fatima T. Kurkiewa, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: Kurkiewafatima-1999@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7616-1239>)

Шмидт Анна Евгеньевна – ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: a_e_schmidt@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>)

Anna E. Shmidt, assistant of the department of Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: a_e_schmidt@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>)

Суворова Ольга Александровна – ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: Olga.a.suvorova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

Olga A. Suvorova, Assistant, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: Olga.a.suvorova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

Горошков Александр Валерьевич – ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: Etozhalex@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2444-6523>)

Alexandr V. Goroshkov, Resident, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: Etozhalex@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2444-6523>)

Атаман Кирилл Сергеевич – ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: kiataman@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>)

Kirill S. Ataman, Assistant, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: kiataman@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>)

Авдеев Иван Сергеевич – студент V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

Ivan S. Avdeev, 5th year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

Мержоева Замира Магомедовна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Zamira M. Merzhoeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Трушеник Наталья Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здра-

воохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of Clinical Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Царева Н.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста

Неклюдова Г.В. – статистическая обработка, написание и редактирование текста

Ярошечкин А.И. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста

Нуралиева Г.С. – написание и редактирование текста

Куркиева Ф.Т., Шмидт А.Е., Суворова О.А., Трушеник Н.В. – сбор и обработка материала, написание текста

Горошков А.В., Атаман К.С., Авдеев И.С., Мержоева З.М. – сбор и обработка материала

Авдеев С.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста

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

Tsareva N.A. – the concept and design of the study; collection and processing of the material; writing the text; editing the text

Nekludova G.V. – statistical processing; writing the text; editing the text

Yaroshetskiy A.I. – the concept and design of the study; writing the text; editing the text

Nuraliyeva G.S. – writing the text; editing the text

Kurkjeva F.T., Shmidt A.E., Suvorova O.A., Trushenko N.V. – collecting and processing the material; writing the text

Goroshkov A.V., Ataman K.S., Avdeev I.S., Merzhoeva Z.M. – collection and processing of the material

Avdeev S.N. – the concept and design of the study; collection and processing of the material; writing the text; editing the text

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.



Бремя тяжелых обострений, их связь с клиническими исходами и использованием ресурсов здравоохранения в российской популяции пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субанализ российской популяции международного исследования EXACOS International

С.Н.Авеев^{1,2}, И.В.Лещенко^{3–5}, Г.Л.Игнатова⁶, В.Н.Антонов⁶, Н.Э.Костица⁷, Е.Ю.Кочегарова⁸, А.И.Аристов⁹, Н.В.Трушенико^{1,2}✉, С.Ю.Чикина¹, Г.С.Нуралиева^{1,2}, Н.В.Попова¹⁰, Д.А.Свиридо¹¹, С.В.Скальский¹², Д.А.Тиханов¹³, Э.Л.Тихонович¹⁴

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

⁴ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партизанского, 5

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64

⁷ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, 151

⁸ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»: 675004, Россия, Благовещенск, ул. Калинина, 22

⁹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»: 660037, Россия, Красноярск, Коломенская ул., 26, корп. 1

¹⁰ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница РЖД-Медицина города Новосибирск» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги»: 630003, Россия, Новосибирск, Владимировский спуск, 2А

¹¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Больница № 26»: 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2

¹² Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница “РЖД-медицина” города Омск» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги»: 644020, Россия, Омск, ул. Карбышева, 41

¹³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Покровская больница»: 199106, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, 85

¹⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова»: 185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

Резюме

По данным литературы, риск смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) увеличивается по мере роста как частоты, так и тяжести обострений заболевания. Однако клиническое бремя и использование ресурсов системы здравоохранения, связанные с тяжелыми обострениями ХОБЛ, в российской популяции пациентов изучены недостаточно. Целью исследования явилась оценка клинического бремени тяжелых обострений ХОБЛ в Российской Федерации путем изучения связи между частотой тяжелых обострений ХОБЛ, клиническими исходами и использованием ресурсов системы здравоохранения среди российских пациентов. Материалы и методы. Проведено международное обсервационное одномоментное исследование EXACOS *International* по изучению обострений и их исходов с регистрацией ретроспективных данных, полученных из медицинской документации за 5 лет наблюдения. В исследование включена широкая популяция пациентов с ХОБЛ ($n = 326$: 87,1 % – мужского пола; средний возраст – 64,8 года), наблюдавшихся пульмонологами.

В рамках исследования оценивались частота тяжелых обострений, при которых потребовалась госпитализация (с переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии или без такового) или поступление в отделение неотложной помощи в результате ухудшения симптомов ХОБЛ. **Результаты.** У большинства пациентов отмечена среднетяжелая (137 (42,0 %)) или тяжелая (135 (41,4 %)) степень тяжести ХОБЛ, а также сопутствующие заболевания (275 (84,4 %)), среди которых наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и сахарный диабет. За период наблюдения 120 (40,0 %), 158 (48,5) и 247 (75,8 %) пациентов получали курсы терапии пероральными, инъекционными глюкокортикоидами и антибактериальными препаратами соответственно. У 250 (76,7 %) пациентов отмечено по меньшей мере 1 тяжелое обострение ХОБЛ, а общее количество таких событий во всей популяции достигло 1 026 случаев, при этом у 102 (31,3 %) больных зарегистрировано > 3 тяжелых обострений. В динамике отмечалось увеличение ежегодного числа тяжелых обострений (со 128 до 294; $p < 0,0001$) и доли пациентов с тяжелыми обострениями (с 23,6 до 57,4 %). **Заключение.** Значительное клиническое бремя тяжелых обострений ХОБЛ в российской популяции пациентов с ХОБЛ свидетельствует о высокой потребности в дальнейшем изучении и модификации факторов, приводящих к развитию указанных событий и необходимости оптимизации терапии у отдельных пациентов для эффективной профилактики обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), обострение ХОБЛ, глюкокортикоиды, антибактериальные препараты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при информационной поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Этическая экспертиза. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципам Хельсинкской декларации. У всех участников до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Костина Н.Э., Кочегарова Е.Ю., Аристов А.И., Трушенико Н.В., Чикина С.Ю., Нуралиева Г.С., Попова Н.В., Свиридо Д.А., Скальский С.В., Тиханов Д.А., Тихонович Э.Л. Бремя тяжелых обострений, их связь с клиническими исходами и использованием ресурсов здравоохранения в российской популяции пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субанализ российской популяции международного исследования EXACOS International. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 427–440. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-427-440

The burden of severe exacerbations, their relationship to clinical outcomes and the use of health resources in the Russian population of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a subanalysis of the Russian population of EXACOS International Study

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Igor V. Leshchenko^{3–5}, Galina V. Ignatova⁶, Vladimir N. Antonov⁶, Natal'ya E. Kostina⁷, Eketarina U. Kochegarova⁸, Alexander I. Aristov⁹, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}✉, Svetlana Yu. Chikina¹, Galiya S. Nuralieva^{1,2}, Nadezhda V. Popova¹⁰, Dmitrii A. Svirido¹¹, Sergey V. Skal'skiy¹², Dmitry A. Tikhonov¹³, Ella L. Tikhonovich¹⁴

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orehovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

⁴ Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

⁵ Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

⁷ Budget Healthcare Institution of the Voronezh Region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”: Moskovsky Prospekt 151, Voronezh, 394066, Russia

⁸ Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration”: ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675004, Russia

⁹ Federal State Budgetary Institution “Federal Siberian Scientific and Clinical Center under Federal Medical and Biological Agency”: ul. Kolomenskaya 26, build. 1, Krasnoyarsk, 660037, Russia

¹⁰ Private Healthcare Institution “Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Novosibirsk City”, Open Joint Stock Company “Russian Railways”: Vladimirovskiy spusk 2A, Novosibirsk, 630003, Russia

¹¹ St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Hospital No.26”: ul. Kostyushko 2, Saint Petersburg, 196247, Russia¹² Private Healthcare Institution “Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Omsk City”, Open Joint Stock Company “Russian Railways”: ul. Karbysheva 41, Omsk, 644020, Russia¹³ St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Pokrovskaya Hospital”: Bolshoy Prospekt 85, Saint Petersburg, 199106, Russia¹⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “V.A.Baranov Republican Hospital”: ul. Pirogova 3, Petrozavodsk, 185019, Russia

Abstract

According to the literature, the risk of death in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) increases with both frequency and severity of the disease exacerbations. However, the clinical burden and healthcare resource utilization associated with severe COPD exacerbations in the Russian population have not been adequately studied. The aim of this study was to assess the clinical burden of severe COPD in Russia by examining the relationship between frequency of severe exacerbations, clinical outcomes, and healthcare utilization among the Russian patients. **Methods.** The EXACOS International Study on Exacerbations and Outcomes was an observational, cross-sectional study that collected retrospective data from medical records over a five-year period. The study population included a broad range of COPD patients monitored by pulmonologists. The purpose of the study was to assess the frequency of severe exacerbations that were defined as hospitalizations (with or without admission to an intensive care unit) or emergency department visits due to worsening of COPD symptoms. **Results.** A total of 326 patients with COPD were included (mean age: 64.8 years, 87.1% male). Most participants had moderate (137 (42.0%)) or severe COPD (135 (41.4%)), as well as comorbidities (275 (84.4%)). The most common comorbidities included hypertension, heart failure, and diabetes. During the study period, 120 (40.0%), 158 (48.5%), and 247 (75.8%) patients received courses of oral corticosteroids, injectable corticosteroids and antibiotics, respectively. 250 (76.7%) patients experienced at least one severe COPD exacerbation, with a total of 1,026 events; and 102 (31.3%) had more than 3 exacerbations. The annual number of exacerbations increased from 128 in 2019 to 294 in 2021 ($p < 0.0001$), and the proportion of patients with severe exacerbations also increased from 23.6% in 2009 to 54.7% in 2021. **Conclusion.** The high clinical burden of severe COPD exacerbations among the Russian population indicates a significant need for further research into factors leading to these events, modification of these factors and optimization of therapy to prevent the exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD exacerbation; corticosteroids; antibiotics.

Conflict of interests. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. The article was published with the information support of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC.

Ethical examination. The study complies with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Helsinki Declaration. All participants gave voluntary written informed consent before enrollment in the study.

© Avdeev S.N. et al., 2024

For citation: Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Ignatova G.V., Antonov V.N., Kostina N.E., Kochegarova E.U., Aristov A.I., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Nuralieva G.S., Popova N.V., Svirido D.A., Skal'skiy S.V., Tikhonov D.A., Tikhonovich E.L. The burden of severe exacerbations, their relationship to clinical outcomes and the use of health resources in the Russian population of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a subanalysis of the Russian population of EXACOS International Study. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 427–440 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-427-440

По данным Всемирной организации здравоохранения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2] и занимает 3-ю позицию среди наиболее частых причин смерти.

Обострение ХОБЛ – это усугубление симптомов ХОБЛ (одышка, кашель, увеличение объема и степени гнойности мокроты) сверх обычных суточных колебаний. Как минимум 1 обострение ХОБЛ в год испытывают 30–50 % пациентов с ХОБЛ [3, 4]. Клиническая значимость обострений ХОБЛ заключается в ускорении темпов снижения функции легких [5, 6], отрицательном влиянии на качество жизни пациентов [7], а также увеличении риска госпитализаций и смерти [8]. Указание на наличие обострений в анамнезе является наиболее серьезным фактором риска их развития в будущем [3, 9, 10]. В рамках естественного течения ХОБЛ обострения заболевания становятся все более частыми и тяжелыми по мере увеличения выраженности имеющихся патологических изменений. Таким образом, единственное обострение может запустить «порочный круг» прогрессирования ХОБЛ [3, 9].

По данным крупных ретроспективных исследований показано увеличение риска смерти по мере роста как частоты, так и тяжести обострений ХОБЛ. В частности, при изучении базы данных CPRD (Ве-

ликобритания) ($n = 99\,574$; средний период наблюдения – 4,9 года) отношение рисков (ОР) смерти у пациентов с ХОБЛ при 2 среднетяжелых обострениях составило 1,10 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,03–1,18), а при ≥ 5 эпизодах среднетяжелых обострений этот показатель составлял 1,57 (95%-ный ДИ – 1,45–1,70) в сравнении с пациентами, исходно не имевшими обострений в анамнезе. Тяжелые обострения были ассоциированы с еще более высоким риском смерти (ОР – 1,79; 95%-ный – 1,65–1,94) [9].

Предемонстрировано также, что тяжелые обострения ХОБЛ, т. е. обострения, при которых требовалось стационарное лечение, были связаны с высокими показателями летальности, а также экономическими расходами и использованием ресурсов системы здравоохранения [2, 11, 12]. По результатам когортного исследования *S.Suisse et al.* с участием пациентов ($n = 73\,106$), впервые госпитализированных по причине ХОБЛ, показано сокращение интервалов между тяжелыми обострениями и увеличение риска смерти по мере роста числа таких событий [13].

В единственном крупном эпидемиологическом отечественном поперечном исследовании (12 регионов Российской Федерации) распространность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, а в общей популяции – 15,3 %, однако в данной работе не изучались ни частота, ни клини-

ческие, ни экономические последствия обострений заболевания [14]. По данным других российских и зарубежных работ обострения разной тяжести объединялись в одну категорию [9, 15, 16], при этом интерпретация полученных результатов, безусловно, была затруднена. К тому же по данным недавнего медико-социологического исследования установлено, что значительная доля врачей-пульмонологов полагают, что фактические показатели заболеваемости (59,7 %), инвалидности (49,7 %) и смертности (39,2 %) от ХОБЛ в Российской Федерации выше официальных показателей статистической отчетности [17], но даже без учета этих данных экономический ущерб от ХОБЛ может составлять до 0,34 % внутреннего валового продукта страны [18]. Таким образом, клиническое бремя и использование ресурсов системы здравоохранения в популяции пациентов с ХОБЛ, связанные с тяжелыми обострениями заболевания, в Российской Федерации изучены недостаточно.

Целью настоящего исследования являлась количественная оценка бремени тяжелых обострений ХОБЛ в Российской Федерации путем изучения связи между частотой тяжелых обострений ХОБЛ, клиническими исходами и использованием ресурсов системы здравоохранения среди российских пациентов, включенных в международное исследование EXACOS *International*.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В 12 странах мира проведено международное обсервационное одномоментное исследование EXACOS (*EXACerbations and their OutcomeS*) *International* с регистрацией ретроспективных данных, полученных из медицинской документации по изучению обострений ХОБЛ и их исходов. В рамках исследования был предусмотрен 1 визит, при котором осуществлялось внесение данных в электронные индивидуальные регистрационные карты. Сбор проспективных данных не предусматривался. Период ретроспективного наблюдения составлял 5 лет до индексной даты (даты подписания информированного согласия). От Российской Федерации в исследовании принимали участие 11 исследовательских центров.

Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципам Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Исследуемая популяция

В исследование включены пациенты с ХОБЛ ($n = 326$: 87,1 % – мужского пола; средний возраст – 64,8 года), наблюдавшиеся пульмонологами 11 исследовательских центров Российской Федерации.

Критерии включения:

- возраст старше 40 лет;
- лечение у пульмонолога в связи с диагнозом ХОБЛ, установленным ≥ 5 лет назад;

- анамнез курения в прошлом (прекратившие курить не более чем за 15 лет до визита в рамках исследования) или в настоящее время;
- наличие данных о течении ХОБЛ, внесенных в (электронную) медицинскую документацию на протяжении как минимум 5 лет, включая результаты спирометрии, оценку выраженности одышки по модифицированной шкале одышки Британского совета по исследованиям в области медицины (*modified Medical Research Council dyspnea scale* – mMRC) и сведения о назначенных лекарственных препаратах;
- подписание письменной формы информированного согласия.

Критерии исключения:

- установленный диагноз: бронхэкстазы, саркоидоз, интерстициальные заболевания легких или идиопатический легочный фиброз.

Таким образом, было предусмотрено изучение максимально широкой популяции пациентов с ХОБЛ в реальной клинической практике.

Вмешательства и клинические исходы

Основным методом, применяемым в данном исследовании, являлась оценка частоты тяжелых обострений. Тяжелым считалось обострение, при котором потребовалась госпитализация с переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии или без такового или отделение неотложной помощи в результате прогрессирования симптомов ХОБЛ.

Регистрировались следующие контрольные точки:

- среднее число тяжелых обострений в год (0, 1, 2, 3 и > 3);
- ежегодная доля пациентов с тяжелыми обострениями;
- временной интервал между тяжелыми обострениями;
- изменение функции легких в динамике путем сравнения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), полученного при исходном измерении (дата проведения 1-й спирометрии) и при последующих измерениях с интервалом ≥ 6 мес. между ними (популяция ОФВ₁).

Также оценивалась частота сопутствующей патологии, включая заболевания сердечно-сосудистой системы. Число эозинофилов в периферической крови измерялось во время визита.

За весь период наблюдения оценивалось количество выписанных рецептов на пероральные глюкокортикоиды (ГКС), инъекционные системные ГКС и антибактериальные препараты. За 5 лет, предшествовавших включению в исследование, учитывалась также ингаляционная терапия ХОБЛ для контроля над симптомами и снижения риска обострений.

Статистические методы

Категориальные переменные описывались с использованием численных значений и доли пациентов в каждой категории. Непрерывные переменные

представлены описательно с указанием медианы (*Мe*) (диапазон) или среднего значения (стандартного отклонения – СО). Данные о количестве тяжелых обострений, доле пациентов, у которых регистрировались тяжелые обострения, и временных интервалах между тяжелыми обострениями были стратифицированы по взаимоисключающим категориям (пациенты, у которых регистрировались 0, 1, 2, 3 и > 3 тяжелых обострений в год).

Статистическая значимость среднего изменения ОФВ₁ от исходного уровня в дальнейшем анализировалась с использованием парного t-критерия. Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения SAS (версия 9.4 или выше) (SAS Institute Inc., США).

Результаты

Из российских пациентов с ХОБЛ (*n* = 330), подписавших информированное согласие, в исследование были включены 326 участников, соответствовавших критериям отбора. Основные демографические характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1.

Средний возраст больных составил 64,8 года; доля пациентов мужского пола в общей популяции –

Таблица 1
Основные демографические характеристики пациентов (*n* = 326)

Table 1

Main demographic characteristics of the patients (*n* = 326)

Характеристика	Число пациентов, <i>n</i> (%)
Средний возраст, годы (СО)	64,8 (9,21)
Мужской пол	284 (87,12)
Антropометрические данные:	
• средний рост, см (СО)	172,7 (7,65)
• средняя масса тела, кг (СО)	83,3 (15,48)
• средний индекс массы тела, кг / м ² (СО)	83,3 (15,48)
• нормальная масса тела	77 (23,62)
• ожирение	103 (31,60)
• избыточная масса тела	138 (42,33)
• дефицит массы тела	8 (2,45)
Данные о страховом покрытии:	
• полное	98 (30,06)
• отсутствует	147 (45,09)
• частичное	81 (24,85)
Данные об образовании:	
• среднее специальное	162 (46,69)
• среднее общее	35 (10,74)
• высшее	95 (29,14)
• нет данных	34 (10,43)
Данные о курении:	
• курил в прошлом	160 (49,08)
• курит в настоящее время	166 (50,92)

Примечание: СО – среднее отклонение.

87,1 %. У всех пациентов выявлялся анамнез курения: в прошлом курили 49,08 %, в настоящее время – 50,9 %. Примерно у 3 из 4 пациентов, включенных в исследование, регистрировались избыточная масса тела (42,3 %) или ожирение (31,6 %). Распределение пациентов по степени выраженности клинических симптомов согласно шкале mMRC отображено на рис. 1, при этом у 182 (55,8 %) больных выявлена одышка средней степени (mMRC-2).

Оценка эозинофилии крови проводилась у 301 (92,3 %) пациента. *Мe* уровня эозинофилов составила 83 кл. / мкл, у 135 (44,9 %) больных регистрировались показатели ≥100 кл. / мкл, у 32 (10,6 %) – ≥ 300 кл. / мкл. Сопутствующие заболевания выявлены у подавляющего большинства (84,36 %) пациентов (табл. 2). Наиболее часто отмечались такие коморбидные состояния, как артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и сахарный диабет – у 247 (89,8 %), 64 (23,3 %) и 59 (21,45 %) пациентов соответственно.

Распределение пациентов по степени нарушения бронхиальной проходимости представлено на рис. 2. У большинства участников выявлена среднетяжелая (137 (42,0 %)) или тяжелая (135 (41,4 %)) степень ХОБЛ.

Оценка спирометрических данных в динамике (промежуток ≥ 6 мес.) проводилась у 25 пациентов. *Мe* ОФВ₁ при исходном измерении составила 1,040 л,

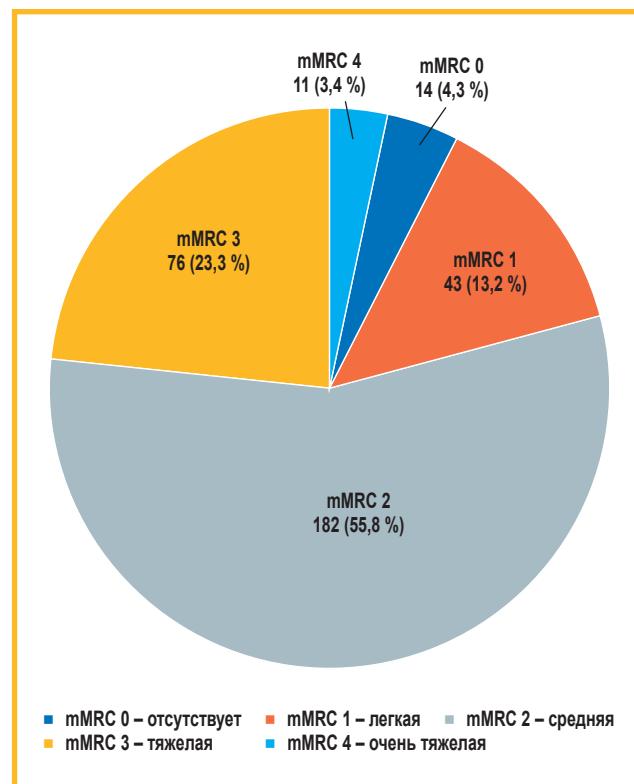


Рис. 1. Распределение пациентов по степени выраженности клинических симптомов (одышки) согласно шкале mMRC (*n* = 326)
Примечание: mMRC (modified Medical Research Council dyspnea questionnaire) – модифицированный опросник Британского медицинского совета.

Figure 1. Distribution of patients by severity of clinical symptoms (shortness of breath) according to the mMRC scale (*n* = 326)

Таблица 2
Распространенность сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов (n = 326)

Table 2
Prevalence of concomitant diseases and conditions (n = 326)

Сопутствующее заболевание / состояние	Число пациентов, n (%)
Любая сопутствующая патология	275 (84,36)
Перенесенный инфаркт миокарда	29 (10,55)
Застойная сердечная недостаточность	64 (23,27)
Перенесенный инсульт	14 (5,09)
Сахарный диабет	59 (21,45)
Артериальная гипертензия	247 (89,82)
Депрессия	0
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	31 (11,27)
Рак легких	11 (4,00)
Тревожное расстройство	10 (3,64)
Почекная недостаточность	10 (3,64)

при последующем – 0,910 л (снижение показателя на 130 мл) (Me ; $p = 0,0343$), что свидетельствовало о прогрессировании дыхательной недостаточности.

За период наблюдения 120 (40,5 %) пациентов получали курсы терапии пероральными ГКС, при этом Me количества таких курсов на 1 больного составила 2, Me продолжительности каждого курса – 10 дней. Инъекционные ГКС и антибактериальные препараты применялись у 158 (48,5 %) и 247 (75,8 %) пациентов соответственно (табл. 3).

В качестве поддерживающей терапии за предшествующий включению в исследование год наиболее часто назначались комбинация длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) – у 148 (45,4 %) пациентов, монотерапия ДДАХП – у 137 (42,0 %) больных или комбинация ДДБА с ингаляционными ГКС (иГКС) – в 115 (35,3 %) случаев. Сведения о назначениях других ингаляционных лекарственных средств обобщены в табл. 4.

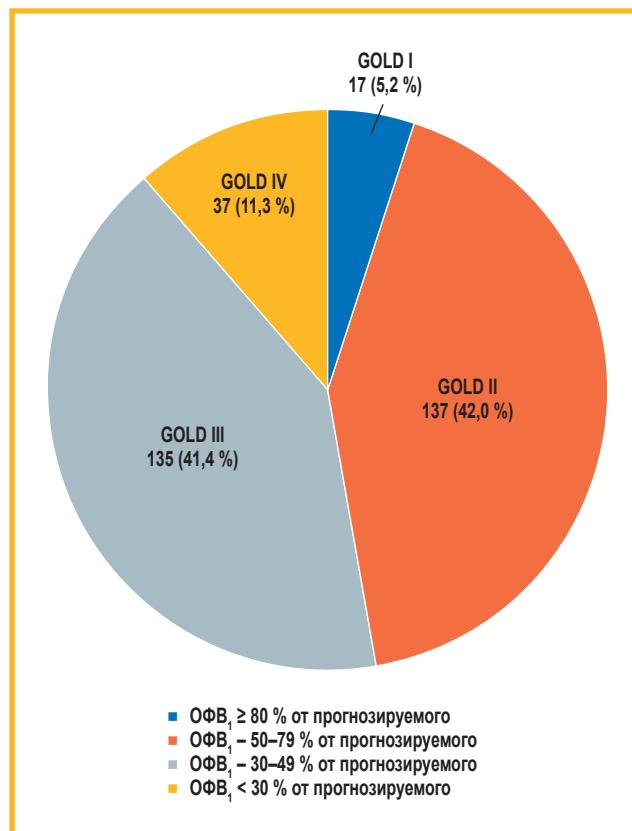


Рис. 2. Распределение пациентов по степени нарушения бронхиальной проходимости в соответствии с классификацией GOLD (n = 326)

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.

Figure 2. Distribution of patients according to the degree of bronchial patency impairment in accordance with GOLD classification (n = 326)

За 5 лет, предшествовавших включению в исследование, у 250 (76,7 %) пациентов отмечено по меньшей мере 1 тяжелое обострение ХОБЛ, а общее количество таких событий во всей популяции достигло 1 026 случаев. За исследуемый период 1 тяжелое обострение ХОБЛ произошло у 73 пациентов, в то время как у 102 больных зарегистрировано > 3 тяжелых обострений. Изменение количества и частоты тяжелых

Таблица 3
Применение системных глюкокортикоидов и антибактериальных препаратов; n (%)

Table 3
The use of systemic corticosteroids and antibiotics; n (%)

Характеристика	ГКС		Антибактериальные препараты
	пероральные	инъекционные	
Пациенты	132 (40,5)	158 (48,5)	247 (75,8)
Суммарное количество курсов лечения	305	463	597
Количество курсов лечения на 1 пациента (CO)	2,3 (1,39)	2,9 (2,31)	2,4 (1,73)
Me (min–max) курсов лечения на 1 пациента	2,0 (1; 9)	2,0 (1; 20)	2,0 (1; 10)
Суммарная продолжительность всех курсов, дни	1761	1033	2343
Продолжительность 1 курса, дни (CO)	13,3 (7,33)	6,5 (3,54)	9,5 (3,85)
Me (min–max) продолжительности 1 курса, дни	10,0 (3; 60)	5,0 (1; 30)	8,0 (1; 24)

Примечание: ГКС – глюкокортикоиды; Me – медиана; CO – среднее отклонение.

Таблица 4

Данные о назначениях ингаляционных лекарственных препаратов (n = 326)

Table 4

Prescribed inhaled medicines (n = 326)

Название препарата / группы препаратов	Число пациентов, n (%)
Рофлумиласт	1 (0,31)
Теофиллин	4 (1,23)
КДБА	115 (35,28)
иГКС	42 (12,88)
ДДБА	30 (9,20)
ДДАХП	137 (42,02)
Комбинация препаратов в 1 устройстве:	
ДДБА + ДДАХП	148 (45,40)
иГКС + ДДБА	115 (35,28)
иГКС + ДДАХП + ДДБА	14 (4,29)
Поддерживающая терапия пероральными ГКС	5 (1,53)

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикоиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты адренорецепторов; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

обострений с течением времени представлено в табл. 5 и на рис. 3.

Отмечалось постепенное увеличение как абсолютного ежегодного числа тяжелых обострений (с 128 до 294; $p < 0,0001$), так и доли пациентов с тяжелыми обострениями (от 23,6 до 57,3 %) в динамике от наиболее раннего года наблюдения до года, предшествующего включению в исследование. Минимум 2 тяжелых обострения, сопровождавшихся госпитализациями, средний интервал между которыми составил 407,7 (СО – 304,8) дня, т. е. примерно 13,6 мес., пережили 148 (43,6 %) пациентов.

Обсуждение

Представленный субанализ результатов наблюдательного исследования EXACOS International с участием российских пациентов с ХОБЛ является первой отечественной работой, специально направленной на установление частоты тяжелых обострений в широкой популяции больных и выявление ассоциации указанных событий с клиническими исходами и использованием ресурсов здравоохранения.

В настоящем исследовании подробно описаны характеристики пациентов, наблюдавшихся пульмонологами в связи с ХОБЛ в рутинной практике. Тяжелая или крайне тяжелая (GOLD III или IV) стадия ХОБЛ выявлена у 52,7 % участников, что чуть выше соответствующих международных данных, полученных в популяциях экономически развитых стран. Так, распространенность тяжелой или крайне тяжелой (GOLD III или IV) стадии заболевания в по результатам объединенного анализа 22 исследований из 7 стран (Дания, Франция, Норвегия, Испания, Швейцария, Великобритания, США), выполненным J.B.Soriano *et al.*, составила 39 % [19].

У 79,1 % пациентов, включенных в исследование, установлена средняя или тяжелая выраженность одышки по шкале mMRC. Эта цифра превышает значения, полученные H.Müllerová *et al.* при анализе базы данных пациентов с ХОБЛ в Великобритании (40,4 % пациентов с умеренной и тяжелой одышкой) [20]. Можно предположить, что причинами этого являются сложности профилактики, ранней диагностики и лечения ХОБЛ на ранней стадии в связи с ограниченностью ресурсов для оказания медицинской помощи в Российской Федерации [21].

Согласно литературным данным, эозинофилия мокроты выявляется примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов с ХОБЛ

Таблица 5

Распределение частоты и количества тяжелых обострений в динамике; n (%)

Table 5

Distribution of frequency and number of severe exacerbations over time; n (%)

Число тяжелых обострений ХОБЛ	Число пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ (n = 326)					
	год «-5»	год «-4»	год «-3»	год «-2»	год «-1»	суммарно за 5 лет
Число событий:						
• 0	249 (76,38)	210 (64,42)	194 (59,51)	195 (59,82)	139 (42,64)	76 (23,31)
• 1	41 (12,58)	72 (22,09)	83 (25,46)	74 (22,70)	114 (34,97)	73 (22,39)
• 2	26 (7,98)	32 (9,82)	35 (10,74)	38 (11,66)	53 (16,26)	55 (16,87)
• 3	7 (2,15)	8 (2,45)	10 (3,07)	12 (3,68)	15 (4,60)	20 (6,13)
• > 3	3 (0,92)	4 (1,23)	4 (1,23)	7 (2,15)	5 (1,53)	102 (31,29)
Число пациентов с тяжелыми обострениями в год:						
• общее	77 (23,61)	116 (35,58)	132 (40,49)	131 (40,18)	187 (57,36)	250 (76,69)
• среднее				128,6 (39,44)		
<i>p</i>	–	0,0082	< 0,00001	< 0,00001	< 0,00001	–
Общее количество тяжелых обострений	294	223	203	178	128	1 026

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

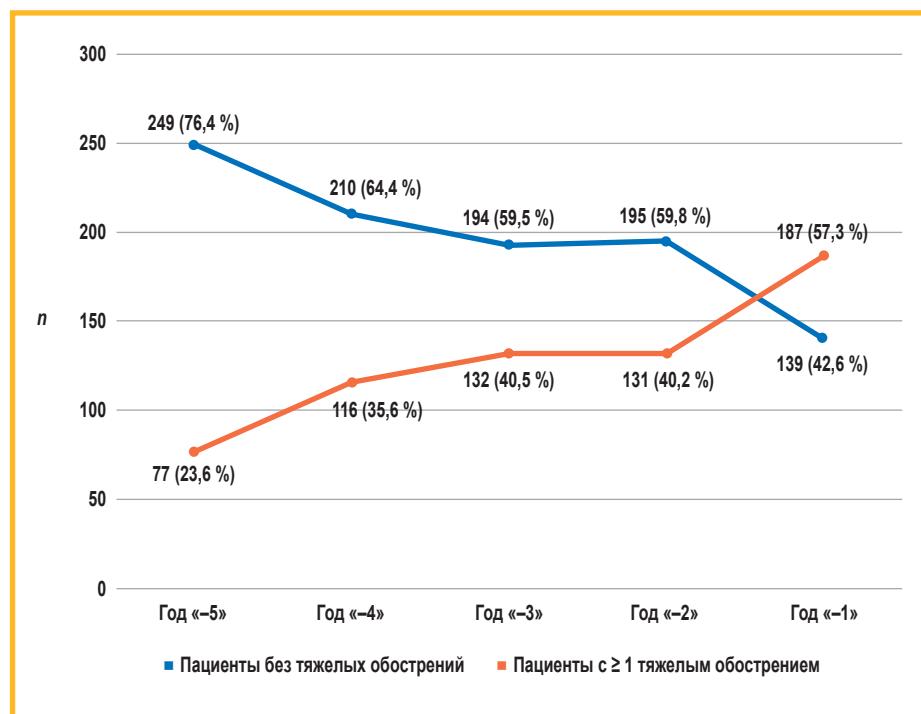


Рис. 3. Изменение ежегодного числа пациентов с тяжелыми обострениями хронической обструктивной болезни легких в динамике

Figure 3. Change in the annual number of patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease over time

как отражение соответствующего характера воспаления в дыхательных путях [22, 23]. Несмотря на существующие разногласия по определению диагностического порога, свидетельствующего о клинической значимости эозинофилии крови, по результатам ряда исследований продемонстрировано, что определение эозинофилии может помочь выявить пациентов, у которых более вероятен положительный ответ на терапию и ГКС [24, 25]. Стоит отметить, что оценка эозинофилии проводилась у 92,3 % включенных в настоящее исследование пациентов, что указывает на соответствие рутинной практики современным рекомендациям в этом аспекте. Доля пациентов, у которых регистрировалась эозинофилия ≥ 300 кл. / мкл, составила 10,2 %, что немного ниже, чем 20%-ная распространенность данных значений в других работах [26], при этом M_e (83 кл. / мкл) тоже была более низкой в сравнении с литературными данными, где этот показатель обычно колебался между 150 и 300 кл. / мкл [27–29]. Можно предположить, что это является следствием широкого и частого применения системных (как пероральных, так и инъекционных) ГКС.

Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены среди пациентов с ХОБЛ, ассоциируются с увеличением риска госпитализаций и летального исхода [30–32] и являются причиной смерти примерно в $1/3$ случаев [33, 34]. Самым распространенным сопутствующим состоянием была артериальная гипертензия (89,8 %), за которой следовали застойная сердечная недостаточность (23,3 %) и сахарный диабет (21,6 %). Высокая доля пациентов с кардиологической патологией была ожидаемой. Так, по результатам других исследований показано увеличение риска острых сердечно-сосудистых событий в период, следующий за тяжелым обострением ХОБЛ, по сравнению с периодом вне обострения [35, 36]. Также датскими учеными выявлено, что шансы развития сердечно-со-

судистых событий были в 1,5 раза выше у пациентов с умеренным обострением и в 6 раз выше – у больных с тяжелым обострением ХОБЛ по сравнению с лицами без обострений [37]. Для объяснения взаимосвязи обострений ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний предложено несколько гипотез. Начальный период обострения ХОБЛ сопровождается повышением системного уровня маркеров воспаления, таких как фибриноген и интерлейкин-6 [38, 39]. Эти маркеры также являются протромботическими факторами, которые в ряде работ были ассоциированы с сердечно-сосудистыми событиями [38–40]. Другая теория заключается в том, что системное воспаление при ХОБЛ и патологические изменения сосудистой стенки вследствие стойкой или преходящей гипоксии могут приводить к оксидативному стрессу, дисфункции эндотелия и повышению артериальной жесткости, что в свою очередь способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [41].

Согласно последней версии GOLD (2024), для пациентов с невыраженными симптомами (mMRC 0–1) и низким риском обострений терапия ДДБА или ДДАХП в большинстве случаев предпочтительней таковой короткодействующими β_2 -агонистами. При наличии обострений и / или выраженных симптомах ($mMRS \geq 2$ балла) пациенты, получающие ДДБА или ДДАХП, должны быть переведены на комбинацию этих препаратов, а в случае тяжелых или частых обострений рекомендовано усиление терапии до тройной комбинации с иГКС [1]. Самым часто назначаемым ингаляционным препаратом для терапии ХОБЛ (45,4 %) была комбинация ДДБА и ДДАХП в одном устройстве, затем следовала монотерапия ДДАХП, адекватность которой у части пациентов может вызывать сомнения, поскольку доля получавших ее больных (42,0 %) выше таковой у пациентов без тяжелых обострений (23,3 %). Это указывает на то, что часть

пациентов с анамнезом тяжелых обострений могли получать лишь монотерапию ДДАХП, что противоречит представленному выше подходу. Также вызывает беспокойство частое (35,3 %) применение комбинации иГКС и ДДБА, которое также не согласуется с наиболее современным подходом к терапии [1]. Тем не менее очевидно, что часть пациентов получали терапию сразу несколькими препаратами, например, сочетанием фиксированной комбинации иГКС и ДДБА с другим устройством для ингаляции, содержащим ДДАХП. Можно предположить, что вследствие этого число пациентов, получавших тройную терапию с использованием различных устройств, больше числа больных, использовавших комбинацию иГКС + ДДАХП + ДДБА в одном устройстве.

Применение системных ГКС рекомендуется как при тяжелых, так и при умеренных обострениях ХОБЛ, поэтому соответствующие данные позволяют также оценить дополнительное бремя умеренных обострений в изучаемой популяции [3, 42]. Обращает внимание более высокая частота назначения инъекционных ГКС по сравнению с таковой при приеме аналогичных пероральных препаратов, что расходится с подходом, предлагаемым в клинических рекомендациях ввиду сопоставимой эффективности двух обозначенных способов введения и, соответственно, отсутствия необходимости применения парентеральных лекарственных форм в большинстве случаев [1, 4]. Отмечено также частое и нередко повторное применение антибактериальных препаратов, которое может указывать на отсутствие учета признаков бактериальной инфекции (гнойный характер мокроты, увеличение объема мокроты и одышки) при принятии решения о назначении антибактериальных препаратов [1, 4]. Согласно клиническим рекомендациям, такие лекарственные средства должны применяться при наличии всех 3 или 2 перечисленных признаков, если один из них – это гнойный характер мокроты [1].

За 5-летний период наблюдения по меньшей мере 1 тяжелое обострение ХОБЛ зарегистрировано у 76,7 % пациентов, что говорит о значительном клиническом бремени данного заболевания в Российской Федерации. В среднем каждый год тяжелое обострение развивалось у 2 (39,4 %) из 5 пациентов, а в общей популяции зарегистрировано 0,63 тяжелых обострения на каждого пациента ежегодно. Эти цифры выше многих ранее опубликованных показателей. В частности, по данным рандомизированного исследования азитромицина как средства профилактики обострений ХОБЛ, частота таких событий составила 0,33 на 1 пациенто-год [43], а в популяционном британском исследовании частота встречаемости тяжелых обострений колебалась от 11 до 43 на 1 000 пациенто-лет [44].

Проведение исследования в период пандемии коронавируса могло обусловить снижение числа госпитализаций в связи с профилактическими мерами по снижению риска заражения. Так, по данным *J.S.Alqahtani et al.*, частота госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в это время снизилась на 50 % [45], что указывает на возможность заниженных оценок на протяжении средней части настоя-

щего исследования (годы «–3» и «–4» соответствуют 2021 и 2020 гг.). Тем не менее в течение всего срока наблюдения у 43,6 % пациентов зарегистрировано ≥ 2 тяжелых обострений, при которых потребовалась госпитализация, а период между эпизодами стационарного лечения в среднем был немного больше 1 года, что определило высокую нагрузку на систему здравоохранения [46].

По данным ряда работ показано, что обострения ХОБЛ приводят к ускорению темпов снижения функции легких [5, 6], однако небольшое количество повторных измерений спирометрических показателей в настоящем исследовании не позволило изучить указанную взаимосвязь. Тем не менее удалось продемонстрировать статистически значимое снижение показателя ОФВ₁ в динамике, свидетельствующее об ухудшении легочной функции за относительно короткий промежуток времени.

В совокупности представленные результаты свидетельствуют об сохраняющейся потребности в эффективной профилактике тяжелых обострений ХОБЛ в Российской Федерации. Более глубокое понимание ключевых факторов, приводящих к развитию тяжелых обострений, в сочетании с оптимизацией терапии конкретных пациентов с целью снижения риска таких событий являются важнейшими терапевтическими целями для пациентов с ХОБЛ, особенно в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения, невысоких доходов населения и неоптимальной доступности современных диагностических и терапевтических средств [47–50].

Результаты исследования следует интерпретировать в свете ряда ограничений. Наличие бронхиальной астмы в анамнезе не считалось критерием исключения, что могло привести к завышению показателей частоты тяжелых обострений: показано, что риск обострений, при которых требуется госпитализация, выше у пациентов с комбинацией ХОБЛ и бронхиальной астмы по сравнению с лицами, страдающими только ХОБЛ [51]. Настоящая работа подвержена ограничениям, характерным для наблюдательных исследований [52]. Госпитализации пациентов с ХОБЛ могли не всегда означать наличие серьезного обострения, а являться следствием доступности стационарного лечения для лиц, у которых имеются сложности с получением медицинской помощи амбулаторно [53]. В этих ситуациях возможна завышенная оценка частоты тяжелых обострений, основанная на госпитализациях и лечении в условиях отделения неотложной помощи. С учетом ретроспективного характера исследования полученные результаты основаны на данных, внесенных в электронные индивидуальные регистрационные карты, которые могли быть неточными. Кроме того, по этой же причине не проведена оценка качества данных, поэтому невозможно определить, к какому периоду заболевания (обострение или вне обострения) относятся отдельные показатели. Данные об ингаляционной терапии и эозинофилии крови были доступны только в течение 12-месячного периода, предшествовавшего визиту в рамках исследования. Не изучались также данные пациентов с ХОБЛ, возникшей вследствие воздействия профес-

циональных или иных факторов, за исключением табакокурения. Наконец, в исследование не включались пациенты, умершие вследствие тяжелых обострений или по другой причине. Тем не менее ключевым преимуществом проведенного исследования является возможность оценки частоты тяжелых обострений в динамике за 5-летний период на репрезентативной выборке российских пациентов с ХОБЛ с подробным описанием клинических характеристик, особенностей терапии и влияния на систему здравоохранения.

Заключение

Субанализ международного наблюдательного исследования EXACOS *International* является первой работой, результаты которой позволяют охарактеризовать частоту тяжелых обострений, связанные с ними клинические характеристики (эозинофилия крови, сопутствующие заболевания, применяемое лечение и др.) и исходы, а также использование ресурсов здравоохранения у российских пациентов с ХОБЛ. По меньшей мере 1 тяжелое обострение ХОБЛ за 5-летний период наблюдения зарегистрировано у 250 (76,7 %) пациентов. Каждый год тяжелое обострение развивалось в среднем у 39,4 % пациентов, причем ежегодное число больных с тяжелыми обострениями и число указанных событий увеличивались с течением времени.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком клиническом бремени тяжелых обострений ХОБЛ, необходимости дальнейшего изучения и модификации факторов, приводящих к развитию тяжелых обострений, и оптимизации терапии у отдельных пациентов для эффективной профилактики тяжелых обострений в российской популяции.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> [Accessed: March 27, 2024].
- World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(COPD\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(COPD)) [Accessed: March 27, 2024].
- Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
- Watz H., Tetzlaff K., Magnussen H. et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 251. DOI: 10.1186/s12931-018-0944-3.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thx.57.10.847.
- Miravitles M., Ferrer M., Pont A. et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004; 59 (5): 387–395. DOI: 10.1136/thx.2003.008730.
- Wedzicha J.A., Brill S.E., Allinson J.P., Donaldson G.C. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstruc-
- tive pulmonary disease. *BMC Med.* 2013; 11: 181. DOI: 10.1186/1741-7015-11-181.
- Rothnie K.J., Mullerova H., Smeeth L., Quint J.K. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (4): 464–471. DOI: 10.1164/rccm.201710-2029OC.
- Whittaker H., Rubino A., Mullerova H. et al. Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: a UK routine health care data study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 427–437. DOI: 10.2147/COPD.S346591.
- Hoogendoorn M., Hoogenveen R.T., Rutten-van Molken M.P. et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 508–515. DOI: 10.1183/09031936.00043710.
- Miravitles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1449–1455. DOI: 10.1378/chest.121.5.1449.
- Suisse S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С. и др. Эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированного обострения. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 739–749. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-739-749.
- Pasquale M.K., Sun S.X., Song F. et al. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 757–764. DOI: 10.2147/COPD.S36997.
- Ризаханова О.А., Авдеева М.В., Никитина Л.Ю., Авдеев С.Н. Состояние, проблемы и направления совершенствования пульмонологической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких по результатам многоцентрового медико-социологического исследования. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 517–524. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-517-524.
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 507–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516.
- Soriano J.B., Lamprecht B., Ramirez A.S. et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 443–450. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00157-5.
- Mullerova H., Lu C., Li H., Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e85540. DOI: 10.1371/journal.pone.0085540.
- Brakema E.A., Tabyshova A., van der Kleij R. et al. The socioeconomic burden of chronic lung disease in low-resource settings across the globe – an observational FRESH AIR study. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 291. DOI: 10.1186/s12931-019-1255-z.
- Eltboli O., Bafadhel M., Hollins F. et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 112. DOI: 10.1186/1471-2466-14-112.
- Leigh R., Pizzichini M.M., Morris M.M. et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (5): 964–971. DOI: 10.1183/09031936.06.00072105.
- Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 117–126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
- Harries T.H., Rowland V., Corrigan C.J. et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing

- COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 3. DOI: 10.1186/s12931-019-1268-7.
26. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
 27. Kreindler J.L., Watkins M.L., Lettis S. et al. Effect of inhaled corticosteroids on blood eosinophil count in steroid-naïve patients with COPD. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000151. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000151.
 28. Negewo N.A., McDonald V.M., Baines K.J. et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1495–1504. DOI: 10.2147/COPD.S100338.
 29. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 965–974. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
 30. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969. DOI: 10.1183/09031936.00012408.
 31. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
 32. Miller J., Edwards L.D., Agusti A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
 33. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007; 62 (5): 411–415. DOI: 10.1136/thx.2006.072348.
 34. Berry C.E., Wise R.A. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD*. 2010; 7 (5): 375–382. DOI: 10.3109/15412555.2010.510160.
 35. Reilev M., Pottegård A., Lykkegaard J. et al. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2019; 24 (12): 1183–1190. DOI: 10.1111/resp.13620.
 36. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (1): 51–57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
 37. Løkke A., Hilberg O., Lange P. et al. Exacerbations predict severe cardiovascular events in patients with COPD and stable cardiovascular disease—a nationwide, population-based cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18: 419–429. DOI: 10.2147/COPD.S396790.
 38. Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R. et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8 (7): 567–574. DOI: 10.1007/s11739-011-0636-1.
 39. Groenewegen K.H., Dentener M.A., Wouters E.F. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2409–2415. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.05.026.
 40. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279 (18): 1477–1482. DOI: 10.1001/jama.279.18.1477.
 41. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
 42. Jenkins C.R., Celli B., Anderson J.A. et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 38–45. DOI: 10.1183/09031936.00194610.
 43. Sadatsafavi M., Sin D.D., Zafari Z. et al. The association between rate and severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: an application of a joint frailty-logistic model. *Am. J. Epidemiol.* 2016; 184 (9): 681–689. DOI: 10.1093/aje/kww085.
 44. Oshagbemi O.A., Keene S.J., Driessen J.H.M. et al. Trends in moderate and severe exacerbations among COPD patients in the UK from 2005 to 2013. *Respir. Med.* 2018; 144: 1–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.09.010.
 45. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16 (8): e0255659. DOI: 10.1371/journal.pone.0255659.
 46. Pujolar G., Oliver-Angles A., Vargas I., Vazquez M.L. Changes in access to health services during the COVID-19 pandemic: a scoping review. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2022; 19 (3): 1749. DOI: 10.3390/ijerph19031749.
 47. Rylance S., Bateman E.D., Boulet L. et al. Key messages and partnerships to raise awareness and improve outcomes for people with asthma and COPD in low- and middle-income countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2022; 26 (12): 1106–1108. DOI: 10.5588/ijtld.22.0544.
 48. Tabayshova A., Hurst J.R., Soriano J.B. et al. Gaps in COPD guidelines of low- and middle-income countries: a systematic scoping review. *Chest*. 2021; 159 (2): 575–584. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.260.
 49. Hurst J.R., Buist A.S., Gaga M. et al. Challenges in the implementation of chronic obstructive pulmonary disease guidelines in low- and middle-income countries: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann. Am. Thorac Soc.* 2021; 18 (8): 1269–1277. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-284ST.
 50. Stolbrink M., Thomson H., Hadfield R.M. et al. The availability, cost, and affordability of essential medicines for asthma and COPD in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob. Health*. 2022; 10 (10): e1423–1442. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00330-8.
 51. Colak Y., Nordestgaard B.G., Lange P. et al. Prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease not eligible for major clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (3): 271–280. DOI: 10.1164/rccm.202110-2441OC.
 52. Boyko E.J. Observational research – opportunities and limitations. *J. Diabetes Complications*. 2013; 27 (6): 642–648. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.07.007.
 53. Sheiman I., Shishkin S., Shevsky V. The evolving Semashko model of primary health care: the case of the Russian Federation. *Risk Manag. Healthc. Policy*. 2018; 11: 209–220. DOI: 10.2147/RMHP.S168399.

Поступила: 02.04.21

Принята к печати: 15.05.24

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> [Accessed: March 27, 2024].
2. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(COPD\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(COPD)) [Accessed: March 27, 2024].
3. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
5. Watz H., Tetzlaff K., Magnussen H. et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 251. DOI: 10.1186/s12931-018-0944-3.
6. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
7. Miravitles M., Ferrer M., Pont A. et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004; 59 (5): 387–395. DOI: 10.1136/thx.2003.008730.

8. Wedzicha J.A., Brill S.E., Allinson J.P., Donaldson G.C. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2013; 11: 181. DOI: 10.1186/1741-7015-11-181.
9. Rothnie K.J., Mullerova H., Smeeth L., Quint J.K. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (4): 464–471. DOI: 10.1164/rccm.201710-2029OC.
10. Whittaker H., Rubino A., Mullerova H. et al. Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: a UK routine health care data study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 427–437. DOI: 10.2147/COPD.S346591.
11. Hoogendoorn M., Hoogenveen R.T., Rutten-van Molken M.P. et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 508–515. DOI: 10.1183/09031936.00043710.
12. Miravitles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmaco-economic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2002; 121 (5): 1449–1455. DOI: 10.1378/chest.121.5.1449.
13. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnlg-2011-201518.
14. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
15. Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S. et al. [Efficacy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced exacerbations]. *Pulmonologiya.* 2023; 33 (6): 739–749. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-739-749 (in Russian).
16. Pasquale M.K., Sun S.X., Song F. et al. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 757–764. DOI: 10.2147/COPD.S36997.
17. Rizakhanova O.A., Avdeeva M.V., Nikitina L.Y., Avdeev S.N. [Status, problems and directions of improvement of pulmonological care for patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the results of multicenter medical and sociological study]. *Pulmonologiya.* 2023; 33 (4): 517–524. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-517-524 (in Russian).
18. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K. et al. [Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022]. *Pulmonologiya.* 2022; 32 (4): 507–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516 (in Russian).
19. Soriano J.B., Lamprecht B., Ramirez A.S. et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 443–450. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00157-5.
20. Mullerova H., Lu C., Li H., Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85540. DOI: 10.1371/journal.pone.0085540.
21. Brakema E.A., Tabayshova A., van der Kleij R. et al. The socio-economic burden of chronic lung disease in low-resource settings across the globe – an observational FRESH AIR study. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 291. DOI: 10.1186/s12931-019-1255-z.
22. Eltboli O., Bafadhel M., Hollins F. et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 112. DOI: 10.1186/1471-2466-14-112.
23. Leigh R., Pizzichini M.M., Morris M.M. et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (5): 964–971. DOI: 10.1183/09031936.06.00072105.
24. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 117–126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
25. Harries T.H., Rowland V., Corrigan C.J. et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 3. DOI: 10.1186/s12931-019-1268-7.
26. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
27. Kreindler J.L., Watkins M.L., Lettis S. et al. Effect of inhaled corticosteroids on blood eosinophil count in steroid-naïve patients with COPD. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000151. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000151.
28. Negewo N.A., McDonald V.M., Baines K.J. et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1495–1504. DOI: 10.2147/COPD.S100338.
29. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 965–974. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
30. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969. DOI: 10.1183/09031936.00012408.
31. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
32. Miller J., Edwards L.D., Agusti A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
33. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007; 62 (5): 411–415. DOI: 10.1136/thx.2006.072348.
34. Berry C.E., Wise R.A. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD.* 2010; 7 (5): 375–382. DOI: 10.3109/15412555.2010.510160.
35. Reilev M., Pottegard A., Lykkegaard J. et al. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD. *Respirology.* 2019; 24 (12): 1183–1190. DOI: 10.1111/resp.13620.
36. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (1): 51–57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
37. Løkke A., Hilberg O., Lange P. et al. Exacerbations predict severe cardiovascular events in patients with COPD and stable cardiovascular disease—a nationwide, population-based cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18: 419–429. DOI: 10.2147/COPD.S396790.
38. Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R. et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8 (7): 567–574. DOI: 10.1007/s11739-011-0636-1.
39. Groenewegen K.H., Dentener M.A., Wouters E.F. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2409–2415. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.05.026.
40. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279 (18): 1477–1482. DOI: 10.1001/jama.279.18.1477.
41. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
42. Jenkins C.R., Celli B., Anderson J.A. et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 38–45. DOI: 10.1183/09031936.00194610.
43. Sadatsafavi M., Sin D.D., Zafari Z. et al. The association between rate and severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary

- disease: an application of a joint frailty-logistic model. *Am. J. Epidemiol.* 2016; 184 (9): 681–689. DOI: 10.1093/aje/kww085.
44. Oshagbemi O.A., Keene S.J., Driessen J.H.M. et al. Trends in moderate and severe exacerbations among COPD patients in the UK from 2005 to 2013. *Respir. Med.* 2018; 144: 1–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.09.010.
 45. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16 (8): e0255659. DOI: 10.1371/journal.pone.0255659.
 46. Pujolar G., Oliver-Angles A., Vargas I., Vazquez M.L. Changes in access to health services during the COVID-19 pandemic: a scoping review. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2022; 19 (3): 1749. DOI: 10.3390/ijerph19031749.
 47. Rylance S., Bateman E.D., Boulet L. et al. Key messages and partnerships to raise awareness and improve outcomes for people with asthma and COPD in low- and middle-income countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2022; 26 (12): 1106–1108. DOI: 10.5588/ijtld.22.0544.
 48. Tabayshova A., Hurst J.R., Soriano J.B. et al. Gaps in COPD guidelines of low- and middle-income countries: a systematic scoping review. *Chest.* 2021; 159 (2): 575–584. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.260.
 49. Hurst J.R., Buist A.S., Gaga M. et al. Challenges in the implementation of chronic obstructive pulmonary disease guidelines in low- and middle-income countries: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann. Am. Thorac Soc.* 2021; 18 (8): 1269–1277. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-284ST.
 50. Stolbrink M., Thomson H., Hadfield R.M. et al. The availability, cost, and affordability of essential medicines for asthma and COPD in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob. Health.* 2022; 10 (10): e1423–1442. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00330-8.
 51. Colak Y., Nordestgaard B.G., Lange P. et al. Prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease not eligible for major clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (3): 271–280. DOI: 10.1164/rccm.202110-2441OC.
 52. Boyko E.J. Observational research – opportunities and limitations. *J. Diabetes Complications.* 2013; 27 (6): 642–648. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.07.007.
 53. Sheiman I., Shishkin S., Shevsky V. The evolving Semashko model of primary health care: the case of the Russian Federation. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2018; 11: 209–220. DOI: 10.2147/RMHP.S168399.

Received: April 02, 2024

Accepted for publication: May 15, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Skilifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yahoo.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol’niitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yahoo.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Игнатова Галина Львовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования,

директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, Director, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Chief Pulmonologist, Ural Federal District; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Антонов Владимир Николаевич – д. м. н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Vladimir N. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Костина Наталья Эдуардовна – к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»; главный внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения Воронежской области; тел.: (960) 102-42-40; e-mail: kostina@okb.vrn.ru (ORCID: <https://orcid.org/000-0002-5128-5005>)

Natalia E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, Budget Healthcare Institution of the Voronezh Region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”; Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Department of the Voronezh Region; tel.: (960) 102-42-40; e-mail: kostina@okb.vrn.ru (ORCID: <https://orcid.org/000-0002-5128-5005>)

Кочегарова Екатерина Юрьевна – к. м. н., врач-пульмонолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (962) 284-64-42; e-mail: matas7@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-9973>)

Ekatserina U. Kochegarova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration”; tel.: (962) 284-64-42; e-mail: matas7@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-9973>)

Аристов Александр Иванович – врач-пульмонолог, врач-терапевт Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; главный специалист-пульмонолог Федерального

медицинско-биологического агентства Сибирского федерального округа; тел.: (904) 895-52-26; e-mail: aiaristov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2662-4459>)

Alexander I. Aristov, Pulmonologist, Therapist, Federal State Budgetary Institution "Federal Siberian Scientific and Clinical Center under Federal Medical and Biological Agency"; Chief Pulmonologist, Federal Medical and Biological Agency of the Siberian Federal District; tel.: (904) 895-52-26; e-mail: aiaristov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2662-4459>)

Трушенико Наталья Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natalya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (SPIN-код: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (SPIN-code: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Нуралеева Галия Сериковна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 843-55-96; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Galya S. Nuralieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 843-55-96; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Попова Надежда Валерьевна – к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая отделением терапии Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница РЖД-Медицина города Новосибирск» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги»; тел.: (913) 925-98-98; e-mail: Nadezda@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6438-6514>)

Nadezhda V. Popova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of Therapy Department, Private Healthcare Institution "Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Novosibirsk City", Open Joint Stock Company "Russian Railways"; tel.: (913) 925-98-98; e-mail: Nadezda@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6438-6514>)

Свиридо Дмитрий Александрович – врач-пульмонолог, клинический фармаколог, заведующий пульмонологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Больница № 26»; тел.: (911) 756-06-55; e-mail: teratology@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Dmitrii A. Svirido, Pulmonologist, Clinical Pharmacologist, Head of the Pulmonology Department, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Hospital No.26"; tel.: (911) 756-06-55; e-mail: teratology@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Скальский Сергей Викторович – д. м. н., доцент, врач-клинический фармаколог Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница "РЖД-медицина" города Омск» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги»; тел.: (3812) 44-22-67; e-mail: sergscalskiy@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2973-0974>)

Sergey V. Skal'skiy, Doctor of Medicine, Associate Professor, Clinical Pharmacologist, Private Healthcare Institution "Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Omsk City", Open Joint Stock Company "Russian Railways"; tel.: (3812) 44-22-67; e-mail: sergscalskiy@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2973-0974>)

Тиханов Дмитрий Александрович – врач-пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Покровская больница»; тел.: (921) 975-96-45; e-mail: dkhan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-9247>)

Dmitry A. Tikhonov, Pulmonologist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Pokrovskaya Hospital"; tel.: (921) 975-96-45; e-mail: dkhan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-9247>)

Тихонович Элла Леонидовна – к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая респираторным центром, заведующая отделением интенсивной респираторной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А. Баранова»; тел.: (921) 224-03-91; e-mail: tikhonovich.ella@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5416-9536>)

Ella L. Tikhonovich, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of the Respiratory Center, Head of the Intensive Respiratory Therapy Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia "V.A. Baranov Republican Hospital"; tel.: (921) 224-03-91; e-mail: tikhonovich.ella@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5416-9536>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. – национальный координатор исследования, сбор и обработка данных, написание текста

Лещенко И.В. – статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка выводов

Игнатьева Г.Л., Антонов В.Н., Костина Н.Э., Кочегарова Е.Ю., Аристов А.И., Чикина С.Ю., Тиханов Д.А., Тихонович Э.Л. – подготовка и редактирование текста

Трушенико Н.В., Нуралеева Г.С., Попова Н.В., Свиридо Д.А. – подготовка и редактирование текста, интерпретация полученных данных

Скальский С.В. – сбор и обработка данных, написание обсуждения

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

Avdeev S.N. – national coordinator of the study, data collection and processing, text writing

Leshchenko I.V. – statistical data processing, analysis and interpretation of the obtained data, preparation of conclusions

Ignatova G.V., Antonov V.N., Kostina N.E., Kochegarova E.U., Aristov A.I., Chikina S.Yu., Tikhonov D.A., Tikhonovich E.L. – preparation and editing of the text

Trushenko N.V., Nuralieva G.S., Popova N.V., Svirido D.A. – preparation and editing of the text, interpretation of the collected data

Skal'skiy S.V. – data collection and processing, writing the discussion

All authors made a significant contribution to the search, and 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.



Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: результаты проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России

Д.С.Фомина¹⁻³✉, Г.Л.Игнатова⁴, Т.Г.Кабанова⁵, А.А.Камелева⁶, Л.С.Козырева⁷, Н.И.Косякова⁸,
Л.М.Куделя⁹, Н.А.Кузбова¹⁰, И.В.Лещенко¹¹⁻¹³, Л.В.Шульженко^{14, 15}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»: 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3

³ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, 49а

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Уральский федеральный округ, Челябинск, ул. Воровского, 64

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2, корп. 1

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

⁸ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр “Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук”» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 142290, Россия, Московская обл., Пушкино, Проспект Науки, 3

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

¹² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партизанского, 50

¹³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

¹⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

¹⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, Краснодар, ул. Первого Мая, 167

Резюме

Исследование эффективности биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в условиях реальной клинической практики является актуальной задачей, поскольку в рамках наблюдательных программ удается ответить на вопросы, которые остаются вне внимания при строгом отборе пациентов в рандомизированные клинические исследования. Приоритетным является проведение мультицентровых исследований, что позволяет в более широкой популяции объединить и систематизировать дополнительные, ранее не описанные данные. Целью исследования *Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia (BEST)* являлось подтверждение клинической эффективности применения бенрализумаба согласно изменению контроля над заболеванием и уровня качества жизни (КЖ), связанного с состоянием дыхательной системы, у пациентов с неконтролируемой ТБА эозинофильного фенотипа (эТБА) в условиях реальной клинической практики в России. **Материалы и методы.** Проведено открытое нерандомизированное многоцентровое исследование с участием взрослых пациентов ($n = 59$) с эТБА. Бенрализумаб назначался в дополнение к базисной

терапии в рамках показаний, используемых в рутинной клинической практике. Продолжительность наблюдения за пациентами составляла 56 нед. Оценивались уровень контроля над заболеванием – по опроснику по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire-5* – ACQ-5); КЖ, связанное с дыхательной системой, – по опроснику госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ); субъективное самочувствие пациентов – по шкале самооценки пациентом изменения своего состояния (*Patients' Global Impression of Change* – PGIC) и шкале самооценки пациентом тяжести заболевания (*Patients' Global Impression of Severity* – PGIS). Также оценивались частота обострений, использование системных глюкокортикоидов (сГКС) и функциональные показатели. **Результаты.** При назначении бенрализумаба установлено клинически значимое улучшение оценки по ACQ-5 и SGRQ, снижение частоты обострений и повышение показателей пре- и постбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких. Отмечалось улучшение самочувствия пациентов по шкалам PGIC и PGIS. Доза сГКС не менялась. Терапевтический эффект бенрализумаба наступал быстро и сохранялся в течение всего исследования, при этом наиболее значительные изменения показателей эффективности продемонстрированы к 56-й неделе лечения. **Заключение.** При использовании бенрализумаба в условиях реальной клинической практики существенно улучшались контроль над эТБА и КЖ пациентов при благоприятном профиле безопасности.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, тяжелая эозинофильная бронхиальная астма, бенрализумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Финансирование исследования осуществлялось компанией ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» без предоставления препарата. Представители компании не принимали участия в подготовке статьи, не несут ответственности за содержание статьи и любые возможные договоренности, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение представителей компании может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен этическим комитетом каждого из клинических центров. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

© Фомина Д.С. и соавт., 2024

Для цитирования: Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Лещенко И.В., Шульженко Л.В. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: результаты проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 441–453. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-441-453

Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: results of a real clinical practice prospective study BEST in Russia

Daria S. Fomina¹⁻³✉, Galina L. Ignatova⁴, Tatiana G. Kabanova⁵, Anastasia A. Kameleva⁶,
Liliya S. Kozyreva⁷, Ninel I. Kosyakova⁸, Lyubov M. Kudelya⁹, Nataliya A. Kuzubova¹⁰, Igor V. Leshchenko¹¹⁻¹³,
Larisa V. Shulzhenko^{14, 15}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health: ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia

³ Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

⁵ State Budgetary Health Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky”: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

⁶ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Republic of Bashkortostan, Russia

⁸ Federal State Budgetary Institution of Science, Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Prospekt Nauki 3, Moscow Region, Pushchino, 142290, Russia

⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: Krasnyy Prospekt 52, Novosibirsk, 630091, Russia

¹⁰ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

- ¹¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- ¹² Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- ¹³ Limited Liability Company "Novaya bol'nitsa" Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia
- ¹⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mitrofana Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia
- ¹⁵ Federal Budgetary Healthcare Institution "Research Institute – Regional Hospital No.1. Named after S.V.Ochapovskiy": ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

The study of the efficacy of biological therapy in patients with severe bronchial asthma in real world settings is a relevant task since observational research programs allow answering questions that fall out of focus with a strict selection of patients in RCT. Multicenter studies are prioritized because they allow combining and systematizing additional previously undescribed data in a wider population. The aim of the BEST study (*Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia*) was to confirm the clinical effectiveness of benralizumab regarding change of disease control and quality of life (QoL) level associated with respiratory status in patients with eosinophilic phenotype of uncontrolled severe asthma in real clinical practice in Russia. **Methods.** An open-label non-randomised multicenter study was conducted involving 59 adult patients with severe eosinophilic asthma. Benralizumab was prescribed according to indications used in routine practice in addition to maintenance therapy. The duration of follow-up was 56 weeks. Disease control level was assessed using the Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5), and QoL associated with respiratory status was assessed using the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Patients' Global Impression of Change (PGIC) and Patients' Global Impression of Severity (PGIS) were used for subjective assessments of the well-being of patients. The frequency of exacerbations, usage of systemic corticosteroids (SCS), and functional parameters were also evaluated. **Results.** The use of benralizumab led to a clinically significant improvement in ACQ-5 and SGRQ scores, a significant decrease in the frequency of exacerbations and a significant increase in pre- and post-bronchodilation FEV₁ and FVC. There was an improvement in the well-being of patients according to the PGIC and PGIS scales. The SCS dose did not change. The therapeutic effect of benralizumab occurred quickly and persisted throughout the whole study, demonstrating the most significant changes in effectiveness values by the 56th week of treatment. **Conclusion.** The use of benralizumab in real clinical practice significantly improved the control of severe eosinophilic asthma and QoL of patients and was associated with a favorable safety profile.

Key words: biological agents, severe eosinophilic asthma (SEA), benralizumab.

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

Funding. The article was published with the support of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. AstraZeneca provided funding for the scientific research, but not the drug products. The representatives of the sponsor did not participate in the writing of this article and are not responsible for the content of the article and any possible financial or other agreements with any third parties related to this article. The opinion of the sponsor's representatives may differ from the opinion of the authors of the article and the editorial board.

Ethical expertise. The study protocol was approved by ethics committee of each of the study sites. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

© Fomina D.S. et al., 2024

For citation: Fomina D.S., Ignatova G.L., Kabanova T.G., Kameleva A.A., Kozyreva L.S., Kosyakova N.I., Kudelya L.M., Kuzubova N.A., Leshchenko I.V., Shulzhenko L.V. Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: results of a real clinical practice prospective study BEST in Russia. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 441–453 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-441-453

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных респираторных заболеваний, которым в мире страдают почти 300 млн пациентов. По данным исследований, распространенность БА среди взрослого населения Российской Федерации составляет 6–6,9 % [1], причем на долю тяжелой БА (ТБА), связанной со значительным снижением качества жизни (КЖ) и высокими расходами на лечение, по разным оценкам приходится от 3 до 10 % [2]. В то же время существуют свидетельства того, что распространенность БА, в т. ч. ТБА, может в несколько раз превышать показатели официальной статистики [3], к тому же заболеваемость БА в мире неуклонно растет.

Согласно положениям Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*), пациенту с ТБА для достижения и поддержания контроля над заболеванием или когда заболевание остается неконтролируемым, несмотря на терапию, требуется применение высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов (иГКС) / длительно действующих

β-агонистов адренорецепторов (ДДБА), тиотропия бромида, таргетной терапии и / или системных ГКС (сГКС) [4].

ТБА, в особенности ее неконтролируемая форма, характеризуется плохим контролем над симптомами и высокой частотой обострений. Больные внепланово обращаются за медицинской помощью, в т. ч. неотложной, госпитализируются, составляя группу повышенного риска летального исхода, что приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения и росту непрямых затрат, обусловленных временной утратой нетрудоспособности, инвалидностью и летальностью [3].

В современной популяции пациентов с БА отмечается тенденция к увеличению резистентности к стандартным базисным препаратам, а контроля над БА не удается достичь у 38–74 % больных даже при условии постоянной поддерживающей терапии высокими дозами иГКС и их комбинациями с ДДБА [3, 5]. Учитывая, что контроль над БА является главной целью терапии заболевания, одной из важнейших за-

дач является выбор оптимальной стратегии лечения, которая позволит реализовать ее у наибольшего числа пациентов.

У более чем 50 % пациентов с ТБА выявляются признаки доминирующего эозинофильного воспаления, которое связано с наиболее тяжелым течением заболевания, худшими контролем и прогнозом [3, 6].

Основным цитокином, инициирующим и поддерживающим эозинофильное воспаление при БА, является интерлейкин (IL)-5, который высвобождается Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа (Th2) и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (IL-C2). Помимо активации эозинофилов, IL-5 участвует в их пролиферации, дифференцировке и выживании, что приводит к быстрому и значительному увеличению пула IL-5-зависимых эозинофилов в крови и тканях [7].

За последние годы в лечении ТБА эозинофильного фенотипа (эТБА) достигнуты значительные успехи благодаря новым таргетным биологическим методам лечения. В настоящее время существует 2 моноклональных антитела (МАТ) против IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) и 1 МАТ – против α -субъединицы рецептора IL-5 (бенрализумаб). Показано, что применение всех этих таргетных лекарственных препаратов против IL-5 ассоциировано со значимым снижением количества обострений, что подтверждает центральную роль эозинофилов при эТБА [8].

Меполизумаб и реслизумаб непосредственно связывают циркулирующий и тканевый IL-5, что препятствует его взаимодействию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов, снижая образование клеток и выраженность эозинофилии [9].

Бенрализумаб представляет собой гуманизированное МАТ, которое связывается с α -субъединицей рецептора к IL-5 на поверхности эозинофилов, что, помимо предотвращения связывания IL-5 со своим рецептором, приводит к антилого-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и способствует прямому, быстрому и почти полному истощению эозинофилов в крови, мокроте, слизистой оболочке дыхательных путей и костном мозге [10]. Описанные механизмы действия бенрализумаба влекут за собой быстрое развитие клинических эффектов, что позволяет рассматривать его как наиболее перспективный из имеющихся препаратов биологической терапии в лечении пациентов с эТБА.

По результатам основных исследований III фазы SIROCCO [11] и CALIMA [12] показано, что при назначении бенрализумаба достоверно снижалась частота обострений БА, улучшались функциональные показатели легких и уровень контроля над заболеванием. Кроме того, по результатам исследования ZONDA [13], при терапии бенрализумабом на 75 % снижалась доза принимаемых сГКС. Дополнительно в расширенной фазе исследований BORA [14] и MELTEMI [15] продемонстрированы долгосрочная эффективность и безопасность препарата при его применении в течение в общей сложности до 5 лет. Установлено, что бенрализумаб хорошо переносился,

частота нежелательных явлений (НЯ) была близка к таковой в группах плацебо.

Накопленный клинический опыт использования бенрализумаба при ТБА получил свое отражение в международных согласительных документах. Так, согласно последним рекомендациям GINA [4] и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) / Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) [16], применение терапии анти-IL-5 / IL-5R предлагается в качестве дополнения к базисной терапии эТБА. В Российской Федерации бенрализумаб зарегистрирован с 2019 г. и показан к применению у взрослых пациентов с эТБА в качестве дополнительной поддерживающей терапии.

Тем не менее большинство данных об эффективности бенрализумаба получено по результатам рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые часто ограничены строгими критериями включения, что может не отражать эффективность в гетерогенной популяции. Проведение исследований в реальной клинической практике представляет собой практический интерес, поскольку позволяет получить и систематизировать дополнительные данные пациентов, которые в большинстве своем остаются за рамками РКИ, и исследовать эффективность препарата на более широкой популяции, что повышает обобщенность результатов.

Целью настоящего исследования явилось подтверждение клинической эффективности применения бенрализумаба в отношении уровня контроля над заболеванием и КЖ, связанным с состоянием дыхательной системы, у пациентов с неконтролируемой эТБА в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации.

Материалы и методы

На базе 10 российских клинических центров, специализирующихся на лечении эТБА, проведено многоцентровое несравнительное проспективное исследование. Данное исследование является частью международной программы XALOC по оценке эффективности бенрализумаба в реальной клинической практике. Международное название исследования – *Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe AsThma in Russia (BEST)*.

В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет с эТБА. Все пациенты получали бенрализумаб в рамках показаний, используемых в рутинной практике, в дополнение к базисной терапии БА и наблюдались в клиническом центре амбулаторно; все включенные пациенты завершили исследование в соответствии с планом и представляли собой финальную когорту для проведения анализа.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом каждого из клинических центров. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Критерии включения в исследование:

- диагноз неконтролируемой ТБА;
- БА, при которой требуется применение высоких доз иГКС в сочетании с ДДБА в качестве поддерживающей терапии;
- как минимум 2 обострения БА за последние 12 мес. или 1 обострение в случае, если пациент получал сГКС ≥ 6 мес. подряд непосредственно перед включением в исследование (эквивалентно дозе преднизолона 7,5–40 мг в сутки);
- документально подтвержденный уровень эозинофилов крови ≥ 300 или ≥ 150 клеток / мкл в случае, если пациент принимал сГКС ≥ 6 мес. подряд непосредственно перед включением в исследование (эквивалентно дозе преднизолона 7,5–40 мг в сутки);
- способность пациента понять и выполнять требования и процедуры исследования, в т. ч. заполнить опросники и подписать письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие других подтвержденных заболеваний легких, например хронической обструктивной болезни легких, а также использование препарата не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, например при беременности или лактации;
- сопутствующее лечение любыми другими биологическими препаратами по любому показанию или предшествующее лечение биологическими препаратами;
- допустимые «отмывочные» периоды для других биопрепаратов при БА ≥ 4 мес. или в течение 5 периодов полуыведения от последней полученной дозы предыдущего биологического препарата. Учитывался наибольший по продолжительности временной отрезок (5 периодов, или 4 мес.);
- параллельное участие в интервенционном клиническом исследовании, за исключением следующих случаев:
 - параллельная регистрация в национальном реестре ТБА;
 - завершение участия в любом другом клиническом исследовании, в т. ч. с применением биологических препаратов в течение ≥ 4 мес. или 5 периодов полуыведения от последней дозы предыдущего биологического препарата.

Учитывался наибольший по продолжительности временной отрезок (5 периодов, или 4 мес.).

- острое или хроническое заболевание, которое, по мнению исследователя, ограничивает способность пациента заполнять анкеты или участвовать в этом исследовании, или может оказывать влияние на интерпретацию результатов.

Решение о начале терапии бенрализумабом врач принимал независимо от включения пациента в исследование. Пациенты получали 3 подкожные инъекции бенрализумаба в дозе 30 мг, начиная с исходного визита (0-я неделя) каждые 4 нед., затем – каждые 8 нед. в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Данные исследования собирались врачом проспективно в ходе обычной клинической практики во время визитов для анализа состояния здоровья в течение периода наблюдения, который составил 56 нед. (см. рисунок).

Для оценки уровня контроля над заболеванием использовался опросник по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5). Для оценки КЖ, связанного с состоянием дыхательной системы, использовался опросник госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ). Субъективно самочувствие пациентов было отражено по заполняемой шкале самооценки изменения своего состояния (*Patients' Global Impression of Change* – PGIC) и шкале самооценки тяжести заболевания (*Patients' Global Impression of Severity* – PGIS).

При применении опросника ACQ-5 каждому из пунктов присваивалось значение от 0 (хороший контроль) до 6 (плохой контроль). Общий балл по ACQ-5 вычислялся как среднее арифметическое для 5 ответов. Результаты $< 0,75$ балла оценивались как хороший контроль; 0,75–1,5 – частичный контроль; $> 1,5$ – неконтролируемая БА. Клинически значимым считалось улучшение показателя по шкале ACQ-5 (снижение балла на $\geq 0,5$).

По шкале SGRQ улучшение в процессе терапии – снижение оценки на 4 балла (минимальная клинически значимая разница) являлось показателем слабо выраженного эффекта, 8 баллов – умеренного, 12 баллов – выраженного эффекта [17].

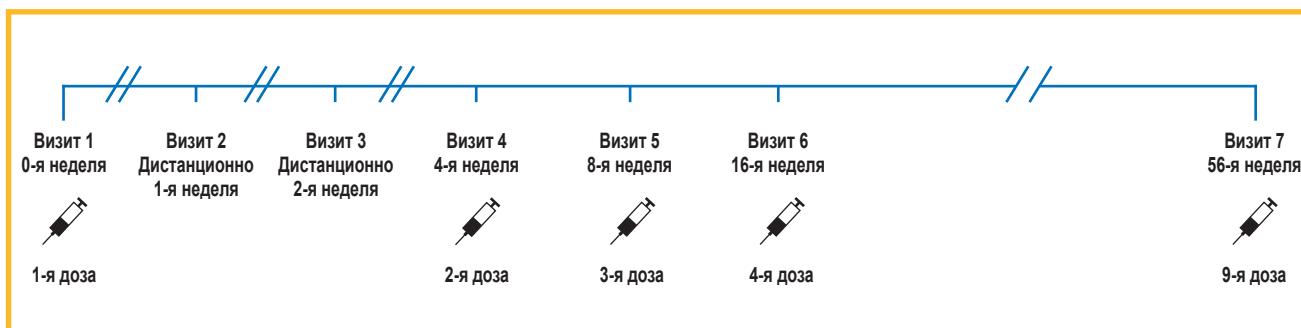


Рисунок. Схема исследования

Figure. Study flow chart

Таблица 1
Демографические характеристики исследуемой популяции (n = 59)
Table 1
Demographic characteristics of the study population (n = 59)

Параметр	Значение	Число пациентов в выборке, n (%)	95%-ный ДИ
Пол	Женский	43 (72,88)	59,73–83,64
	Мужской	16 (27,12)	16,36–40,27
Статус курения	Не курит	46 (77,97)	65,27–87,71
	Курит	8 (13,56)	6,04–24,98
	Бывший курильщик	5 (8,47)	2,81–18,68

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

При проведении спирометрии оценивались пре- и постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ).

Удаленно (по телефону) осуществлялись дополнительные визиты на 1-й и 2-й неделях с целью получения результатов для заполнения опросников ACQ-5, PGIC и PGIS.

К первичному исходу относилось изменение среднего балла по ACQ-5 и SGRQ через 8 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем. Дополнительными конечными точками в ходе исследования являлись изменение оценки по ACQ-5, состояние пациента по шкалам PGIC и PGIS, частота обострений БА, прием сГКС, показатели функции внешнего дыхания.

Анализ осуществлялся с использованием стандартных статистических пакетов. Собранныя клиническая информация также использовалась для анализа безопасности применения препарата. Все НЯ документировались.

Результаты статистического анализа представлены с использованием описательных статистик (среднее арифметическое и стандартное отклонение – $m \pm SD$) и оценок с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Для пропорций рассчитывались 95%-ные ДИ Клоппера–Пирсона, для средних значений 95%-ные ДИ рассчитывались на основе t-распределения.

Результаты

В исследовании приняли участие 59 пациентов (16 (27,12 %) – мужчин, 43 (72,88 %) – женщины в возрасте от 21 до 74 лет; средний возраст – 53,27 ± 12,54 года (95%-ный ДИ – 50,0–56,54)). На момент включения в исследование 91,53 % пациентов не курили (табл. 1).

Значимой сопутствующей патологией являлся хронический риносинусит с полипами носа, выявленный у 24 (40,68 %) пациентов (табл. 2). Большинство (47 (79,66 %)) пациентов на момент назначения бенрализумаба получали базисную терапию БА высокими дозами иГКС в сочетании с ДДБА, при этом 21 (35,59 %) пациент принимал сГКС. За предшествующий год зафиксировано от 2 до 10 (в среднем 3,24) обострений БА, большинство из которых приводили к госпитализации или обращению за неотложной помощью, что указывало на не-

контролируемый характер заболевания, несмотря на проводимую базисную терапию. У всех пациентов при включении наблюдалась выраженная эозинофilia крови, средний уровень эозинофилов составлял 742,73 кл. / мкл (95%-ный ДИ – 627,12–858,34), что указывало на эТБА.

Оценка показателей опросников ACQ-5 и SGRQ через 8 нед. лечения по сравнению с исходными значениями

Средняя оценка по ACQ-5 на визите 1 составляла 3,3 балла (95%-ный ДИ – 3,06–3,54), что свидетельствовало об исходно неконтролируемом течении БА.

Через 8 нед. лечения бенрализумабом средний балл по ACQ-5 значительно снизился на –1,68 балла (95%-ный ДИ – 2,03 – (–1,34)), что свидетельствовало о значимом и быстром улучшении контроля над заболеванием. Изменение показателей по ACQ-5 через 8 нед. терапии (визит 5) представлено в табл. 3.

Средняя оценка по SGRQ на визите 1 составляла 2 545,51 балла, или 63,96 % от максимально возмож-

Таблица 2
Сопутствующая патология пациентов (n = 59)
Table 2
Comorbidities of the patients (n = 59)

Сопутствующая патология	Число пациентов в выборке, n (%)
Хронический риносинусит с полипами носа	24 (40,68)
Гипертоническая болезнь сердца	14 (23,73)
Аллергический ринит	11 (18,64)
Сенсибилизация	5 (8,47)
Хронический гастрит	4 (6,78)
Гипотиреоз	3 (5,08)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	3 (5,08)
Лекарственная непереносимость	3 (5,08)
Синусит	3 (5,08)
Хроническая сердечная недостаточность	2 (3,39)
Автоиммунный тиреоидит	2 (3,39)
Аллергический конъюнктивит	2 (3,39)
Фарингит	2 (3,39)
Сахарный диабет 2-го типа	2 (3,39)
Сосудистая энцефалопатия	2 (3,39)

Таблица 3

Изменение средней оценки по опроснику ACQ-5 через 8 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями (n = 59); баллы

Table 3

Mean ACQ-5 score change from baseline after 8 weeks of treatment with benralizumab (n = 59); points

Номер визита	Параметр	Средняя оценка	95%-ный ДИ
1 (исходно)	Балл по ACQ-5	3,30	3,06–3,54
5 (8-я неделя)	Балл по ACQ-5	1,62	1,36–1,87
	Изменение балла по ACQ-5	-1,68	-2,03 – (-1,34)

Примечание: ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ДИ – доверительный интервал.

ног общего балла по шкале SGRQ (95%-ный ДИ – 59,31–68,62).

Через 8 нед. лечения бенрализумабом оценка по SGRQ в среднем значительно снизилась – на -22,76 % (95%-ный ДИ – 29,88 – (-15,63)), что свидетельствовало о значимом и быстром улучшении КЖ пациентов. Изменение показателей по SGRQ через 8 нед. терапии (визит 5) представлено в табл. 4.

Оценка показателей опросника ACQ-5 к 56-й неделе лечения по сравнению с исходными значениями

Терапевтический эффект сохранялся через 16 нед. от начала терапии бенрализумабом, оценка по ACQ-5 снизилась в среднем до 1,42 балла (на 1,88 балла ниже исходного значения) (95%-ный ДИ – 2,24 – (-1,52)), что свидетельствовало о клиническом улучшении и переходе заболевания в статус контролируемого.

Наибольшее клиническое улучшение наблюдалось через 56 нед. терапии бенрализумабом, оценка по ACQ-5 снизилась на -2,42 балла по сравнению с исходным значением (95%-ный ДИ – 2,72 – (-2,13)) и составила 0,88 балла, подтверждая устойчивость достигнутых изменений.

Контроль над заболеванием проградиентно улучшался на протяжении всего исследования, причем клинически значимые изменения наблюдались уже через 1 нед. терапии (снижение оценки по ACQ-5 на $\geq 0,5$ балла) на контрольном визите у 57,63 % пациентов (табл. 5).

Через 56 нед. практически у всех пациентов оценка по ACQ-5 снизилась на $\geq 0,5$ балла по сравнению с исходным значением и только у 3 (5,08 %) пациентов изменения не достигали минимальной клинически

значимой разницы. При этом доля пациентов, у которых оценка по ACQ-5 составила < 0,75 балла (хороший контроль), также возрастила в ходе исследования, составляя от 10,17 % в первые 4 нед. терапии до 37,29 % через 16 и 56 нед. терапии, причем исходно (визит 1) таких пациентов не выявлено.

Оценка состояния пациентов по PGIC и PGIS

Существенное улучшение состояния пациентов отмечено также по шкалам самооценки изменения состояния (7-балльная шкала PGIC, согласно которой 1 балл означает значительное улучшение, 7 – значительное ухудшение) и самооценки тяжести заболевания (6-балльная шкала PGIS, согласно которой 0 баллов означает отсутствие симптомов, 5 – очень серьезные симптомы).

Уже на визите 2 (1-я неделя) у 55,93 % пациентов отмечено незначительное улучшение, в то время как со 2-й недели существенно начала увеличиваться доля пациентов с отчетливым улучшением, составляя от 20,34 % на визите 3 (2-я неделя) до 52,54 % – на визите 7 (56-я неделя). При этом через 56 нед. значительное улучшение терапии продемонстрировано у 28,81 % пациентов.

Аналогичным образом изменялась оценка по шкале PGIS. Исходно у большинства пациентов (52,54 %) отмечались серьезные симптомы, в то время как уже с 1-й недели доля пациентов, испытывающих серьезные симптомы, уменьшилась в 2 раза, с полным их исчезновением через 8 нед. терапии. Параллельно в ходе всего периода наблюдения возрастало число пациентов, у которых какие-либо симптомы отсутствовали, составив через 56 нед. терапии 45,76 %.

Таблица 4

Показатели оценки по опроснику SGRQ и их изменение через 8 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями (% от максимальной оценки в баллах по SGRQ) (n = 59)

Table 4

Номер визита	Параметр	Средняя оценка	95%-ный ДИ
1 (исходно)	SGRQ	63,96	59,31–68,62
5 (8-я неделя)	SGRQ	41,2	35,71–46,7
	Изменение SGRQ	-22,76	-29,888 – (-15,633)

Примечание: SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – опросник госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5

Изменение средней оценки по опроснику ACQ-5 через 1, 2, 4, 8, 16 и 56 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями (n = 59); баллы

Table 5

Mean ACQ-5 score change from baseline by 1, 2, 4, 8, 16 and 56 weeks of treatment with benralizumab (n = 59); points

Номер визита	Параметр	Средняя оценка	95%-ный ДИ
1 (исходно)	Оценка по ACQ-5	3,30	3,06–3,54
2 (1-я неделя)	Оценка по ACQ-5	2,32	2,03–2,61
	Изменение оценки по ACQ-5	-0,98	-1,29 – (-0,67)
3 (2-я неделя)	Оценка по ACQ-5	2,08	1,82–2,35
	Изменение оценки по ACQ-5	-1,22	-1,53 – (-0,91)
4 (4-я неделя)	Оценка по ACQ-5	1,95	1,7–2,2
	Изменение оценки по ACQ-5	-1,36	-1,67 – (-1,04)
5 (8-я неделя)	Оценка по ACQ-5	1,62	1,36–1,87
	Изменение оценки по ACQ-5	-1,68	-2,03 – (-1,34)
6 (16-я неделя)	Оценка по ACQ-5	1,42	1,17–1,67
	Изменение оценки по ACQ-5	-1,88	-2,24 – (-1,52)
7 (56-я неделя)	Оценка по ACQ-5	0,88	0,68–1,07
	Изменение оценки по ACQ-5	-2,42	-2,72 – (-2,13)

Примечание: ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ДИ – доверительный интервал.

Оценка показателей функции легких

В ходе исследования продемонстрирована тенденция к увеличению показателей пре- и пост-ОФВ₁ и ФЖЕЛ с максимальным улучшением пре- и пост-ОФВ₁ на 0,43 л, пре-ФЖЕЛ – на 0,44 л, пост-ФЖЕЛ – на 0,33 через 56 нед. терапии. Значимое улучшение показателей ОФВ₁ отмечено, начиная с 8-й недели, ФЖЕЛ – с 16-й недели терапии (табл. 6).

У 45,76 % пациентов показатель пре-ОФВ₁ через 56 нед. увеличился на > 20 %, что свидетельствовало о значительном улучшении функции легких.

У большинства пациентов (96,6 %) не регистрировались обострения как к 16-й, так и 56-й неделе терапии. Средняя ежегодная частота обострений в исследовании составила 0,07. Ни у кого из пациентов не наблюдалось изменений дозы ежедневно принимаемых сГКС. Причины отсутствия снижения дозы сГКС не были указаны исследователями и их определение не входило в задачи данной работы. Для установления дополнительных возможностей отмены и снижения дозы сГКС требуется дальнейшее изучение вопроса в рамках последующих исследований.

Профиль безопасности бенрализумаба оценивается как благоприятный. В ходе исследования зарегистрированы 11 НЯ у 6 (10,17 %) из 59 пациентов (табл. 7), в т. ч. 2 серьезных НЯ – обострение БА и пневмония. Большинство НЯ были легкой степени и разрешились без последствий и, по мнению исследователя, не имели связи с терапией бенрализумабом. Временная отмена терапии в связи с возникновением НЯ потребовалась только в 1 случае.

Обсуждение

Проведен анализ результатов исследования эффективности и безопасности терапии бенрализумабом

при лечении эТБА в условиях реальной клинической практики.

Продемонстрировано значимое улучшение по ACQ-5 и SGRQ через 8 нед. терапии (снижение показателей на -1,68 балла (-22,76 соответственно)). Контроль над заболеванием проградиентно улучшался в ходе терапии бенрализумабом на протяжении всего исследования с наиболее значительными изменениями на 56-й неделе, причем значимые изменения наблюдались уже с 1-й недели терапии, что свидетельствует о быстром наступлении клинического эффекта и устойчивости достигнутых изменений.

Данные изменения коррелировали с быстрым уменьшением тяжести симптомов БА и увеличением показателей пре- и пост-ОФВ₁ и ФЖЕЛ, начиная с 8-й недели; наиболее значительные изменения также достигались через 56 нед. терапии. Установлено снижение частоты обострений; у подавляющего большинства (96,6 %) пациентов обострения отсутствовали как к 16-й, так и к 56-й неделе терапии. Отмечались единичные НЯ, большинство из них разрешились без последствий и не были связаны с лечением бенрализумабом. Ни при одном НЯ не потребовалось полной отмены терапии. Полученные результаты исследования согласуются с данными как клинических исследований, так и исследований в реальной клинической практике.

По данным J.D.Jackson et al. (2022) [18], у 45,6 % пациентов с неконтролируемой эТБА достигнуто значимое улучшение контроля над заболеванием через 4 нед. после начала применения бенрализумаба, причем данное улучшение сохранялось через 48 нед. терапии.

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования фазы III ANDHI [19], при назначении бенрализумаба снижалась частота обострений БА, улучшались контроль над заболеванием, самочувствие пациентов, функция легких и КЖ через 24 нед. терапии, причем значимые изме-

Таблица 6

Показатели функции внешнего дыхания через 8, 16 и 56 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями (n = 59); л

Table 6

Respiratory function parameters after 8, 16 and 56 weeks of treatment with benralizumab compared to baseline (n = 59); л

Номер визита	Параметр	Среднее значение	95%-ный ДИ
1 (исходно)	Пре-ОФВ ₁	1,81	1,62–2,01
	Пост-ОФВ ₁	1,99	1,76–2,22
	Пре-ФЖЕЛ	2,70	2,45–2,95
	Пост-ФЖЕЛ	2,87	2,59–3,16
5 (8-я неделя)	Пре-ОФВ ₁	2,07	1,86–2,29
	Изменение пре-ОФВ ₁	0,28	0,13–0,42
	Пост-ОФВ ₁	2,32	2,09–2,56
	Изменение пост-ОФВ ₁	0,32	0,14–0,5
	Пре-ФЖЕЛ	2,86	2,6–3,11
	Изменение пре-ФЖЕЛ	0,16	-0,02–0,35
	Пост-ФЖЕЛ	3,11	2,84–3,37
6 (16-я неделя)	Изменение пост-ФЖЕЛ	0,23	0–0,47
	Пре-ОФВ ₁	2,06	1,86–2,26
	Изменение пре-ОФВ ₁	0,30	0,13–0,46
	Пост-ОФВ ₁	2,21	2–2,42
	Изменение пост-ОФВ ₁	0,31	0,13–0,49
	Пре-ФЖЕЛ	2,88	2,61–3,14
	Изменение пре-ФЖЕЛ	0,28	0,05–0,5
7 (56-я неделя)	Пост-ФЖЕЛ	2,97	2,71–3,23
	Изменение пост-ФЖЕЛ	0,29	0,06–0,52
	Пре-ОФВ ₁	2,22	2,03–2,4
	Изменение пре-ОФВ ₁	0,43	0,25–0,61
	Пост-ОФВ ₁	2,34	2,14–2,55
	Изменение пост-ОФВ ₁	0,43	0,23–0,63
	Пре-ФЖЕЛ	3,07	2,83–3,31
	Изменение пре-ФЖЕЛ	0,44	0,21–0,67
	Пост-ФЖЕЛ	3,13	2,88–3,38
	Изменение пост-ФЖЕЛ	0,33	0,07–0,58

Примечание: пре-ОФВ₁ – пребронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; пост-ОФВ₁ – постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; пре-ФЖЕЛ – пребронходилатационная форсированная жизненная емкость легких; пост-ФЖЕЛ – постбронходилатационная форсированная жизненная емкость легких; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 7

Характеристика нежелательных явлений в ходе исследования; %

Table 7

Adverse events during the study; %

Системно-органный класс	Предпочтительный термин	Число пациентов с НЯ	Число НЯ
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	1 (1,69)	1 (9,09)
Инфекции и инвазии	Коронавирусная инфекция COVID-19	1 (1,69)	1 (9,09)
	Фарингит	1 (1,69)	1 (9,09)
	Пневмония	1 (1,69)	1 (9,09)
	Вирусная инфекция дыхательных путей	2 (3,39)	2 (18,18)
	Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	1 (1,69)	1 (9,09)
Нарушения:			
• мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия	1 (1,69)	1 (9,09)
• нервной системы	Головная боль	1 (1,69)	1 (9,09)
• дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Бронхоспазм	1 (1,69)	1 (9,09)
	Асфиксия	1 (1,69)	1 (9,09)

Примечание: НЯ – нежелательное явление.

нения отмечались в рамках раннего ответа (между 1-й и 4-й неделей). Так, на 24-й неделе оценка по опроснику SGRQ снизилась на –23,06 балла, причем данное улучшение наблюдалось, начиная с 4-й недели лечения. Показатели контроля согласно ACQ-6, улучшение оценок по PGIC и PGIS, а также значимый прирост ОФВ₁ наблюдались уже со 2-й недели после инициации. Частота обострений в течение 24 нед. значительно снизилась – на 49 % по сравнению с плацебо.

Аналогичное существенное улучшение КЖ пациентов продемонстрировано по данным открытого исследования фазы III PONENTE [20] (снижение оценки по SGRQ на –19,65 балла по окончании поддерживающей фазы), при этом у 62,9 % пациентов удалось достичь 100%-го снижения суточной дозы сГКС при улучшении контроля над БА.

По данным систематического обзора основных РКИ бенрализумаба, проведенного *I.Agache et al.* (2020) [21], в результате применения препарата увеличивался показатель ОФВ₁, однако изменения не достигали клинически значимой разницы; объединенный прирост ОФВ₁ составлял 140 мл (95%-ный ДИ – 90–190). В условиях реальной клинической практики продемонстрировано более выраженное улучшение функции легких. Так, по объединенным данным 5 исследований после лечения бенрализумабом наблюдалось повышение ОФВ₁ на 210 мл (95%-ный ДИ – 80–340) [22]. Через 8 нед. терапии прирост показателя ОФВ₁ составил в среднем 280 мл, наиболее значимо – к 56-й неделе (до 430 мл; 95%-ный ДИ – 250–610), при этом примерно у 50 % пациентов достигнуто увеличение показателя ≥ 20 %. Продемонстрировано, что при назначении бенрализумаба у пациентов с эТБА улучшается функция легких, однако для получения более точных оценок требуются дальнейшие исследования.

Данное исследование проводилось в одной группе без рандомизации субъектов, таким образом, провести сравнение эффективности бенрализумаба с другими возможными вариантами лечения не представилось возможным. Между тем полученные результаты указывают на ранний и выраженный ответ на лечение, что согласуется с данными ранее проведенных исследований и накопленным клиническим опытом.

Результаты исследования BEST подтверждают данные ранее проведенного промежуточного анализа эффективности бенрализумаба через 16 нед. терапии [23]. Достигнутые изменения являются устойчивыми, что говорит о долгосрочной эффективности препарата у пациентов с эТБА.

Заключение

У взрослых пациентов с эТБА при добавлении бенрализумаба к базисной поддерживающей терапии быстро достигаются улучшение показателей контроля над заболеванием и КЖ, связанного с дыхательной функцией, отмечается также повышение показателей функции внешнего дыхания. Также установлено сокращение числа обострений к 16-й неделе, сохраняющееся на протяжении 56 нед. Эффект от терапии в отношении улучшения контроля над заболеванием

проявлялся уже через 1 нед. после первой инъекции бенрализумаба. Профиль безопасности оценивался как благоприятный: в ходе исследования зарегистрированы 11 НЯ, большинство из которых разрешились без последствий, указанные НЯ не были связаны с исследуемой терапией. Таким образом, по результатам проведенного исследования показана эффективность и безопасность препарата в условиях реальной клинической практики.

Таким образом, впервые показаны результаты терапии бенрализумабом на значительной российской популяции пациентов в течение 52 нед., что определяет новизну и ценность данной работы.

Литература

1. Alzaabi A., Idrees M., Behbehani N. Cross-sectional study on asthma insights and management in the Gulf and Russia. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (6): 430–436. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4180.
2. Hekking P.P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
3. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология.* 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://www.kineid.org/wp-content/uploads/2023/06/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: March 04, 2024].
5. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения. *Пульмонология.* 2018; 28 (5): 584–601. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601.
6. Pavord I.D. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (Suppl.): S143–149. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-168AW.
7. Hillas G., Fouka E., Papaioannou A.I. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14 (4): 353–365. DOI: 10.1080/17476348.2020.1718495.
8. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В. Терапия тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным фенотипом. *Поликлиника.* 2021; (1): 24–28. Доступно на: <https://poliklin.ru/imagearticle/202001/24-28.pdf> [Дата обращения: 05.03.24].
9. Bakakos A., Rovina N., Bakakos P. Treatment challenges in severe eosinophilic asthma: differential response to anti-IL-5 and anti-IL-5R therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (8): 3969. DOI: 10.3390/ijms22083969.
10. Tan L.D., Bratt J.M., Godor D. et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 71–81. DOI: 10.2147/JAA.S78049.
11. Bleeker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
12. FitzGerald J.M., Bleeker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
13. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.

14. Busse W.W., Bleeker E.R., FitzGerald J.M. et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 46–59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
15. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
16. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-20.
17. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327. DOI: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
18. Jackson D.J., Burhan H., Menzies-Gow A. et al. Benralizumab effectiveness in severe asthma is independent of previous biologic use. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1534–1544.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.014.
19. Harrison T.W., Chaney P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
20. Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G. et al. Adrenal function recovery after durable oral corticosteroid sparing with benralizumab in the PONENTE study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (6): 2103226. DOI: 10.1183/13993003.03226-2021.
21. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
22. Charles D., Shanley J., Temple S.N. et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2022; 52 (5): 616–627. DOI: 10.1111/cea.14112.
23. Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г. и др. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 374–385. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385.

Поступила: 03.04.24
Принята к печати: 20.05.24

References

1. Alzaabi A., Idrees M., Behbehani N. Cross-sectional study on asthma insights and management in the Gulf and Russia. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (6): 430–436. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4180.
2. Hekking P.P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
3. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V. et al. [Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358 (in Russian).
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://www.kineed.org/wp-content/uploads/2023/06/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: March 04, 2024].
5. Zyryanov S.K., Butranova O.I. [Genetically engineered drugs for treatment of bronchial asthma: recent achievements]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (5): 584–601 DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601 (in Russian).
6. Pavord I.D. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (Suppl.): S143–149. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-168AW.
7. Hillas G., Fouka E., Papaioannou A.I. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14 (4): 353–365. DOI: 10.1080/17476348.2020.1718495.
8. Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V. [Therapy of severe bronchial asthma with eosinophilic phenotype]. *Poliklinika*. 2021; (1): 24–28. Available at: <https://poliklin.ru/imagearticle/202001/24-28.pdf> [Accessed: March 05, 2024] (in Russian).
9. Bakakos A., Rovina N., Bakakos P. Treatment challenges in severe eosinophilic asthma: differential response to anti-IL-5 and anti-IL-5R therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (8): 3969. DOI: 10.3390/ijms22083969.
10. Tan L.D., Bratt J.M., Godor D. et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J. Asthma Allergy*. 2016; 9: 71–81. DOI: 10.2147/JAA.S78049.
11. Bleeker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
12. FitzGerald J.M., Bleeker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
13. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
14. Busse W.W., Bleeker E.R., FitzGerald J.M. et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 46–59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
15. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
16. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-20.
17. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327. DOI: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
18. Jackson D.J., Burhan H., Menzies-Gow A. et al. Benralizumab effectiveness in severe asthma is independent of previous biologic use. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1534–1544.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.014.
19. Harrison T.W., Chaney P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
20. Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G. et al. Adrenal function recovery after durable oral corticosteroid sparing with benralizumab in the PONENTE study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (6): 2103226. DOI: 10.1183/13993003.03226-2021.
21. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
22. Charles D., Shanley J., Temple S.N. et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2022; 52 (5): 616–627. DOI: 10.1111/cea.14112.
23. Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г. и др. [Эффективность бенрализумаба в тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России]. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 374–385. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385 (in Russian).

Received: March 04, 2024

Accepted for publication: May 20, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Фомина Дарья Сергеевна – к. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)
Daria S. Fomina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Allergist-immunologist, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of Moscow City Scientific and Practical Center of Allergology and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City «Moscow City Clinical Hospital 52», Moscow Department of Health; Professor, Non-profit Joint Stock Company "Astana Medical University", Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

Игнатова Галина Львовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (951) 238-20-71; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)
Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; Chief Freelance Pulmonologist of the Ural Federal District; tel.: (951) 238-20-71; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Кабанова Татьяна Григорьевна – к. м. н., заведующая многопрофильным дневным стационаром Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (903) 273-18-88; e-mail: kabanova75@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-9506>)
Tatiana G. Kabanova, Candidate of Medicine, Head of Multidisciplinary Day Hospital, State Budgetary Health Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky”; tel.: (903) 273-18-88; e-mail: kabanova75@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-9506>)

Камелева Анастасия Андреевна – к. м. н., аллерголог-иммунолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плещнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 854-53-93; e-mail: yurenkova84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>)
Anastasia A. Kameleva, Candidate of Medicine, Allergologist-Immunologist, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (916) 854-53-93; e-mail: yurenkova84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>)

Козырева Лиля Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института дополнительного профессионального образования, заведующая отделением пульмонологии клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: (917) 414-22-96; e-mail: liliko.65@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-393X>)
Liliya S. Kozyreva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy and General Medical Practice with a Geriatrics Course, Institute of Additional Professional Education, Head of the Department of Pulmonology at the Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; Chief Freelance Pulmonologist, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; tel.: (917) 414-22-96; e-mail: liliko.65@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-393X>)

Косякова Нинель Ивановна – д. м. н., заместитель главного врача по науке, заведующая отделением иммунологии и аллергологии больницы Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических

исследований Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (916) 469-69-19; e-mail: Nelia_kosiakova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6541-9887>)
Ninel I. Kosyakova, Doctor of Medicine, Deputy Chief Physician for Science, Head of the Department of Immunology and Allergology of the Hospital, Federal State Budgetary Institution of Science, Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 469-69-19; e-mail: Nelia_kosiakova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6541-9887>)

Куделя Любовь Михайловна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней имени академика Л.Д. Сидоровой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный пульмонолог Новосибирской области; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Lyubov M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Diseases named after Academician L.D.Sidorova, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Novosibirsk region; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Кузубова Наталья Анатольевна – д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)
Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)
Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association; Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region; Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Шульженко Лариса Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (861) 252-73-38; e-mail: lung_kkb1@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)
Larisa V. Shulzhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1. Named after S.V.Ochapovskiy”; tel.: (861) 252-73-38; e-mail: lung_kkb1@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Участие авторов

Фомина Д.С. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста
Игнатова Г.Л., Лещенко И.В. – сбор и обработка материала, редактирование текста
Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Шульженко Л.В. – сбор и обработка материала
Все авторы внесли равный вклад в планирование исследования, анализ и интерпретацию его результатов и подготовку статьи к публикации.

Authors Contribution

Fomina D.S. – research concept and design, text editing
Ignatova G.L., Leshchenko I.V. – collection and processing of the material, text editing
Kabanova T.G., Kameleva A.A., Kozyreva L.S., Kosyakova N.I., Kudelya L.M., Kuzubova N.A., Shulzhenko L.V. – collection and processing of the material
All authors made an equal contribution to the planning of the study, analysis and interpretation of its results, as well as to the preparation of this article for publication.



Применение ингаляций оксида азота при COVID-19

Х.К.Нгуен , Д.Д.Позднякова, И.А.Баранова, А.Г.Чучалин

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

Резюме

Ингаляционный оксид азота (iNO) благодаря своим свойствам оказывать противовирусное, антитромботическое и противовоспалительное действие, а также способности расширять кровеносные сосуды предлагается в качестве потенциального метода лечения COVID-19 (*CoronaVirusDisease 2019*) и постковидного синдрома (ПКС). В настоящее время недостаточно ясными остаются вопросы селекции пациентов для лечения, а также подбора оптимальной дозировки iNO, продолжительности и времени его введения, а также способы его доставки. Эти факторы могут значительно повлиять на эффективность iNO-терапии. Целью работы явились обсуждение физиологических основ использования iNO в лечении пациентов с COVID-19 и ПКС, анализ результатов проведенных исследований и демонстрация достижений в технике синтеза NO в медицине. **Заключение.** Показано, что раннее назначение и использование высоких доз iNO представляется эффективным и безопасным методом лечения пациентов с COVID-19, поскольку направлено на основные патобиологические механизмы заболевания. iNO также может быть эффективен у пациентов с ПКС. Однако требуется дальнейшее изучение оптимального (непрерывного или прерывистого) режима дозирования. Последние достижения в области синтеза NO имеют большое значение для широкого практического применения терапии iNO.

Ключевые слова: оксид азота, ингаляция оксида азота, COVID-19, постковидный синдром, лечение, синтез оксида азота.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Нгуен Х.К., и соавт., 2024

Для цитирования: Нгуен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19. *Пульмонология.* 2024; 34 (3): 454–463. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4305

Use of inhaled nitric oxide in COVID-19

Hoang C. Nguyen , Daria D. Pozdnyakova, Irina A. Baranova, Aleksandr G. Chuchalin

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

Abstract

Inhaled nitric oxide (iNO) is being considered as a potential therapeutic intervention for COVID-19 and post-COVID syndrome due to its various mechanisms such as vasodilation, antiviral activity, antithrombotic and anti-inflammatory effects. There is currently a lack of information on patient selection criteria, optimal dosing, duration and timing of administration, and methods of administration. These factors are of substantial importance for the efficacy of iNO therapy. **Aim.** To discuss the physiological basis of using inhaled nitric oxide for treating patients with COVID-19 and post-COVID syndrome, analyze the research findings, and present the achievements in nitric oxide synthesis technology in medicine. **Conclusion.** The early initiation and use of high-dose iNO appears to be an effective and safe treatment strategy for patients with COVID-19, as it targets the basic pathological mechanisms of the disease. iNO may also be a promising therapeutic option for patients with post-COVID syndrome. However, the optimal dosing regimen, continuous or intermittent, warrants further investigation. Recent advances in nitric oxide synthesis technology are of great significance for the broad practical application of iNO therapy.

Key words: nitric oxide, inhaled nitric oxide, COVID-19, post-COVID syndrome, treatment, nitric oxide synthesis.

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

Funding. There was no sponsorship for the study.

© Nguyen H.C., et al., 2024

For citation: Nguyen H.C., Pozdnyakova D.D., Baranova I.A., Chuchalin A.G. Use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (3): 454–463. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4305

Оксид азота (NO) – это газ, который синтезируется в организме человека и играет важную роль в различных физиологических процессах. Применение NO в терапевтических целях для лечения различных заболеваний давно привлекает внимание врачей. В последние годы вызывает интерес его использование у пациентов с COVID-19 (*CoronaVirusDisease 2019*) и постковидным синдромом (ПКС). Это связано с противовирусными, противовоспалительными

и антикоагуляционными свойствами NO, благодаря которым возможно уменьшить тяжесть течения COVID-19 и улучшить прогноз у пациентов. По данным первых научных работ в этой области получены обнадеживающие результаты, а накопленный опыт создает предпосылки для будущих исследований.

Целью работы явились обсуждение физиологических основ использования ингаляционного NO (iNO) в лечении пациентов с COVID-19 и ПКС, анализ ре-

зультатов проведенных исследований и демонстрация достижений в технике синтеза NO в медицине.

Роль оксида азота в организме человека

NO – одна из наиболее изученных в настоящее время молекул. Липофильная природа NO позволяет ему легко проникать через биологические мембранны и действовать как специфический и селективный медиатор клеточной сигнализации [1].

За революционное открытие NO как сигнальной молекулы, особенно в регуляции сосудистого тонуса, Роберту Фурчотту, Луису Игнааро и Фериду Мураду присвоена Нобелевская премия по физиологии и медицине (1998). Огромный вклад в изучение NO внесли отечественные ученые – член-корр. Академии наук СССР Л.А.Блюменфельд и д. б. н., профессор А.Ф.Ванин.

NO играет важную роль в координации различных жизненно важных функций практически во всех органах и системах. NO – это газ, который образуется в организме человека под влиянием 3 изоформ NO-синтазы (NOS):

- нейрональной NOS (nNOS, NOS I);
- индуцибелльной NOS (iNOS, NOS II);
- эндотелиальной NOS (eNOS, NOS III) [2].

Эти ферменты катализируют кислород и L-аргинин с образованием NO и L-цитруллина. NO активирует растворимую гуанилатциклазу (рГЦ) для синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который отвечает за большинство биологических эффектов NO [1]. В присутствии оксигенированного гемоглобина (HbO_2) NO быстро метаболизируется с образованием нитрата (NO_3^-), нитрита (NO_2^-) и метгемоглобина. Нитрат и нитрит азота могут стать вторичными источниками NO в организме, особенно во время гипоксии и ацидоза, благодаря реакции

восстановления с участием ферментов бактерий желудочно-кишечного тракта, крови и тканей [3, 4] (см. рисунок). Помимо этого, количественное определение нитритов и нитратов в крови – двух относительно стабильных метаболитов NO (обычно в виде NOx), частично отражает биоактивность NO и используется во многих исследованиях.

NO через стимуляцию синтеза цГМФ запускает ряд биохимических путей. В результате снижается уровень внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению гладких мышц, вазодилатации и ингибированию агрегации и адгезии тромбоцитов к поверхности эндотелия сосудов. Таким образом, NO играет важнейшую роль не только в регуляции кровотока в мелких сосудах и капиллярах, но и в предотвращении образования тромбов. Из-за короткого биологического периода полураспада действие NO ограничено местом его высвобождения. Это локализованное действие NO обеспечивает адекватную перфузию тканей кровью и поддержание кровотока, особенно в таких важных органах, как сердце и мозг [1].

Помимо роли в регуляции кровотока, NO проявляет и другие биологические свойства, например, оказывает влияние на рост различных патогенов, включая бактерии, грибы и вирусы. Считается, что NO, вырабатываемый лейкоцитами, играет важную роль в уничтожении ряда микроорганизмов, причем некоторые бактерии восприимчивы даже к низким концентрациям NO (100 ppb) [5]. Высокая концентрация NO в околоносовых пазухах (до 30 000 ppb) помогает поддерживать стерильность этой области в нормальном состоянии [5]. Напротив, низкий уровень назального NO у пациентов с синдромом Картагенера или муковисцидозом, возможно, способствует повышению риска развития инфекций дыхательных путей [5].

Помимо этого, доказано, что NO принимает участие и оказывает влияние на множество других био-

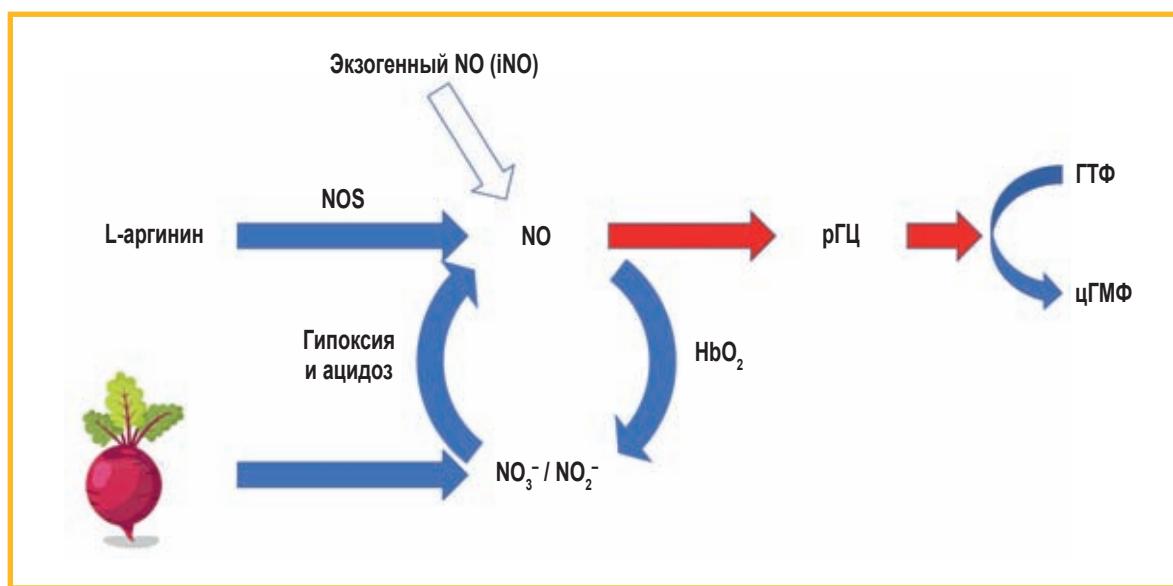


Рисунок. Нитрат-нитрит-NO-путь

Примечание: iNO – ингаляционный оксид азота; NOS – синтаза оксида азота; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; HbO_2 – оксигенированный гемоглобин; NO_3^- – нитрат, NO_2^- – нитрит азота.

Figure. Nitrate-nitrite-NO pathway

логических процессов, таких как нейротрансмиссия, ангиогенез, моторика желудочно-кишечного тракта, доставка кислорода гемоглобином, пролиферация и дифференцировка стволовых клеток и т. д. Недостаточный синтез NO связан с многочисленными патологиями, такими как когнитивные нарушения, инсульт, глаукома, легочная гипертензия, аутоиммунные заболевания, опухоли, бронхиальная астма, септический шок, серповидноклеточная анемия [6].

Оксид азота и COVID-19

Пандемия, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, привела к значительным медико-социальным последствиям. Более того, существует серьезная угроза появления новых вирусов, которые могут поразить человечество подобным образом или даже более серьезно.

SARS-CoV-2 как респираторный вирус вызывает повреждение легких, которое может быть выявлено по данным компьютерной томографии даже у лиц без симптомов болезни [7]. У многих госпитализированных пациентов течение пневмонии осложняется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [8]. В процессе болезни поражаются различные органы и системы организма человека. Большую роль играет повреждение эндотелиальных клеток [9], приводящее к тромбозам и микроangiопатиям [10], поэтому COVID-19 рассматривается как системное сосудистое заболевание с очевидной ролью эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Эндотелиальный NO обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях и ее адаптацию в условиях патологии путем ингибирования воспаления, клеточной пролиферации и тромбообразования. Напротив, снижение биодоступности NO играет ключевую роль в формировании ЭД и предрасполагает к тромбозам и сосудистому воспалению [1].

К группе риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 относятся пожилые люди, страдающие сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, ожирением – заболеваниями, при которых наблюдается ЭД. Предполагается, что основную роль играет NO – снижение его уровня связано с тяжелым течением COVID-19 [2]. Это получило подтверждение в исследованиях P.Dominic et al. [11] и V.Montiel et al. [12]: у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами группы контроля определено снижение биодоступности NO крови, пропорциональное степени тяжести заболевания.

Снижение биодоступности NO свидетельствует о дисфункции эндотелиальных клеток (которые зависят от NO), чем можно объяснить образование тромбов в мелких кровеносных сосудах у тяжелых пациентов с COVID-19 [12].

Применение ингаляций оксида азота при COVID-19

Ингаляция NO – это медицинская процедура, которая включает в себя введение газа NO посредством вдыха-

ния газовой смеси при самостоятельном дыхании или через инспираторную часть аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ). iNO используется для лечения новорожденных с персистирующей легочной гипертензией. Он также применяется для оказания помощи взрослым с ОРДС, хронической легочной артериальной гипертензией, ишемически-реперфузионным повреждением, гемолизом, при длительном сердечно-легочном шунтировании [13].

iNO эффективен при лечении легочных заболеваний, поскольку при его применении селективно расширяются кровеносные сосуды в хорошо вентилируемых участках легких и улучшается вентиляционно-перфузионное отношение [14]. К другим эффектам iNO относятся уменьшение воспаления в легких, ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов, подавление адгезии лейкоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, ингибирование фиброзных свойств [1, 14].

У пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (*Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS*) при терапии с использованием iNO улучшались оксигенация и общие клинические показатели, снижалась необходимость в интубации [15]. В исследовании на эукариотических клетках органические доноры NO (например, S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин) повышали выживаемость клеток, инфицированных вирусом SARS, что свидетельствовало о прямом противовирусном эффекте NO [16]. По результатам дальнейших исследований подтверждено, что NO или его производные могут подавлять репликацию SARS-CoV-1 в инфицированных клетках [17].

Учитывая генетическое сходство между SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, предполагается успешное применение iNO для лечения пациентов с COVID-19, чему посвящены многочисленные работы. Несмотря на то, что большинство из них представлены ретроспективными исследованиями с небольшим объемом выборки или анализом серии случаев, без контрольной или сравнительной группы, различающихся по степени тяжести гипоксемии у обследуемых пациентов, срокам начала применения, дозировке и продолжительности терапии iNO, накопленный опыт все же свидетельствует об эффективности iNO при COVID-19 (см. таблицу).

В 2020 г. H.K.Siddiqi, M.R.Mehra предложено выделить 3 стадии COVID-19, в зависимости от прогрессирования симптомов, признаков болезни, ответа на проводимое лечение и прогноза:

- I – ранняя инфекция;
- II – поражение легких без гипоксии (IIa) или с гипоксией (IIb);
- III – системное гипервоспаление [31].

Несмотря на то, что эти стадии могут перекрываться, их распознавание имеет решающее значение для выбора индивидуальной терапии, а использование этой системы классификации позволит обеспечить определенную стандартизацию при ведении пациентов. Далее применение iNO рассматривается при каждой стадии COVID-19.

Применение ингаляций оксида азота при ранней инфекции. На I стадии COVID-19 у большинства па-

Таблица
Краткий обзор исследований по применению ингаляционного оксида азота при COVID-19
Table
Summary of studies on the use of inhaled nitric oxide in COVID-19

Ссылка	Пациент	Регистрация	Доза	Ключевые результаты	Дизайн исследования
M.W.Tandon et al., 2022 [18]	Взрослые (18–70 лет) с легкими симптомами COVID-19	n = 306: NONS (n = 153), плацебо (n = 153)	NONS для самостоятельного использования 6 раз в день по 2 вспрыскивания в каждую ноздрю (доза 0,45 мл) в течение 7 дней	При приеме NONS средняя разница в изменении РНК SARS-CoV-2 от исходного уровня до конца лечения составила –0,52 копий / мл по сравнению с плацебо У 82,8 % пациентов, получавших NONS, к концу лечения выявлен отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 по сравнению с плацебо (66,7 %) У пациентов, принимавших NONS, РНК вируса не выявлялась в среднем на 4 дня раньше по сравнению с плацебо (3 дня vs 7 дней)	Двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное клиническое исследование
B.S.Fakhr et al., 2021 [19]	Взрослые больные COVID-19 со спонтанным дыханием	n = 29	160 ppm iNO в течение 30 мин 2 раза в день	При терапии iNO снижалась ЧДД при тахипноэ и улучшалась системная оксигенация при гипоксемии. Побочных явлений не наблюдалось. Ни один из пациентов не был повторно госпитализирован и не имел длительных последствий COVID-19	Одноцентровое проспективное когортное исследование
R.Parikh et al., 2020 [20]	Взрослые пациенты с COVID-19 со спонтанным дыханием	n = 39	30 ppm iNO в среднем 2,1 дня	21 (53,9 %) из 39 пациентов не потребовалась инвазивная ИВЛ Соотношение $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2$ улучшилось у неинтубированных пациентов (медиана – 54,9)	Одноцентровое обсервационное исследование
C.Valsecchi et al., 2022 [21]	Беременные пациентки с тяжелым COVID-19 и спонтанным дыханием	n = 74 (контрольная группа (n = 51), iNO группа (n = 20), исключены (n = 3))	200 ppm iNO в течение 30 мин 2 раза в день	Терапия iNO позволила снизить потребность в кислородотерапии и сократить время пребывания в стационаре	Ретроспективное когортное исследование
G.Tavazzi et al., 2020 [22]	Взрослые пациенты с COVID-19, получающие механическую ИВЛ, с рефрактерной гипоксемией и / или дисфункцией правого желудочка	n = 72 (контрольная группа (n = 56), iNO группа (n = 16))	25 ppm iNO	При ингаляции NO у пациентов с COVID-19 с рефрактерной гипоксемией улучшения оксигенации не отмечено. Пациенты с дисфункцией правого желудочка лучше реагировали на iNO	Одноцентровое проспективное обсервационное исследование
Garfield et al., 2021 [23]	Взрослые пациенты с COVID-19 и ОРДС средней степени тяжести	n = 35	20 ppm iNO в среднем в течение 146,4 ч	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ значительно увеличилось в течение 24 ч после начала iNO. Индекс оксигенации значительно снизился после ингаляции NO	Ретроспективное обсервационное исследование
O.Abou-Arab et al., 2020 [24]	Взрослые пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией в соответствии с определением ВОЗ	n = 34	10 ppm iNO через инспираторный конец трубки аппарата ИВЛ ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150$)	В течение 30 мин после введения iNO у 22 (65 %) из 34 пациентов наблюдалось увеличение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 20 \%$	Одноцентровое проспективное обсервационное исследование
A.Chandel et al., 2021 [25]	Взрослые пациенты с острой дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19	n = 261 (контрольная группа (n = 206), iNO группа (n = 55))	20 ppm iNO через высокопоточную носовую канюлю. Если после 1 ч терапии не было ответа (по улучшению PaO_2 на 5 %), доза iNO увеличивалась до 40 ppm	У получавших iNO отмечена большая продолжительность пребывания в стационаре (17,5 (12–32) дней vs 13 (10–19,5) дней – в группе iNO и контроля соответственно) Различий в смертности не отмечено	Многоцентровое ретроспективное обсервационное когортное исследование

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 458

Окончание таблицы. Начало см. на стр. 457

<i>L.Herranz et al., 2021 [26]</i>	Взрослые пациенты с тяжелой формой COVID-19, получавшие ИВЛ в течение ≥ 48 ч	<i>n</i> = 34 (контрольная группа (<i>n</i> = 15), iNO группа (<i>n</i> = 12), исключены (<i>n</i> = 7))	Начальная доза 20–30 ppm iNO с увеличением до 40 ppm в зависимости от PaO_2	В группе пациентов, получавших iNO, отмечены более длительные сроки проведения ИВЛ, применения нейромышечной блокады, госпитализации	Одноцентровое ретроспективное поперечное исследование
<i>C.Robba et al., 2021 [27]</i>	Критически тяжелые взрослые пациенты с COVID-19, которым требовались интубация и механическая ИВЛ	<i>n</i> = 22 (контрольная группа (<i>n</i> = 13), группа iNO (<i>n</i> = 9))	20 ppm iNO через дыхательный контур с последующей титрацией в соответствии с потребностями пациента	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ увеличилось с 65 (67–73) до 72 (67–73) мм рт. ст.	Одноцентровое проспективное обсервационное исследование
<i>C.Lotz et al., 2021 [28]</i>	Взрослые пациенты с COVID-19 и ОРДС	<i>n</i> = 7	20 ppm iNO в течение 15–30 мин	PaO_2 повысилось с 78,2 (64,5–101,5) до 105 (78,5–144,5) мм рт. ст.	Одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование
<i>B.S.Fakhr et al., 2020 [29]</i>	Беременные пациентки с тяжелым или крайне тяжелым COVID-19	<i>n</i> = 6	160–200 ppm iNO в течение 30–60 мин 2 раза в день	У всех пациентов отмечено быстрое субъективное облегчение дыхания после лечения, снижение ЧДД и уровня СРБ после лечения	Одноцентровое проспективное когортное исследование
<i>D.R.Ziehr et al., 2021 [30]</i>	Взрослые пациенты с COVID-19 и ОРДС, получающие ИВЛ	<i>n</i> = 122 (контрольная группа (<i>n</i> = 110), группа iNO (<i>n</i> = 12))	20–80 ppm iNO	У 10 (83 %) из 12 пациентов наблюдалось увеличение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, а при использовании iNO этот показатель увеличился с 136 (77–168) до 170 (138–213)	Одноцентровое ретроспективное когортное исследование

Примечание: COVID-19 – CoronaVirusDisease 2019; NONS (nitric oxide nasal spray) – назальный спрей с оксидом азота; ПЦР – полимеразная цепная реакция; iNO – ингаляционный оксид азота; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO_2 – сатурация артериальной крови кислородом; PaO_2 – парциальное давление кислорода в альвеолах; FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; СРБ – С-реактивный белок.

циентов появляются легкие и часто неспецифические симптомы, такие как лихорадка, недомогание и сухой кашель. При этой стадии вирус SARS-CoV-2 размножается, проникает в организм человека и поражает в первую очередь дыхательную систему. Хотя основной целью лечения на этой стадии является облегчение симптомов, при противовирусной терапии также возможно уменьшить их продолжительность, снизить контагиозность и предотвратить переход заболевания в более тяжелую стадию. Если вирус удается сдержать на этой стадии, прогноз у пациентов обычно благоприятный, шансы на выздоровление – высокие [31]. Именно на этой стадии становятся очевидными противовирусные свойства NO. Доказано, что снижение назального NO связано с более высокой вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 [32]. Предложение использовать NO в качестве средства 1-й линии для лечения COVID-19 было основано на наблюдении более низких показателей инфицирования SARS-CoV-2 у табакокурильщиков, которые вдыхают NO во время курения [33]. По данным клинического исследования III фазы с участием амбулаторных взрослых пациентов с легкими симптомами COVID-19 показано, что при использовании назального спрея на основе NO снизился уровень PHK SARS-CoV-2 в течение 7 дней после начала лечения и ускорилось очищение от вируса носовой полости по сравнению с плацебо [18].

Применение ингаляций оксида азота при повреждении легких. На II стадии заболевания преобладает размножение вируса в легких, развивается локальное воспаление. У пациентов обычно наблюдается вирусная пневмония, сопровождающаяся кашлем, лихорадкой, возможна гипоксия. При рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной

клетки выявляются двусторонние инфильтраты или уплотнения по типу «матового стекла». Основой лечения являются поддерживающая терапия и противовирусные средства, однако у больных с гипоксией могут быть использованы противовоспалительные средства, такие как глюкокортикоиды [31]. На этой стадии iNO оказывает антивирусное действие, при этом улучшается оксигенация, предотвращается свертывание крови и уменьшается воспаление [14]. Хорошие и устойчивые результаты показаны при применении iNO у пациентов с нетяжелыми формами заболевания, способных к спонтанному дыханию. Продемонстрировано, что при применении iNO у таких пациентов уменьшается частота дыхательных движений (ЧДД) при тахипноэ, повышается оксигенация в случаях гипоксемии и предотвращается развитие гипоксемической дыхательной недостаточности [19, 20]. У беременных пациенток, госпитализированных с тяжелой двусторонней COVID-19-ассоциированной пневмонией, при применении iNO в дозе 200 частей на миллион (ppm) 30 мин 2 раза в день в дополнение к стандартной терапии отмечено уменьшение числа дней применения кислородотерапии, длительности пребывания в отделении неотложной терапии, общих сроков госпитализации, а также отсутствие нежелательных явлений [21].

R.T.Zamanian et al. представлено описание интересного клинического наблюдения за пациенткой с вазореактивной легочной артериальной гипертензией, самочувствие которой было ранее стабильным на фоне лечения нифедипином, тадалафилом и манситентаном, но резко ухудшилось при COVID-19. При наблюдении за состоянием больной с помощью каналов телемедицины ей было назначено и прове-

дено в амбулаторных условиях ежедневное лечение iNO в дозе 20 ppm плюс кислородотерапия 2 л / мин через назальную канюлю на протяжении 12–14 ч с постепенным снижением дозы iNO (10, 5 и 0 ppm) в течение 2–3 ч ночью. В последующие 11 дней отмечалось значительное улучшение клинического самочувствия и повышение показателей дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста. В дальнейшем доза iNO была уменьшена до 10 ppm, потом до 5 ppm, затем iNO был отменен. Таким образом удалось избежать необходимости госпитализации и оказания неотложной помощи [34].

Применение ингаляций оксида азота при системном гипервоспалении. У некоторых пациентов заболевание COVID-19 переходит в III (наиболее тяжелую) стадию, которая характеризуется синдромом системного гипервоспаления. На этой стадии наблюдается значительное увеличение маркеров системного воспаления, снижение количества хелперов, супрессоров и регуляторных Т-клеток. Развивается «цитокиновый шторм». Состояние пациентов резко ухудшается, развиваются полиорганное поражение, шок, вазоплегия, ОРДС. Для предотвращения мультиорганный дисфункции специализированная терапия при III стадии заболевания направлена на снижение системного воспаления с помощью иммуномодулирующих средств. Может потребоваться применение глюкокортикоидов в сочетании с ингибиторами цитокинов, такими как тоцилизумаб, анакинра. К сожалению, прогноз у пациентов при этой стадии негативный [31].

При ОРДС, не связанном с COVID-19, при использовании iNO отмечены снижение давления в легочных сосудах, селективная вазодилатация легочного сосудистого русла и улучшение оксигенации [35, 36], однако значительного влияния на сокращение продолжительности пребывания пациентов на ИВЛ или снижение уровня смертности не установлено [37, 38]. Аналогично при ОРДС, связанном с COVID-19, при применении iNO улучшалась оксигенация, но явного влияния на снижение смертности при этом не отмечено [39]. Таким образом, терапия iNO может быть эффективной не для всех пациентов с ОРДС из-за разнообразия клинических и физиологических форм этого состояния [40]. Показано, что при COVID-19 на iNO лучше реагируют пациенты с дисфункцией правого желудочка [22], тяжелой гипоксемией и повышенными уровнями мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного сердечного тропонина [23]. J.R. DeGrado *et al.* также выдвинуто предположение, что терапия iNO может быть более эффективной у пациентов с большим дыхательным объемом и высоким комплаенсом, особенно если она назначается на ранней стадии ОРДС, пока не развилась более поздняя стадия с низким легочным комплаенсом [41].

Показано, что эффект от применения iNO становится менее выраженным по мере нарастания тяжести COVID-19, что подчеркивает важность раннего начала лечения. По мере прогрессирования заболевания следует рассмотреть сочетание iNO с другими методами лечения.

Применение оксида азота для реабилитации пациентов с постковидным синдромом

Состояние большинства пациентов после острой инфекции SARS-CoV-2 возвращается к уровню до болезни, однако у некоторых больных отмечаются стойкие длительные проблемы со здоровьем. Число таких пациентов точно не установлено, но по предварительно опубликованным отчетам составляет приблизительно 10–30 % от числа лиц, получающих амбулаторное лечение и 50–70 % госпитализированных. Значительно реже (10–12 % случаев) длительные симптомы после острого COVID-19 наблюдаются у вакцинированных [42]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, ПКС развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов в течение ≥ 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [43]. Общие симптомы включают усталость, одышку, когнитивную дисфункцию, а также ряд других симптомов, которые обычно оказывают влияние на повседневную деятельность [43].

Предложено несколько гипотез патогенеза ПКС:

- персистирующие резервуары SARS-CoV-2 в тканях;
- иммунная дисрегуляция с реактивацией основных патогенов, включая герпесвирусы (вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6-го типа и т. п.) или без таковой;
- влияние SARS-CoV-2 на микробиоту кишечника, в т. ч. вирусом;
- аутоиммune процессы и активация иммунной системы за счет молекулярной мимикрии;
- микрососудистое свертывание крови с ЭД;
- дисфункциональная передача сигналов в стволе мозга и / или блуждающем нерве [42].

В период острой фазы COVID-19 происходит нарушение биоактивности NO. Однако эти изменения могут сохраняться длительное время после выздоровления пациентов от острой инфекции. Так, по данным исследования J. Wang *et al.*, спустя 4 мес. после выписки из стационара у пациентов сохранялись изменения нитратов и нитритов крови — метаболитов NO, частично отражающих биоактивность NO. Их концентрация не зависела от тяжести перенесенного заболевания, но коррелировала с возрастом пациентов. Предложено считать низкие показатели NO_2^- и $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, высокий уровень NO_3^- потенциальными биомаркерами плохого прогноза или необратимой патологии после заражения SARS-CoV-2 [44]. Таким образом, NO может играть важную роль в патогенетических механизмах ПКС и имеет ключевое значение для терапевтических методов лечения.

В настоящее время существует несколько методов стимуляции эндогенной продукции NO для реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Метод интервальной гипоксической тренировки включает циклические изменения между гипоксическими и нормоксическими условиями, что приводит

к увеличению выработки NO эндотелием [45]. Недавно разработана новая форма интервальной гипоксической тренировки, сочетающая гипоксические и гипероксические периоды. На базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) проводится рандомизированное интервенционное одноцентровое исследование (*ClinicalTrials.gov*: #NCT05379608) для оценки эффективности и безопасности этого нового метода, известного как интервальная гипоксически-гипероксическая тренировка, для реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после перенесенной инфекции COVID-19 [46]. Группе интервентов будут ингаляироваться гипоксические газовые смеси (10–12 % O₂) с последующим воздействием гипероксической газовой смеси, содержащей 30–35 % O₂, 5 раз в неделю в течение 3 нед. Основными конечными точками являются оценка провоспалительных цитокинов, изменения показателей диастолической дисфункции, изменения функции эндотелия, уровней эндотелина-1 и NO [46].

К другим методам относятся вибраакустическая или лазерная терапия, которая оказывает различное воздействие на клетки, но одним из основных эффектов является стимуляция эндотелиальных клеток к выработке и высвобождению NO [47].

Показано также, что экзогенный NO повышает биодоступность NO [3]. Интересно, что нитраты можно найти в некоторых видах овощей, таких как свекла и листовые овощи, и при попадании в организм они могут быть восстановлены либо бактериальной активностью в желудочно-кишечном тракте, либо ферментами в крови и тканях для получения NO с сильными полезными эффектами, такими как снижение кровяного давления и улучшение эффективности митохондрий, что приводит к снижению потребления кислорода, что, в свою очередь, может повысить спортивные результаты [3, 48]. При соблюдении диеты, богатой нитратами, улучшается физическое здоровье пациентов с ПКС.

В настоящее время проводится новаторское исследование по использованию iNO при реабилитации пациентов с ПКС. Это исследование является первым в своем роде в мире. Благодаря прямому воздействию NO на легкие и системным эффектам через метаболизм NO этот метод обещает принести хороший и быстрый эффект при функциональном восстановлении пациентов.

Режим дозирования и способ применения

Управлением по надзору за качеством продуктов и медикаментов в США (*Food and Drug Administration – FDA*) iNO одобрен для лечения персистирующей легочной гипертензии у новорожденных в дозе 20 ppm в течение 14 дней [49]. При проведении большинства клинических исследований с участием пациентов с ОРДС, обусловленным COVID-19, использовались

низкие дозы iNO – в пределах 20–40 ppm [20, 22–28, 39]. Однако iNO может быть применен и в более высоких дозах. Первое исследование, по результатам которого продемонстрирована эффективность iNO для лечения персистирующей легочной гипертензии у новорожденных, проведено *J. Roberts Jr et al.* [50] с использованием дозы iNO до 80 ppm. *C. Miller et al.* доказана безопасность применения у здоровых лиц iNO в дозе 160 ppm в импульсном режиме в течение 30 мин 5 раз в день в течение 5 дней подряд, при этом все жизненные показатели оставались в пределах допустимых клинических значений [51]. При ингаляциях NO в дозе 160 ppm в течение 30 мин 2 раза в день у пациентов со спонтанным дыханием при пневмонии, вызванной COVID-19, отмечено быстрое улучшение системной оксигенации при гипоксии и снижение ЧДД при тахипноэ. При этом побочные явления не зарегистрированы, ни один из пациентов не нуждался в повторной госпитализации, долговременные последствия перенесенного COVID-19 не выявлены [19].

У беременных с COVID-19 применение iNO в высоких дозах в диапазоне 160–200 ppm сопровождалось уменьшением потребности в кислородной поддержке и сокращением времени пребывания в стационаре. Никаких нежелательных эффектов не отмечено, что позволило сделать вывод о перспективности применения такого лечения у беременных [21, 29]. Отечественными врачами представлено описание клинического наблюдения за пациенткой с коморбидной патологией и тяжелым течением COVID-19, получавшей терапию высокими дозами iNO (концентрация NO в смеси составляла 900–1 000 ppm). Эта терапия была назначена по жизненным показаниям в связи с отсутствием эффекта от стандартного лечения, предписанного национальными клиническими рекомендациями. Применение iNO было безопасным и эффективным: в течение 5 дней уменьшились явления дыхательной недостаточности и снизилась потребность в кислородной поддержке, пациентка была переведена из реанимации в обычное отделение [52]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности применения iNO в высоких концентрациях при COVID-19.

Следует отметить, что чувствительность к iNO у пациентов с ОРДС, не связанным с COVID-19, может меняться со временем [53]. По аналогии с курящими в некоторых случаях рекомендуется короткое воздействие высоких доз NO [19, 21, 29]. В исследованиях, которые проводятся в настоящее время, используются как непрерывное, так прерывистое введение iNO, однако пока остается неясным, какой подход более эффективен. Так, на сайте *ClinicalTrials.gov* зарегистрировано рандомизированное исследование NICOR (#NCT04476992) продолжительностью 14 дней, проводимое на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», целью которого является оценка безопасности прерывистого и непрерывного введения iNO у пациентов с COVID-19 со спонтанным дыха-

нием. Пациенты 1-й группы получают iNO 200 ppm в течение 30 мин 2 раза в сутки – общая продолжительность ежедневного сеанса составляет 60 мин. Во 2-й группе такое введение iNO дополнено непрерывной ингаляцией NO в дозе 20 ppm в промежутках между высокими дозами [54]. Предполагается, что сочетанный режим (высокие + низкие дозы iNO) более безопасен у пациентов с COVID-19 и гипоксемией по сравнению с лечением только высокими дозами. Наряду с улучшением вентиляционно-перфузионного отношения пролонгированный режим также позволяет оказать противовирусное действие [54]. Скорее всего, обе стратегии могут быть полезны в зависимости от обстоятельств, в которых они используется. Имеются данные о том, что для достижения оптимального терапевтического эффекта для пациентов с COVID-19 может потребоваться титрование дозы iNO, ее корректировка с постоянным мониторингом до исчезновения гипоксемии.

Еще одним важным фактором при назначении лечения, помимо определения адекватной дозы, является выбор метода доставки. У критически тяжелых интубированных пациентов с COVID-19 ингаляция NO может проводиться через аппарат инвазивной механической ИВЛ [24, 26, 27, 30]. Если при ведении тяжелого пациента с COVID-19 не требуется интубация, iNO может быть назначен в сочетании с неинвазивной вентиляцией или высокопоточной терапией [25]. У пациентов с COVID-19 среднетяжелого и легкого течения эффективно введение NO через назальную канюлю или назальный спрей [18, 20].

Высокая стоимость терапии iNO является препятствием к широкому проведению научных исследований и рутинному использованию в общей практике, особенно если она проводится в высоких дозах в течение длительного времени. Почасовая стоимость терапии iNO в отделениях интенсивной терапии новорожденных в Великобритании составляет около 102 фунтов стерлингов [55], а в США – 100 долларов независимо от используемой дозы [56]. Традиционный метод хранения NO в баллонах является не только дорогостоящим, но и громоздким, при этом требуется хорошее обучение медицинского персонала. Для решения этих проблем разработаны портативные и экономичные генераторы NO из окружающего воздуха, такие как устройство «Тианокс» Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», устройства *LungFit (Beyond Air, США)* и *INOpulse (Bellerophon Pulse Technologies, США)*. Эти приборы позволяют использовать iNO в амбулаторных условиях, благодаря чему повышается доступность его применения, в т. ч. для длительной терапии.

Заключение

Согласно имеющимся данным о влиянии iNO на патобиологические механизмы COVID-19, раннее назначение iNO, в т. ч. в высоких дозах, является безопасным и эффективным методом лечения. Тем

не менее требуется дальнейшее изучение оптимального (непрерывного или прерывистого) режима дозирования. Интересно также изучение использования iNO у пациентов с ПКС. Достижения в области синтеза NO являются значительным шагом вперед для широкого применения iNO-терапии в лечебной практике.

Литература / References

1. Ignarro L.J. Nitric Oxide. Reference module in biomedical sciences. Elsevier; 2014. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.00245-2.
2. Nikolaidis A., Kramer R., Ostojic S. Nitric Oxide: the missing factor in COVID-19 severity? *Med. Sci. (Basel)*. 2022; 10 (1): 3. DOI: 10.3390/medsci10010003.
3. Kapil V., Khambata R.S., Jones D.A. et al. The noncanonical pathway for in vivo nitric oxide generation: the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. *Pharmacol. Rev.* 2020; 72 (3): 692–766. DOI: 10.1124/pr.120.019240.
4. Гуманова Н. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I). *Профилактическая медицина*. 2021; 24 (9): 102–109. DOI: 10.17116/profmed202124091102. / Gumanova N. [Nitric oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (part I).] *Profilakticheskaya meditsina*. 2021; 24 (9): 102–109. DOI: 10.17116/profmed202124091102 (in Russian).
5. Lundberg J., Weitzberg E. Nasal nitric oxide in man. *Thorax*. 1999; 54 (10): 947–952. DOI: 10.1136/thx.54.10.947.
6. Bryan N.S., Lancaster J.R. Nitric oxide signaling in health and disease. In: Bryan N.S., Loscalzo J., eds. Nitrite and nitrate in human health and disease. Cham: Springer; 2017: 165–178. DOI: 10.1007/978-3-319-46189-2_23.
7. Meng H., Xiong R., He R. et al. CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *J. Infect.* 2020; 81 (1): e33–39. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.004.
8. Tzotzos S.J., Fischer B., Fischer H., Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 516. DOI: 10.1186/s13054-020-03240-7.
9. Lan J., Ge J., Yu J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020; 581 (7807): 215–220. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5.
10. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
11. Dominic P., Ahmad J., Bhandari R. et al. Decreased availability of nitric oxide and hydrogen sulfide is a hallmark of COVID-19. *Redox Biol.* 2021; 43: 101982. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101982.
12. Montiel V., Lobysheva I., Gerard L. et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2022; 77: 103893. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103893.
13. 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.
14. 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.
15. Chen L., Liu P., Gao H. et al. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (10): 1531–1535. DOI: 10.1086/425357.
16. Keyaerts E., Vijgen L., Chen L. et al. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int. J. Infect. Dis.* 2004; 8 (4): 223–226. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.04.012.
17. Akerström S., Gunalan V., Keng C.T. et al. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology*. 2009; 395 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.virol.2009.09.007.
18. Tandon M., Wu W., Moore K. et al. SARS-CoV-2 accelerated clearance using a novel nitric oxide nasal spray (NONS) treatment: a ran-

- domized trial. *Lancet Reg. Health Southeast Asia.* 2022; 3: 100036. DOI: 10.1016/j.lansea.2022.100036.
19. Fakhr B.S., Di Fenza R., Gianni S. et al. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective respiratory treatment in spontaneously breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Nitric Oxide.* 2021; 116: 7–13. DOI: 10.1016/j.niox.2021.08.003.
 20. Parikh R., Wilson C., Weinberg J. et al. Inhaled nitric oxide treatment in spontaneously breathing COVID-19 patients. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020; 14: 1753466620933510. DOI: 10.1177/1753466620933510.
 21. Valsecchi C., Winterton D., Safaei Fakhr B. et al. High-dose inhaled nitric oxide for the treatment of spontaneously breathing pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Obstet. Gynecol.* 2022; 140 (2): 195–203. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004847.
 22. Tavazzi G., Pozzi M., Mongodi S. et al. Inhaled nitric oxide in patients admitted to intensive care unit with COVID-19 pneumonia. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 508. DOI: 10.1186/s13054-020-03222-9.
 23. Garfield B., McFadyen C., Briar C. et al. Potential for personalised application of inhaled nitric oxide in COVID-19 pneumonia. *Br. J. Anaesth.* 2021; 126 (2): e72–75. DOI: 10.1016/j.bja.2020.11.006.
 24. Abou-Arab O., Huette P., Debouvries F. et al. Inhaled nitric oxide for critically ill COVID-19 patients: a prospective study. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 645. DOI: 10.1186/s13054-020-03371-x.
 25. Chandel A., Patolia S., Ahmad K. et al. Inhaled nitric oxide via high-flow nasal cannula in patients with acute respiratory failure related to COVID-19. *Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.* 2021; 15: 11795484211047065. DOI: 10.1177/11795484211047065.
 26. Herranz L., da Silveira J.G., Trocado L.F.L. et al. Inhaled nitric oxide in patients with severe COVID-19 infection at intensive care unit – a cross sectional study. *J. Crit. Care Med. (Targu Mures).* 2021; 7 (4): 318–319. DOI: 10.2478/jccm-2021-0033.
 27. Robba C., Ball L., Battaglini D. et al. Early effects of ventilatory rescue therapies on systemic and cerebral oxygenation in mechanically ventilated COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study. *Crit. Care.* 2021; 25 (1): 111. DOI: 10.1186/s13054-021-03537-1.
 28. Lotz C., Muellenbach R.M., Meybohm P. et al. Effects of inhaled nitric oxide in COVID-19-induced ARDS – is it worthwhile? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2021; 65 (5): 629–632. DOI: 10.1111/aas.13757.
 29. Fakhr B.S., Wiegand S.B., Pinciroli R. et al. High concentrations of nitric oxide inhalation therapy in pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020; 136 (6): 1109–1113. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004128.
 30. Ziehr D.R., Alladina J., Wolf M.E. et al. Respiratory physiology of prone positioning with and without inhaled nitric oxide across the coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome severity spectrum. *Crit. Care Explor.* 2021; 3 (6): e0471. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000471.
 31. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020; 39 (5): 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
 32. Tamminen P.J., Kerimov D.M., Viskari H. et al. Nasal nitric oxide is decreased in acute mild COVID-19 and related to viral load. *J. Breath Res.* 2022; 16 (4): 046003. DOI: 10.1088/1752-7163/ac7d6a.
 33. Farsalinos K., Bagos P.G., Giannouchos T. et al. Smoking prevalence among hospitalized COVID-19 patients and its association with disease severity and mortality: an expanded re-analysis of a recent publication. *Harm Reduct. J.* 2021; 18 (1): 9. DOI: 10.1186/s12954-020-00437-5.
 34. Zamanian R.T., Pollack Jr C.V., Gentile M.A. et al. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with vasoreactive idiopathic pulmonary arterial hypertension and COVID-19 infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 130–132. DOI: 10.1164/rccm.202004-0937LE.
 35. Ichinose F., Roberts Jr J.D., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004; 109 (25): 3106–3111. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62.
 36. Steudel W., Hurford W.E., Zapol W.M. et al. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology.* 1999; 91 (4): 1090–1121. DOI: 10.1097/00000542-199910000-00030.
 37. Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291 (13): 1603–1609. DOI: 10.1001/jama.291.13.1603.
 38. Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J., Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 (6): CD002787. DOI: 10.1002/14651858.cd002787.pub3.
 39. Prakash A., Kaur S., Kaur C. et al. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: a systematic review. *Indian J. Pharmacol.* 2021; 53 (3): 236–243. DOI: 10.4103/ijp.ijp_382_21.
 40. Beitler J.R., Thompson B.T., Baron R.M. et al. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2021; 10 (1): 107–120. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00157-0.
 41. DeGrado J.R., Szumita P.M., Schuler B.R. et al. Evaluation of the efficacy and safety of inhaled epoprostenol and inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in patients with coronavirus disease 2019. *Crit. Care Explor.* 2020; 2 (10): e0259. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000259.
 42. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21 (3): 1–14. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
 43. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October, 2021. Available at: https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 [Accessed: May 01, 2023].
 44. Wang J., Mei F., Bai L. et al. Serum nitrite and nitrate: a potential biomarker for post-covid-19 complications? *Free Radic. Biol. Med.* 2021; 175: 216–225. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.237.
 45. Muangritdech N., Hamlin M.J., Sawanyawisuth K. et al. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020; 120 (8): 1815–1826. DOI: 10.1007/s00421-020-04410-9.
 46. ClinicalTrials.gov. Hypoxic-hyperoxic training in patients with cardiovascular pathology after COVID-19 infection. Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05379608> [Accessed: May 01, 2023].
 47. Шейко Г., Исаелян Ю., Белова А. и др. Физиотерапевтические методы в реабилитации пациентов с COVID-19. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2020; 26 (4): 63–70. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizioterapevicheskie-metody-v-reabilitatsii-patsientov-s-covid-19?ysclid=ls0ayev7hg948878945> (in Russian).
 48. Garnacho-Castaño M.V., Sánchez-Nuño S., Molina-Raya L. et al. Circulating nitrate–nitrite reduces oxygen uptake for improving resistance exercise performance after rest time in well-trained CrossFit athletes. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 9671. DOI: 10.1038/s41598-022-13786-x.
 49. Nelin L.D., Potenziano J.L. Inhaled nitric oxide for neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn in the CINRG study: time to treatment response. *BMC Pediatr.* 2019; 19 (1): 17. DOI: 10.1186/s12887-018-1368-4.
 50. Roberts Jr J., Polaner D.M., Zapol W. et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet.* 1992; 340 (8823): 818–819. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92686-a.
 51. Miller C., Miller M., McMullin B. et al. A phase I clinical study of inhaled nitric oxide in healthy adults. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (4): 324–331. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.01.003.
 52. Каменщикова Н.О., Кузнецов М.С., Дьякова М.Л. и др. Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022; 37 (4): 180–187. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187. / Kamenshikova N.O., Kuznecov M.S., Diakova M.L. et al. [Inhalation therapy with high doses of nitric oxide in a comorbid patient with COVID-19: a clinical case]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny.* 2022; 37 (4): 180–187. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187 (in Russian).
 53. Gerlach H., Keh D., Semmerow A. et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with

- severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (7): 1008–1015. DOI: 10.1164/rccm.2108121.
54. Kamenshikov 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.
55. Pierce C., Peters M., Cohen G. et al. Cost of nitric oxide is exorbitant. *BMJ*. 2002; 325 (7359): 336. DOI: 10.1136/bmj.325.7359.336.
56. Tzanetos D.R.T., Housley J.J., Barr F.E. et al. Implementation of an inhaled nitric oxide protocol decreases direct cost associated with its use. *Respir. Care*. 2015; 60 (5): 644–650. DOI: 10.4187/repcare.03308.

Поступила: 10.05.23

Принята к печати: 07.06.23

Received: May 10, 2023

Accepted for publication: June 07, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Нгуен Хоанг Кыонг – 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.: (967) 203-42-77; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Hoang Cuong Nguyen, Postgraduate 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.: (967) 203-42-77; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

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. Poznyakova, 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: iribaranova@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: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

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 Российской респираторной 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

Нгуен Х.К. – идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

Позднякова Д.Д. – обработка материала, написание и редактирование текста

Баранова И.А. – обработка материала, написание и редактирование текста

Чучалин А.Г. – руководство при подготовке и написании литературного обзора и редактирование текста

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

Nguyen H.C. – idea of the article, collecting and processing the material, writing the text

Pozdnyakova D.D. – processing the material, writing, and editing the text

Baranova I.A. – processing the material, writing, and editing the text

Chuchalin A.G. – guiding the preparation and writing of the literature review and editing the text

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

Дмитрий Германович Солдатов. К 60-летию со дня рождения

Dmitry G. Soldatov. To the 60th birthday



10 мая 2024 г. свое 60-летие отметил кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, ответственный секретарь редакционной коллегии научно-практического журнала «Пульмонология» Дмитрий Германович Солдатов.

В 1987 г. Д.Г.Солдатов с отличием окончил 2-й МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова, в 1989 г. – ординатуру на кафедре госпитальной терапии педиатрического факультета под руководством академика РАН, профессора А.Г.Чучалина, а в 1991 г. – аспирантуру на той же кафедре. В 1991 г. проходил профессиональную стажировку по аллергологии в Университетской клинике Страсбурга (Франция). В 1992 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетические особенности течения бронхиальной астмы на фоне респираторной вирусной инфекции». С 1991 г. работает на кафедре госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России в должностях ассистента, с 1994 г. – доцента. В 1995 г. Д.Г.Солдатову присвоено ученое звание доцента.

В 1990 г. по поручению академика А.Г.Чучалина и Президиума Всероссийского научного общества пульмонологов Д.Г.Солдатов возглавил работу по созданию журнала «Пульмонология», в 1991 г. вышел в свет его первый выпуск. В 1996 г. Д.Г.Солдатов становится одним из учредителей и генеральным директором

издательства ООО «НПЖ «Пульмонология». Во многом благодаря умелому руководству Д.Г.Солдатова журнал стал авторитетным профессиональным изданием, победителем национальных конкурсов «Золотой фонд прессы» (2021, 2022), вошел в крупнейшие международные и отечественные библиометрические базы данных.

Д.Г.Солдатов внес значительный личный вклад в развитие сотрудничества с ERS, Пульмонологическим обществом франкоязычных стран и французской Ассоциацией по лечению на дому хронической дыхательной недостаточности, благодаря чему в 1990-е годы развернута обширная образовательная программа российских пульмонологов по вопросам дыхательной недостаточности, респираторной поддержки, трансплантации легких, нарушения дыхания во время сна, профессиональной БА, во многом определившая основные векторы дальнейшего развития российской пульмонологии. Также получило развитие научное сотрудничество по расшифровке патогенетических особенностей и методов лечения бронхолегочной патологии у ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

Д.Г.Солдатов является автором научных работ в области клинической аллергологии и пульмонологии, перспективных оригинальных исследований по изучению роли вирусной инфекции в формировании БА и хронических бронхолегочных заболеваний, гиперреактивности дыхательных путей, методологии выполнения бронхопровокационных тестов при аллергической и профессиональной БА, совершенствованию методов лечения заболеваний респираторного тракта, соавтором монографии «Бронхиальная астма» (1997) и нового руководства «Респираторная медицина» под редакцией академика А.Г.Чучалина, которое будет опубликовано в 2024 г.

Научную работу Д.Г.Солдатов сочетает с активной клинической и преподавательской деятельностью. Значительный научный интерес Д.Г.Солдатова связан с перспективами применения медицинских газов в клинической практике и внедрением инновационных технологий в медицинскую реабилитацию пациентов с бронхолегочной патологией.

За значительный вклад в развитие отечественной пульмонологии Д.Г.Солдатов награжден почетными грамотами Национальной медицинской палаты России и РРО.

Коллектив редакции, члены редакционной коллегии и редакционного совета сердечно поздравляют Дмитрия Германовича с юбилеем и выражают искреннюю признательность за труд и преданность выбранному делу, желают долгие годы сохранять бодрость духа, оптимизм и энергию, позволяющую всегда добиваться поставленных целей!



Глеб Борисович Федосеев (1930–2019) – профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, один из создателей отечественной научной школы пульмонологии и аллергологии

Глеб Борисович Федосеев родился 4 сентября 1930 г. в Ленинграде. Его отец был инженером, мать – врачом. Отчество и юность Глеба Борисовича пришлись на трудное военное и послевоенное время, несколько лет семья жила в эвакуации. В 1948 г. поступил в Первый ленинградский медицинский институт (в настоящее время – ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России), по окончании которого в 1954 г. обучался в ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, где и определилось главное направление научной специализации Глеба Борисовича – пульмонология и аллергология, прежде всего – проблемы бронхиальной астмы (БА). Учителем и научным руководителем Глеба Борисовича был один из крупнейших отечественных специалистов по БА профессор П.К.Булатов.

В 1962 г. Глеб Борисович защитил кандидатскую диссертацию «О нарушениях регуляции легочного дыхания у больных бронхиальной астмой», в 1970 г. – докторскую диссертацию «Клинико-имmunологическая характеристика больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы». За эту работу Г.Б.Федосеев был удостоен звания профессора.

Начиная с 1973 г., профессор Г.Б.Федосеев занимал должность заместителя директора по научной работе Всесоюзного научно-исследовательского института пульмонологии Минздрава СССР. Совместно с Н.В.Путовым им разработана классификация неспецифических заболеваний легких. В 1974 г. Глеб Борисович назначен председателем проблемной комиссии по патологии органов дыхания, принят в члены ERS, Международной академии пульмонологов и хирургов, Американского колледжа пульмонологов. В 1975 г. Г.Б.Федосеев назначен на должность заведующего кафедрой госпитальной терапии Первого ленинградского медицинского института, которую возглавлял в течение 27 лет.

В 1975 г. Г.Б.Федосеевым в соавторстве с П.К.Булатовым опубликована монография «Бронхиальная астма». Также Г.Б.Федосеевым была предложена модификация классификации БА Адо–Булатова, сохраняющая свое значение до настоящего времени; разрабатывались вопросы донозологической диагностики, в т. ч. теории биологических дефектов, предрасполагающих к развитию заболеваний.

Одним из направлений научной, организационной и врачебной деятельности Глеба Борисовича, несомненно, была аллергология – благодаря его энергии и целеустремленности в 1970-х гг. в Ленинграде создана аллергологическая служба, в течение свыше 35 лет Глеб Борисович являлся главным внештатным аллергологом города. Заслуга Г.Б.Федосеева состояла в создании «кузницы» городских аллергологических кадров и повышении их квалификации.

В течение 36 лет Г.Б.Федосеев являлся бессменным председателем правления Ленинградского общества терапевтов им. С.П.Боткина. В начале 1990-х гг. в условиях острого недостатка актуальной информации Глеб Борисович организовал бесплатные лекционные циклы для врачей, пригласив в качестве лекторов ведущих специалистов города. Под его редакцией издана серия руководств по внутренним болезням для практических врачей.

В 1992 г. Глеб Борисович занял должность главного редактора журнала «*Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*», являлся членом редакционных коллегий и редсоветов журналов «*Российский аллергологический журнал*», «*Пульмонология*», «*Терапевтический архив*», «*Терапия*», автором, соавтором или титульным редактором 19 монографий, 4 сборников научных трудов и 7 изобретений; им написаны более 420 статей, опубликованных в т. ч. в зарубежных изданиях. Под руководством Г.Б.Федосеева защищены 26 докторских и 73 кандидатских диссертаций.

Начиная с 2002 г., Г.Б.Федосеев являлся организатором ежегодных конгрессов терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа (СЗФО) РФ, проходивших с участием ведущих специалистов из всех регионов страны.

В 2003 г. Г.Б.Федосеев назначен на должность главного внештатного терапевта СЗФО РФ. С этого времени по инициативе профессора Федосеева в областных центрах СЗФО РФ проводились конференции терапевтов «Избранные вопросы заболеваний внутренних органов. Современные методы диагностики и лечения»; с 2008 г. постоянно проводились циклы повышения квалификации врачей по различным вопросам терапии и смежных дисциплин, организованные Санкт-Петербургским обществом терапевтов им. С.П.Боткина совместно с кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) последипломного образования ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России.

За плодотворную многолетнюю работу профессор Г.Б.Федосеев награжден орденами «Знак Почета» (1976), Трудового Красного знамени (1986), медалями «За заслуги перед отечественным здравоохранением», «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина», «Ветеран труда», золотой и серебряной медалями ВДНХ «За комплекс работ по изучению бронхиальной астмы», «За комплекс работ по баротерапии больных бронхиальной астмой», значком «Отличник здравоохранения»; удостоен звания «Заслуженный деятель науки РФ» (1980); ему вручен диплом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России «Почетный доктор».

Вклад Глеба Борисовича Федосеева в создание отечественной научной школы пульмонологии и аллергологии и изучение БА трудно переоценить, сегодня его ученики и последователи работают во многих странах мира.

БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА – 3 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТА ДЛЯ СВОБОДНОГО ДЫХАНИЯ



БРЕЗТРИ
АЭРОСФЕРА
(бусодиник, ломиклериник
и форматерина фумарат)
Аэрозоль для ингаляции

Для пациентов с ХОБЛ в случае неэффективности
двухкомпонентной терапии¹⁻⁴



Уменьшает риск смерти
на 49% по сравнению с двойной
бронхолитической терапией³
у пациентов с ХОБЛ



Информация предназначена для специалистов
здравоохранения. Имеются противопоказания.
Дальнейшая информация предоставляется по требованию.
Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста,
с полной инструкцией по медицинскому применению.

Ссылки:

ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь лёгких

1. Ferguson CT, et al. Lancet Respir Med. 2018;6:747-758.

2. Rabe KF, et al. N Engl J Med. 2020;383:35-48.

3. Martinez FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203:553-564.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Бреэтри Аэросфера 160 мкг + 7,2 мкг + 5,0 мкг/доза (аэрозоль для ингаляций дозированный).

Регистрационное удостоверение ЛП-Н001229 от 19.09.2022.

ООО «АстраЗенека Фармасьюикалз»,

Россия, 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд дом 21. стр. 1.

Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

RU-18531 Дата одобрения: 09.10.2023 Дата истечения: 09.09.2025

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

AstraZeneca