

Оценка клинической эффективности ингаляционного оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в условиях торакального хирургического вмешательства на легочной ткани

К.И. Серебрянский, В.Ф. Ли

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Evaluation of the clinical efficacy of inhaled nitric oxide synthesized from natural air in conditions of thoracic surgical intervention on the lung tissue

K. Serebryansky, V. Lee

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© К.И. Серебрянский, В.Ф. Ли, 2022 г.

Резюме

Введение. Несмотря на значительное развитие анестезиологического пособия в XX–XXI вв., проблема оптимальной однолегочной вентиляции (ОЛВ) коморбидных пациентов остается нерешенной. Периодически возникает ситуация, когда пациент, являясь резектабельным, относится к функционально неоперабельным или к группе высокого риска интра- и постоперационных осложнений. В данной статье приводится один из возможных вариантов решения обозначенной проблемы. **Цель исследования:** провести анализ использования ингаляционного оксида азота (INO) на зависимом легком для повышения индекса оксигенации в клинической практике торакальных оперативных вмешательств. **Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное исследование выборки пациентов, у которых выполнялось оперативное вмешательство на органах дыхательной системы. Участники исследования были разделены на две группы по 10 человек в каждой: группа А получала INO интраоперационно в составе комбинированной многокомпонентной общей анестезии; в группе В проводилась стандартная комби-

нированная многокомпонентная общая анестезия. У всех пациентов выполнялся анализ газового состава артериальной крови в двух контрольных точках: первая — спустя 10 мин от момента начала ОЛВ; вторая — через 40 мин с момента поступления в дыхательный контур INO, введение которого начиналось сразу после получения результата первого анализа газов артериальной крови. **Результаты исследования.** В группе использования INO наблюдалось увеличение индекса оксигенации в 8 случаях из 10 ($p=0,022$); в контрольной группе — в 2 случаях из 10 ($p=0,037$). **Выводы.** На основе имеющихся данных выявлена положительная корреляция между повышением индекса оксигенации и случаями использования INO в условиях ОЛВ при торакальных вмешательствах, что потенциально может расширить число операбельных пациентов, снизить операционные риски и интраоперационное время для группы пограничной операбельности.

Ключевые слова: синтезированный ингаляционный оксид азота, оксигенация, однолегочная вентиляция, операбельность

Summary

Introduction. Despite the significant development of anesthetic procedures in the XX–XXI centuries the problem of optimal one-lung ventilation (OLV) of comorbid patients isn't resolved. Occasionally, there would be a situation when the resectable patient is functionally inoperable or has high risk of intra- and postoperative complications. This article provides one possible solution of this problem. Purpose of the study. To analyze the use of inhaled nitric oxide (INO) on the dependent lung in order to increase the oxygenation index in the clinical practice of thoracic surgery. Materials and research methods. This is a prospective study of the influence of INO on oxygenation during thoracic operations on the organs of the respiratory system. The study participants were divided into 2 groups, each comprised of 10 individuals. Group A received INO intraoperatively as part of a combined multicomponent general anesthesia; group B received standard combined

multicomponent general anesthesia. All patients underwent analysis of the gas composition of arterial blood at 2 control points: the 1st one was 10 minutes after the beginning of OLV; the 2nd — 40 minutes after INO entered the respiratory circuit (immediately after receiving the result of the 1st control point). Research results. In the INO group an increasing of oxygenation index was observed in 8 out of 10 cases ($p=0.022$). In the control group an increasing of oxygenation index occurred in 2 cases out of 10 ($p=0.037$). Conclusions. Based on the available data a positive correlation was found between the raise of oxygenation index and the use of INO in conditions of ALV for thoracic interventions. It could potentially help to increase the number of operable patients, reduce operative risks and intraoperative time for the borderline operability group.

Key words: Synthesized inhaled nitric oxide, oxygenation, one-lung ventilation, operability

Введение

Несмотря на значительное развитие анестезиологического пособия в XX–XXI вв., проблема оптимальной однолегочной вентиляции коморбидных пациентов остается нерешенной. Периодически возникает ситуация, когда пациент, являясь резектабельным, относится к группе функционально неоперабельных или к группе высокого риска интра- и постоперационных осложнений. Резерв развития функциональной адаптации к однолегочной вентиляции в условиях открытой плевральной полости у такой группы пациентов крайне снижен. Возникновение интраоперационной гипоксии неминуемо приводит к использованию вспомогательных методов вентиляции независимого легкого в виде мешка с клапаном постоянного положительного давления (CPAP), высокочастотной струйной вентиляции (HFJV) или к временной полноценной вентиляции. Независимо от выбранного метода, снижается эффективная площадь обзора и манипуляций для хирургической бригады, возрастают риски, суммарное время операции, проведение видеоассистированных малоинвазивных операций становится практически невозможным. Наиболее вероятной причиной гипоксии, без учета технических, является дисбаланс вентиляционно-перфузионного соотношения и/или шунтирование дезоксигенированной крови из независимого легкого в оксигенированное русло.

Определяющим фактором эффективной оксигенирующей функции легких является вентиляционно-перфузионное соотношение V/Q и его следствием в виде парциального давления кислорода артериаль-

ной крови PaO_2 . При проведении ОЛВ возникает обширная зона альвеолярной гипоксемии в независимом легком, при этом перфузия этой зоны остается на прежнем уровне некоторое время. Следствием этого будет шунтирование гипоксигенированной крови в оксигенируемое русло. В норме данный шунт компенсируется механизмом гипоксической легочной вазоконстрикции (рефлекс Эйлера–Лильестранда), при котором области с низким парциальным давлением кислорода подвергаются вазоконстрикции с перераспределением кровотока в область с высоким парциальным давлением. Предполагается, что эффективность данного рефлекса можно увеличить принудительной вазодилатацией при помощи включения в газовый состав контура зависимого легкого ингаляционного оксида азота (INO). Положительное его влияние было подтверждено у ряда пациентов кардиохирургического профиля [1, 2], а также при остром респираторном дистресс-синдроме [3, 4], CV19 [5], острой дыхательной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких [6].

Начиная с 1991 г. активно проводятся эксперименты с INO в качестве селективного легочного вазодилатора [7]. Несмотря на различие в качестве исследований и результатах, обращает на себя внимание факт, что испытуемые различались по степени выраженности ответной реакции. Не всегда очевидна закономерность, но, по всей видимости, чем более выражена гипоксия или легочная гипертензия, тем более выражен эффект [8]. Однако наличие гемодинамического ответа на INO является прогностически благоприят-

ным фактором в ряде случаев, таких как стандартный тест на реактивность при идиопатической легочной артериальной гипертензии [9, 10], положительная реактивность сосудов малого круга на INO может рассматриваться как один из критериев при отборе пациентов на трансплантацию сердца в США [11].

Попадая через легкие, INO реализует комплекс каскадных реакций, одна из которых проходит через активацию растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Это вызывает накопление циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) с дальнейшей активацией цГМФ-зависимой протеинкиназы G, которая, в свою очередь, приводит к смещению баланса ионов кальция и вазодилатации, активность цГМФ ограничивается путем гидролиза семейством фосфодиэстераз (ФДЭ) [12–15]. Помимо вазоплегии INO, также оказывает бронхолитическое [16, 17] и противовоспалительное действия [18], препятствует ремоделированию легочной ткани за счет ингибирования пролиферации клеток [19]. NO быстро метаболизируется супероксидным радикалом, белками, содержащими реактивные тиоловые группы, гемоглобином, что ограничивает эффект локально без значимого системного влияния.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное исследование выборки пациентов, у которых выполнялось оперативное вмешательство на органах дыхательной системы в ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России. Анестезиологическое пособие проводилось в виде комбинированной многокомпонентной анестезии. У всех пациентов использовались одинаковые наименования препаратов, дозировка подбиралась в зависимости от антропометрических данных и клинической ситуации. Во время индукции применяли пропофол 10 мг/мл в дозе 2,0–2,5 мг/кг в качестве гипнотического средства, фентанил 50 мкг/мл в дозе 0,1–0,2 мг в качестве анальгетика центрального действия, рокурония бромид 10 мг/мл в дозе 0,8–1,0 мг/кг в качестве периферического миорелаксанта. Во всех случаях осуществлялась оротрахеальная интубация двухпросветной трубкой, ИВЛ выполняли на контралатеральном операционному доступу легком. Поддержание гипнотического эффекта проводилось десфлюраном (5,0–6,0 об.% 0,8–1,0 МАК).

Пациенты в ходе исследования в случайном порядке распределялись на две группы: группа А получала ингаляционный оксид азота (INO) интраоперационно в составе комбинированной многокомпонентной общей анестезии; в группе В проводилась стандартная комбинированная многокомпонентная общая анестезия. Критерием исключения являлось наличие у пациента легочной гипертензии, инотроп-

ной и/или вазопрессорной поддержки, а также исключались пациенты, использующие препараты блокаторов кальциевых каналов и/или нитраты. Для введения в дыхательный контур оксида азота (NO) использовался аппарат «Тианокс АИТ-NO-01», линия подачи газовой смеси подключалась в дыхательный контур после фильтра клапана вдоха, линия газоанализатора подключалась непосредственно в отверстие газовой линии фильтра на клапане выдоха. Ввиду конструктивной особенности аппарата «Тианокс АИТ-NO-01» нагнетание NO в контур осуществляется с помощью воздушного компрессора. Для компенсации фракции кислорода на вдохе (FiO_2) после подключения проводилось увеличение потока свежего газа через аппарат ИВЛ. Среднее значение со стандартным отклонением FiO_2 составило для группы А — $0,64 \pm 0,07$, В — $0,75 \pm 0,03$.

Мониторинг витальных показателей осуществлялся согласно Гарвардскому стандарту (1986), дополнительно для группы А осуществлялся контроль поступающего в дыхательный контур NO и выдыхаемого пациентом диоксида азота (NO_2) газоанализатором аппарата «Тианокс АИТ-NO-01». Проводился анализ газового состава артериальной крови в двух контрольных точках: первая — спустя 10 мин от момента начала ОЛВ; вторая — через 40 мин с момента поступления в дыхательный контур NO, его введение начиналось сразу после получения результата первого анализа газов артериальной крови.

Все измерения были проведены за 1-й час оперативного вмешательства в каждом случае, до лигирования ветви ЛА независимого легкого, исключая возможность гемодинамического перераспределения.

В табл. 1 приведены данные оксигенации группы пациентов, которые получали INO в ходе исследования. В табл. 2 представлены данные оксигенации пациентов контрольной группы. В табл. 3 продемонстрировано итоговое усредненное значение индекса оксигенации и его стандартного отклонения для обеих групп.

Анализ данных проводился с помощью IBM SPSS Statistic 23, диаграммы составлены в Microsoft Excel 21, таблицы — в Microsoft Word 21.

Для оценки различий до и после использования INO применялся индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2 Ratio) как критерий ее эффективности. Расчет производился с использованием непараметрического Т-критерия связанных групп Уилкоксона (табл. 4 и 5).

Результаты исследования

В группе использования INO наблюдалось увеличение индекса оксигенации в 8 случаях из 10 (см. табл. 1; со значением $p=0,022$; см. табл. 4) при FiO_2

Таблица 1

Данные оксигенации пациентов, получавших INO

Пациент	Saturation, %		NO, ppm	FiO ₂		pO ₂ , мм рт. ст.		ΔpO ₂ , %	pO ₂ /FiO ₂ (PF ratio)		ΔPF ratio, %
	ОЛВ	ОЛВ+NO		ОЛВ	ОЛВ+NO	ОЛВ	ОЛВ+NO		ОЛВ	ОЛВ+NO	
№ 1	100	100	22,50	0,65	0,65	233	211	-9,44	358,46	324,62	-9,44
№ 2	97	96	22,40	0,70	0,65	90	72	-20,00	128,57	109,09	-15,15
№ 3	99	100	22,40	0,65	0,65	125	185	48,00	192,31	284,62	48,00
№ 4	97	100	22,40	0,70	0,70	101	177	75,25	144,29	252,86	75,24
№ 5	89	97	22,40	0,72	0,50	56	90	60,71	77,78	180,00	131,42
№ 6	94	99	30,20	0,50	0,50	61	203	232,79	122,00	406,00	232,79
№ 7	98	99	28,50	0,70	0,70	95	121	27,37	135,71	172,86	27,37
№8	99	99	22,60	0,65	0,65	130	137	1,48	200,00	210,77	5,39
№9	99	100	22,40	0,65	0,60	135	145	9,02	207,69	241,67	16,36
№ 10	99	99	24,60	0,70	0,62	151	167	142,03	215,71	269,35	24,87

Таблица 2

Данные оксигенации пациентов контрольной группы

Пациент	Saturation, %		FiO ₂		pO ₂ , мм рт. ст.		ΔpO ₂ , %	pO ₂ /FiO ₂ (PF ratio)		ΔPF ratio, %
	ОЛВ 10'	ОЛВ 55'	ОЛВ 10'	ОЛВ 55'	ОЛВ 10'	ОЛВ 55'		ОЛВ 10'	ОЛВ 55'	
№ 1	100	97	0,75	0,75	225	91	-59,56	300,00	121,33	-59,56
№ 2	100	100	0,75	0,75	136	172	26,47	181,33	229,33	26,47
№ 3	99	99	0,77	0,77	167	156	-6,59	216,88	202,60	-6,58
№ 4	100	98	0,77	0,75	295	120	-59,32	383,12	160,00	-58,24
№ 5	100	100	0,75	0,75	310	174	-43,87	413,33	232,00	-43,87
№ 6	100	100	0,77	0,77	296	280	-5,41	384,41	363,64	-5,40
№ 7	99	99	0,77	0,75	135	151	11,85	175,32	201,33	14,84
№ 8	100	100	0,75	0,75	284	197	-30,63	378,67	262,67	-30,63
№ 9	100	98	0,80	0,75	302	101	-66,55	377,50	134,67	-64,33
№ 10	100	100	0,70	0,67	314	223	-28,98	448,57	332,84	-25,80

Таблица 3

Итоговое усредненное значение индекса оксигенации и его стандартного отклонения для обеих групп

Группа	А		В	
	ОЛВ	ОЛВ+NO	ОЛВ 10'	ОЛВ 55'
Среднее значение P/F Ratio	178,25	245,18	325,91	224,04
Стандартное отклонение	77,54	84,04	100,54	79,25

0,64±0,07. В контрольной группе в 2 случаях из 10 (см. табл. 2; со значением p=0,037; см. табл. 5) при FiO₂ 0,75±0,03. Увеличение индекса оксигенации в контрольной группе может быть объяснено выраженным эффектом ГЛВ.

Выводы

На основе имеющихся данных выявлена положительная корреляция между повышением индекса оксигенации и случаями использования INO в условиях

Таблица 4

Ранги группы А

		N	Средний ранг	Сумма рангов
OLV_NO — OLV	Отрицательные ранги	2 ^a	2,50	5,00
	Положительные ранги	8 ^b	6,25	50,00
	Совпадающие наблюдения	0 ^c		
	Всего	10		
Примечание: ^a — OLV_NO < OLV; ^b — OLV_NO > OLV; ^c — OLV_NO = OLV.				
Статистические критерии ^a				
		OLV_NO — OLV		
Z		-2,293 ^b		
Асимптотическая значимость (двусторонняя)		0,022		
Примечание: ^a — критерий знаковых рангов Вилкоксона; ^b — на основе отрицательных рангов.				

ОЛВ при торакальных вмешательствах 8/10 для группы А (табл. 1; со значением $p=0,022$, табл. 4). Наиболее выраженное влияние оказывал ингаляционный оксид азота на пациентов, которые продемонстрировали наименьший индекс оксигенации при ОЛВ: пациент № 5 — 77,78; пациент № 6 — 122,0; прирост индекса оксигенации в процентном соотношении [Δ PF ratio(%)] для них составил 131,42 и 232,79% соответственно, что значительно больше среднего значения по группе 53,69%. Потенциально это может говорить о возмож-

Таблица 5

Ранги группы В

		N	Средний ранг	Сумма рангов
OLV_55 — OLV_10	Отрицательные ранги	8 ^a	6,00	48,00
	Положительные ранги	2 ^b	3,50	7,00
	Совпадающие наблюдения	0 ^c		
	Всего	10		
Примечание: ^a — OLV_55 < OLV_10; ^b — OLV_55 > OLV_10; ^c — OLV_55 = OLV_10.				
Статистические критерии ^a				
		OLV_55 — OLV_10		
Z		-2,090 ^b		
Асимптотическая значимость (двусторонняя)		0,037		
Примечание: ^a — критерий знаковых рангов Вилкоксона; ^b — на основе положительных рангов.				

ности оперативного использования ИНО на зависимом легком как замену дополнительных методов оксигенации независимого легкого (CPAP, HFJV, временной полноценной вентиляции) в ситуациях, когда интраоперационно планируется вероятность развития или развивается гипоксия, что снижает время операции и риск развития осложнений. Наибольшее значение это имеет для группы пограничной операбельности, выражено коморбидных пациентов, что потенциально позволяет расширить число операбельных пациентов.

Список литературы

1. Пичугин В.В., Вайдхас К., Домнин С., Гамзаев А.Б., Медведев А.П., Чигинев В.А. Первый опыт клинического применения нового аппарата для ингаляционной NO-терапии в кардиохирургии. Медицинский альманах 2018; 4 (55) [Pichugin V.V., Waidhas Ch., Domnin S.E., Gamzaev A.B., Medvedev A.P., Chiginev V.A. The first experience of clinical application of a new device for inhaled no-therapy in cardiac surgery. Medical Almanac 2018; 4 (55) (In Russ.)]. doi: 10.21145/2499-9954-2018-4-169-174.
2. Баутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И., Афанасьева К.Ю., Курскова Е.С., Этин В.Л., Маричев А.О., Ташханов Д.М., Рубинчик В.Е., Кашерининов И.Ю., Морозов К.А., Никифоров В.Г., Бикташева Л.З., Ахимов П.С., Буранов С.Н., Карелин В.И., Ширшин А.С., Валуева Ю.В., Пичугин В.В. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Трансляционная медицина 2021; 8 (1): 38–50 [Bautin A.E., Selemir V.D., Shafikova A.I., Afanasyeva K. Yu., Kurskova E.S., Etin V.L., Marichev A.O., Tashkhanov D.M., Rubinchik V.E., Kasherininov I. Yu., Morozov K.A., Nikiforov V.G., Biktasheva L.Z., Akhimov P.S., Buranov S.N., Karelin V.I., Shirshin A.S., Valueva Yu.V., Pichugin V.V. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. Translational Medicine 2021; 8 (1): 38–50 (In Russ.)]. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50.
3. Rossaint R., Falke K.J., López F., Slama K., Pison U., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 1993 Feb 11; 328 (6): 399–405. doi: 10.1056/NEJM199302113280605. PMID: 8357359.
4. Sheridan R.L., Zapol W.M., Ritz R.H., Tompkins R.G. Low-dose inhaled nitric oxide in acutely burned children with profound respiratory failure. Surgery 1999 Nov; 126 (5): 856–862. PMID: 10568185.
5. Safaee Fakhr B., Di Fenza R., Gianni S., Wiegand S.B., Miyazaki Y., Araujo Morais C.C., Gibson L.E., Chang M.G., Mueller A.L., Rodriguez-Lopez J.M., Ackman J.B., Arora P., Scott L.K., Bloch D.B., Zapol W.M., Carroll R.W., Ichinose F., Berra L.; Nitric Oxide Study Investigators. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective

- respiratory treatment in spontaneous breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Nitric Oxide* 2021 Nov 1; 116: 7–13. doi: 10.1016/j.niox.2021.08.003. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34400339; PMCID: PMC8361002.
6. Yoshida M., Taguchi O., Gabazza E.C., Kobayashi T., Yamakami T., Kobayashi H., Maruyama K., Shima T. Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir Crit Care Med.* 1997 Feb; 155 (2): 526–529. doi: 10.1164/ajrccm.155.2.9032189. PMID: 9032189.
 7. Frostell C., Fratacci M.D., Wain J.C., Jones R., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991 Jun; 83 (6): 2038–2047. doi: 10.1161/01.cir.83.6.2038. Erratum in: *Circulation* 1991 Nov; 84 (5): 2212. PMID: 2040056.
 8. Rocca G.D., Passariello M., Coccia C., Costa M.G., Di Marco P., Venuta F., Rendina E.A., Pietropaoli P. Inhaled nitric oxide administration during one-lung ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001 Apr; 15 (2): 218–223. doi: 10.1053/jcan.2001.21972. PMID: 11312483.
 9. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галевич А.С., Горбачевский С.В., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020; (1): 78–122 [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelveian P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonetchnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.S., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal* 2020; (1): 78–122 (In Russ.)]. doi: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
 10. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Sanchez M.A.G., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Europ. Resp. J.* 2015; 46: 903–975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
 11. Fojón S., Fernández-González C., Sánchez-Andrade J., López-Pérez J.M., Hermida L.F., Rodríguez J.A., Juffé A. Inhaled nitric oxide through a noninvasive ventilation device to assess reversibility of pulmonary hypertension in selecting recipients for heart transplant. *Transplant Proc.* 2005 Nov; 37 (9): 4028–4030. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.09.151. PMID: 16386617.
 12. Ichinose F., Roberts J.D. Jr., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004 Jun 29; 109 (25): 3106–3111. doi: 10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62. PMID: 15226227.
 13. Rybalkin S.D., Yan C., Bornfeldt K.E., Beavo J.A. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ. Res.* 2003 Aug 22; 93 (4): 280–291. doi: 10.1161/01.RES.0000087541.15600.2B. PMID: 12933699.
 14. Cawley S.M., Sawyer C.L., Brunelle K.F., van der Vliet A., Dostmann W.R. Nitric oxide-evoked transient kinetics of cyclic GMP in vascular smooth muscle cells. *Cell Signal* 2007 May; 19 (5): 1023–1033. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.11.012. Epub 2006 Nov 28. PMID: 17207606.
 15. Mullershausen F., Lange A., Mergia E., Friebe A., Koesling D. Desensitization of NO/cGMP signaling in smooth muscle: blood vessels versus airways. *Mol. Pharmacol.* 2006 Jun; 69 (6): 1969–1974. doi: 10.1124/mol.105.020909. Epub 2006 Mar 1. PMID: 16510560.
 16. Dupuy P.M., Shore S.A., Drazen J.M., Frostell C., Hill W.A., Zapol W.M. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J. Clin. Invest.* 1992 Aug; 90 (2): 421–428. doi: 10.1172/JCI115877. PMID: 1644915; PMCID: PMC443117.
 17. Kacmarek R.M., Ripple R., Cockrill B.A., Bloch K.J., Zapol W.M., Johnson D.C. Inhaled nitric oxide. A bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996 Jan; 153 (1): 128–135. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542105. PMID: 8542105.
 18. Kinsella J.P., Parker T.A., Galan H., Sheridan B.C., Halbower A.C., Abman S.H. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res.* 1997 Apr; 41 (4 Pt 1): 457–463. doi: 10.1203/00006450-199704000-00002. PMID: 9098845.
 19. Roberts J.D. Jr., Chiche J.D., Weimann J., Steudel W., Zapol W.M., Bloch K.D. Nitric oxide inhalation decreases pulmonary artery remodeling in the injured lungs of rat pups. *Circ. Res.* 2000 Jul 21; 87 (2): 140–145. doi: 10.1161/01.res.87.2.140. PMID: 10903998.

Поступила в редакцию 08.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Серебрянский Константин Игоревич — врач анестезиолог-реаниматолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: Serebryansky.Constantine@gmail.com; ORCID 0000-0002-4637-3887;

Ли Владимир Федорович — заведующий отделением анестезиологии и реанимации Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbnif_all@mail.ru; ORCID 0000-0002-6206-7214.