

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187>

УДК: 616.98:578.834.1-036.21]-085.835.5:546.172.6-31:[616/618]-008-03-052

Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай

Н.О. Каменщиков, М.С. Кузнецов, М.Л. Дьякова, Ю.К. Подоксенов, Т.П. Калашникова, М.А. Тё, Е.А. Чурилина, Б.Н. Козлов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

В статье описан клинический случай терапии коморбидной пациентки с тяжелым течением COVID-19 с использованием ингаляционной терапии высокими дозами оксида азота (NO). Воздушный поток, содержащий NO, был генерирован при помощи аппарата «ПЛАЗОН». Данная терапия проводилась в качестве жизнепасающей в связи с отсутствием эффекта от лечения, проводимого согласно действующим национальным клиническим рекомендациям по терапии COVID-19. Продемонстрирована безопасность и клиническая эффективность примененной методики.

Ключевые слова:	терапия оксидом азота, COVID-19, «ПЛАЗОН», коморбидность, кардиология, пневмония.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	пациентка, представленная в описании данного клинического случая, дала информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий. Терапия носила характер жизнепасающей и проводилась в рамках соблюдения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.
Для цитирования:	Каменщиков Н.О., Кузнецов М.С., Дьякова М.Л., Подоксенов Ю.К., Калашникова Т.П., Тё М.А., Чурилина Е.А., Козлов Б.Н. Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):180–187. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187 .

Inhalation therapy with high doses of nitric oxide in a comorbid patient with COVID-19: A clinical case

Nikolay O. Kamenshchikov, Mikhail S. Kuznetsov, Maria L. Diakova, Yury K. Podoksenov, Tatiana P. Kalashnikova, Mark A. Tyo, Elena A. Churilina, Boris N. Kozlov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The article describes a clinical case of inhalation therapy with high doses of nitric oxide (NO) in a comorbid patient with a severe course of COVID-19. An air stream containing NO was generated using the PLAZON device. High-dose NO inhalation therapy

Дьякова Мария Леонидовна, e-mail: prima.maria@mail.ru.

was administered as a life-saving option due to the lack of effect from treatment delivered in accordance with the current national clinical guidelines for the treatment of COVID-19. The safety and clinical efficacy of the technique was demonstrated.

Keywords:	Nitric oxide therapy, COVID-19, PLAZON, comorbidity, cardiology, pneumonia.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the presented materials or methods.
Adherence to ethical standards:	the patient presented in the description of this clinical case gave informed consent for diagnostic and therapeutic measures. The therapy was life-saving and was administered in compliance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles for conducting scientific medical research involving humans" as amended in 2000 and the "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation" approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 19, 2003 No. 266.
For citation:	Kamenshchikov N.O., Kuznetsov M.S., Diakova M.L., Podoksenov Y.K., Kalashnikova T.P., Tyo M.A., Churilina E.A., Kozlov B.N. Inhalation therapy with high doses of nitric oxide in a comorbid patient with COVID-19: A clinical case. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):180–187. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187 .

Введение

Терапия пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и прогрессирующим первичным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) представляет серьезную клинико-социальную проблему, обусловленную ограниченными арсеналом методов терапии с доказанной эффективностью, отсутствием убедительных данных об оптимальных сроках старта медикаментозных интервенций, потенциальной опасностью лекарственных взаимодействий, что в совокупности обуславливает крайне неудовлетворительные результаты лечения, особенно у коморбидных пациентов. При этом ингаляционный способ доставки некоторых лекарственных препаратов может быть предпочтителен в качестве целевого при условии соблюдения оптимальной модальности проводимой терапии (обоснованное выделение субпопуляции потенциальных пациентов, своевременное начало, адекватная доза и продолжительность терапии). Оптимально, если используемый фармакологический агент может оказывать положительное влияние не только локально на респираторный тракт, но и системно, позволяя снизить выраженность экстрапульмональной эндотелиальной дисфункции, характерной для COVID-19. Оксид азота (NO) – селективный легочный вазодилататор с известными положительными эффектами при использовании у пациентов с ОРДС, основанными на оптимизации вентиляционно-перфузионного соотношения. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показаны прямые вирулицидные и антимикробные эффекты NO при его применении в высоких дозах (более 80 ppm) [1]. Таким образом, представляется перспективным применение высокодозной ингаляционной терапии NO у коморбидных пациентов с тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии, поскольку, являясь универсальным регулятором множества биологических и физиологических процессов, NO при воспалении обладает антибактериальной активностью, стимулирует местный иммунитет, ингибирует процессы свободно радикального окисления. Аппарат «ПЛАЗОН» является единственным в мире аппаратом, реализующим способ лечения различных заболеваний воздушным потоком, содержащим NO, получаемым плазмохимическим методом из атмосферного воздуха (метод NO-терапии).

Представляем клинический случай успешного лечения пациентки с использованием ингаляционной пульс-терапии NO с использованием генератора воздушно-плазменного потока СКВП/NO-01 «ПЛАЗОН» (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00583 от 21 марта 2012 г.). Аппарат серийно выпускается НИИ ЭМ МГТУ им. Н.Э. Баумана по техническим условиям ТУ 9444-001-05693446-00 (регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/01040400/2722-01 от 28.11.2001 г.). Данный прибор представляет собой основной блок, соединенный посредством мягкого электрогидро-газового проводника, окончательным элементом которого является манипулятор (рис. 1).

Комплект аппарата включает сменные манипуляторы 4 видов: коагулятор, деструктор, стимулятор-коагулятор и манипулятор для подачи охлажденной газовой смеси с повышенной концентрацией NO. Все они представляют собой генераторы плазмы (плазматроны) постоянного тока, отличающиеся друг от друга внутренним строением, и применяются в зависимости от поставленных целей и задач. Основной механизм действия прибора основан на образующем в воздушной плазме в процессе плазмохимической реакции монооксида азота (NO). В процессе работы прибора воздух подается в манипулятор компрессором сервисного блока. Проходя через электрическую дугу между катодом и анодом манипулятора, воздух ускоряется и нагревается, переходя в плазменное состояние, и далее устремляется через отверстие в аноде в выходной канал. Визуально плазменный поток, истекающий из манипулятора, представляет собой светящийся факел (при использовании манипуляторов типа: коагулятор, деструктор, стимулятор-коагулятор). В данной работе использовался манипулятор для подачи охлажденной газовой смеси с повышенной концентрацией NO с отсутствием прямого воздействия температуры. Струя плазменного потока на выходе из манипулятора данного вида не имеет «факела», имеет умеренный газодинамический напор и низкую температуру < 40 °С. что достигается охлаждением плазмы внутри самого манипулятора. Концентрация NO при использовании манипулятора данного вида составила от 900 до 1000 ppm.



Рис. 1. Аппарат «ПЛАЗОН»
Fig. 1. PLAZON device

Проведение данного вида терапии носило характер жизнепасающего и было начато после подписания информированного согласия пациентки с соблюдением Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Клинический случай

Пациентка 3., 63 лет (индекс массы тела 29 кг/м², рост 159 см, вес 74 кг), имеющая в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), микрососудистую ангиопатию, пароксизмальную форму наджелудочковой тахикардии, хронический аутоиммунный тиреоидит, дистальный рефлюкс-эзофагит, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, хронический гастрит, хронический холецистит, хронический панкреатит, кисты печени, остеохондроз позвоночника, варикозную болезнь вен нижних конечностей, гипертоническую болезнь последние 7 лет. В течение последнего года – микроскопический полиангиит: гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом. Пациентка была госпитализирована в НИИ кардиологии Томского НИМЦ для планового обследования и коррекции лечения по поводу ИБС и гипертонии. Постоянно принимала бисопролол 2,5 мг утром, аторвастатин 40 мг вечером, аписабан 2,5 мг 2 раза в сутки, метилпреднизолон 6 мг утром, омепразол 20 мг 2 раза в день. На 5-е сут пребывания в стационаре отмечено повышение температуры тела до 37,2 °С, кашель с небольшим количеством светлой мокроты, проведена ПЦР диагностика РНК SARS-CoV-2 с получением положительного

результата. Дополнительно к основной терапии начата терапия фавипиравиром по схеме 1800 мг 2 раза в день в течение 1 сут, затем по 800 мг 2 раза в день. Субфебрильная температура сохранялась в течение 2 сут, сатурация оставалась в пределах нормальных значений. На 3-и сут заболевания проведена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК), диагностирована вирусная пневмония с поражением легочной паренхимы 16% (рис. 2).

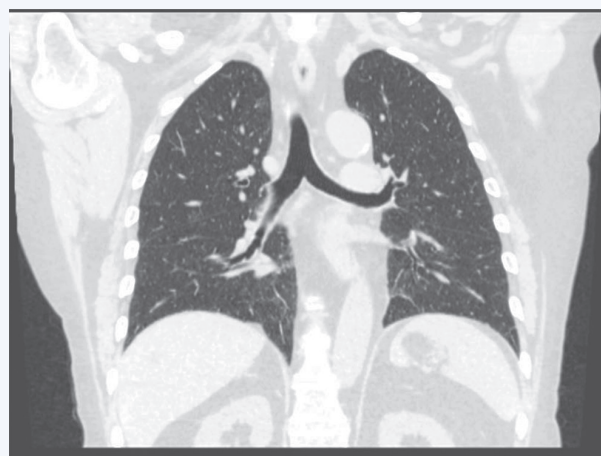


Рис. 2. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки на 3-и сутки заболевания, поражение легочной паренхимы 16%
Fig. 2. Spiral computed tomography of the chest at day 3 of the disease showing 16% of lung parenchyma affected by COVID-19 lesions

Сатурация, определяемая при проведении пульсоксиметрии, при дыхании атмосферным воздухом составляла

97–99%. Результаты анализов крови представлены на рисунках 3, 4, в таблице 1.

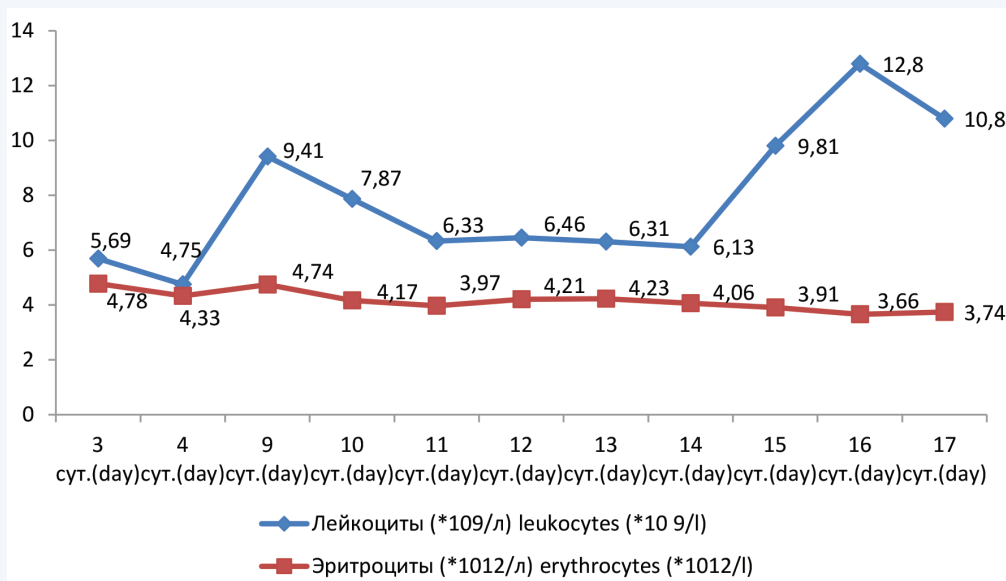


Рис. 3. Динамика уровня эритроцитов и лейкоцитов в общем анализе крови
Fig 3. Changes in the levels of erythrocytes and leukocytes in the general blood test

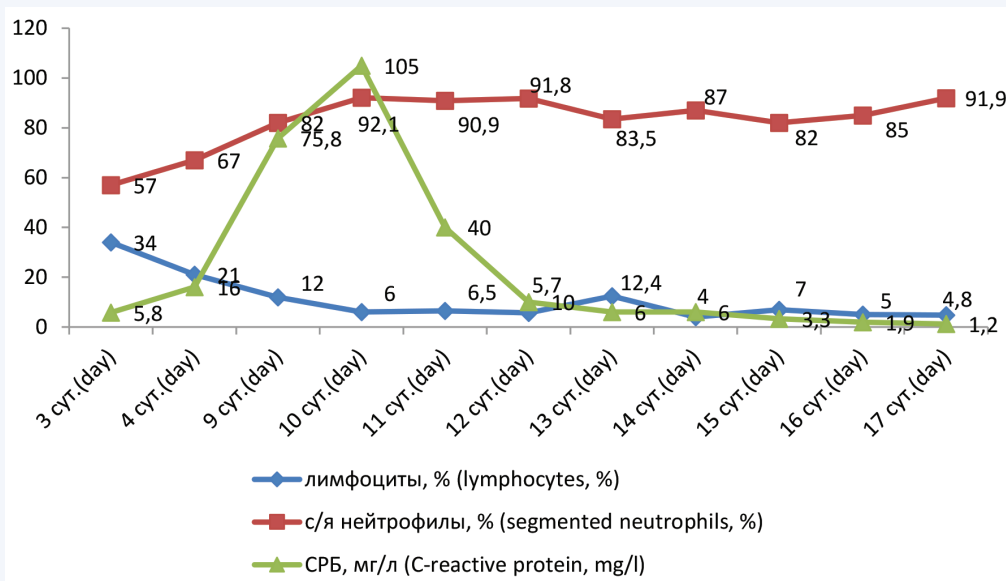


Рис. 4. Динамика уровня лимфоцитов, сегментоядерных нейтрофилов (с/я нейтрофилы) в общем анализе крови и С-реактивного белка (СРБ) в биохимическом анализе крови
Fig. 4. Changes in the levels of lymphocytes and segmented neutrophils (s/n neutrophils) in the general blood test and C-reactive protein (CRP) in the biochemical blood test

На 8-е сут от начала заболевания отмечалось снижение сатурации до 92%, начата инсуффляция увлажненного кислорода через назальные канюли со скоростью потока 3 л/мин (табл. 2).

На 9-е сут отмечено повышение температуры тела до 37,8 °С, усилилась слабость, появились жалобы на тошноту, боли в животе, потребность в кислороде возросла до 12 л/мин, назначен тоцилизумаб 400 мг в/в капельно (на 9-е сут заболевания). На 10-е сут заболевания в связи со снижением сатурации до 92% на фоне инсуффляции

кислорода 12 л/мин начата высокопоточная оксигенотерапия, пациентка переведена в отделение интенсивной терапии. Повторно выполнена СКТ ОГК, выявлена отрицательная динамика с увеличением площади поражения легких до 76% (рис. 5).

С учетом отрицательной динамики клинического течения COVID 19 и данных клинико-лабораторных показателей (см. рис. 3–5, табл. 1, 2), а также результатов компьютерной томографии начата пульс-терапия NO (на 11-е сут заболевания).

Таблица 1. Результаты анализа кислотно-щелочного равновесия крови (в артериальной крови)

Table 1. Results of the analysis of the acid-base balance of blood (in arterial blood)

	11 сут Day 11	12 сут Day 12	13 сут Day 13	14 сут. Day 14	15 сут Day 15	16 сут Day 16	17 сут Day 17
FiO ₂	55	68	58	55	30	33	20,9
pH	7,4	7,3	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
pCO ₂ , мм рт. ст. pCO ₂ , mmHg	37,4	36,6	36,8	34,2	33,4	35	35,1
pO ₂ , мм рт. ст. pO ₂ , mmHg	98,6	97,2	97,4	129	106,9	132	117
SaO ₂ , %	97,9	36	97,6	99,3	98,3	99,5	98,5
Лак, ммоль/л Lac, mmol/L	0,8	1,4	1,6	2,5	2,6	2,6	2,5

Примечание: FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси, pH – кислотно-основное состояние, pCO₂ – парциальное давление в артериальной крови CO₂, pO₂ – парциальное давление в артериальной крови O₂, SaO₂ – сатурация в артериальной крови, Lac – лактат в артериальной крови.

Note: FiO₂ – oxygen fraction in the inhaled mixture, pH – the acid-base state, pCO₂ – partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, pO₂ – partial pressure of oxygen in arterial blood, SaO₂ – oxygen saturation in arterial blood, Lac – lactate in arterial blood.

Таблица 2. Динамика клинических показателей

Table 2. Dynamics of clinical indicators

	3 сут Day 3	4 сут Day 4	8 сут Day 8	9 сут Day 9	10 сут Day 10	11 сут Day 11	12 сут Day 12	13 сут Day 13	14 сут Day 14	15 сут Day 15	16 сут Day 16	17 сут Day 17
АД, мм рт. ст. BP, mmHg	124/91	112/81	120/80	102/65	124/78	115/53	136/66	132/82	125/80	114/88	135/86	120/80
ЧСС, уд/мин Heart rate, beats per minute	83	95	64	78	90	52	44	75	78	64	78	95
ЧД, в мин CHD, per minute	18	20	18	30	28	22	23	20	25	22	20	18
Температура тела, °C Body temperature, °C	36,4	37,1	36,9	37,8	36,8	36,3	36,2	37	36,8	36,9	36,8	36,2
Кислородная поддержка, л/мин Oxygen support, L/minute	0	0	3	12	60 (ВПОТ) (НПОТ)	60 (ВПОТ) (НПОТ)	60 (ВПОТ) (НПОТ)	60 (ВПОТ) (НПОТ)	60 (ВПОТ) (НПОТ)	55 (ВПОТ) (НПОТ)	40	2
P/F						179	179	167	330	481	370	365
SPO ₂ , %	98	97	92	93	92	98	97	95	99	96	96	96

Примечание: АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхания, P/F – индекс оксигенации, парциальное давление кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой смеси, ВПОТ – высокопоточная оксигенотерапия, SPO₂ – сатурация, определяемая по пульсоксиметрии.

Note: BP – blood pressure, HR – heart rate, RR – respiratory rate, P/F – oxygenation index calculated as a ratio of partial pressure of oxygen in arterial blood to the fraction of oxygen in the inhaled mixture, HPOT – high-flow oxygen therapy, SPO₂ – pulse oximetry-based oxygen saturation.



Рис. 5. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки на 10-е сутки заболевания, отрицательная динамика, увеличение площади поражения легочной паренхимы до 76%

Fig. 5. Computed tomography scan of the thoracic organs at day 10 of the disease showing negative dynamics and an increase in the area of damage to the lung parenchyma up to 76%

Терапию проводили с помощью аппарата для терапии экзогенным NO «ПЛАЗОН» дважды в сутки, каждые 12 ч. Аппарат «ПЛАЗОН» является генератором плазмы постоянного тока (см. рис. 1). Пациентке подавался охлажденный NO-содержащий газовый поток. Манипулятор располагался на расстоянии 5–8 см от ротовой полости и носовых ходов, кумулятивная продолжительность обработки и сеанс дыхания NO – 2 мин через носовые ходы (по 1 мин каждый) и 1 мин путем дыхания через рот. На таком расстоянии манипулятора от ротовой и носовой полости температура воздействия газовой смеси с NO не превышала 30–40 °C. Концентрация NO во вдыхаемой смеси составляла от 900 до 1000 ppm. Кислородотерапия во время проведения сеанса NO-терапии не проводилась. Сатурация в момент проведения NO-сеанса не снижалась ниже 75%. По лабораторным показателям, начиная с 1 мин, показатели метгемоглобина нарастали от 0,9% с максимальной концентрацией до 8% к концу сеанса. Уровень метгемоглобина крови и сатурации возвращались к исходным значениям в течение 30 мин на фоне возобновления кислородотерапии.

На фоне проводимой терапии NO в течение 5 дней (11–15-е сут заболевания) отмечалась положительная

динамика в виде уменьшения проявлений дыхательной недостаточности, снижения потребности в дотации кислорода (рис. 6). Пациентка была переведена в общую палату, получала инсуффляцию кислорода 6 л/мин через

назальные канюли. На 13-е сут заболевания ПЦР тест на определение РНК возбудителя COVID-19 еще оставался положительным. На 17-е сут РНК возбудитель COVID-19 методом ПЦР уже не обнаруживался.

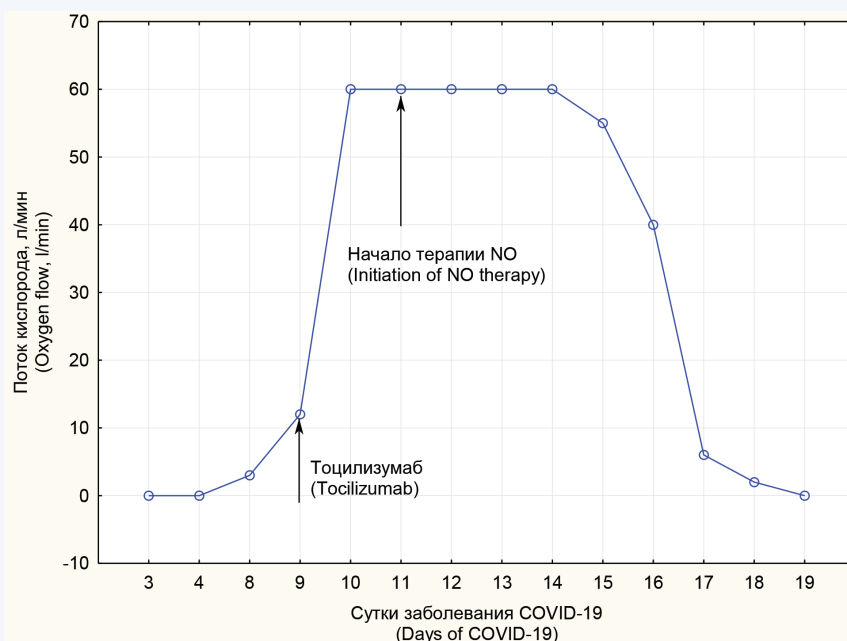


Рис. 6. Требуемый поток кислорода при оксигенотерапии на фоне терапии. С 10 по 16 сутки проводилась высокопоточная оксигенотерапия

Fig. 6. Required oxygen flow during oxygen therapy in the course of treatment. High-flow oxygen therapy was administered from day 10 to 16

На 17-е сут заболевания по результатам контрольной СКТ ОГК отмечена положительная динамика в виде уменьшения площади поражения легочной паренхимы до 52% (рис. 7).



Рис. 7. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки на 17-е сутки заболевания, положительная динамика, поражение легочной паренхимы 52%

Fig. 7. Computed tomography scan of thoracic organs showing positive dynamics and 52% damage to the lung parenchyma at day 17 of the disease

В течение последующих 3 сут оксигенотерапия этапно отменена. Пациентка выписана из стационара на 19-е сут от начала заболевания. Сатурация при дыхании на атмосферном воздухе составляла 96%.

Обсуждение

В настоящее время обсуждается непосредственно противовирусное действие ингаляционного NO, а также его системные эффекты. NO-зависимая элиминация вируса, скорее всего, опосредована ингибированием репликации вируса с помощью генетической модификации [2–6]. Механизмы противовирусной защиты включают дезактивацию вирусных белков, необходимых для репликации вируса: вирусных протеаз, обратных транскриптаз, факторов транскрипции и др., опосредованную S-нитрозилированием незаменимых тиоловых групп [7]. Динитрозильные комплексы железа с тиоловыми лигандами в тканях легких и дыхательных путей, образующиеся при высокодозной ингаляционной NO-терапии за счет пролонгированного высвобождения доноров катионов нитрозония (NO⁺), могут подавлять различные метаболические процессы, используемые коронавирусом, ответственные за проникновение в клетки, а также репликацию [8, 9]. А.Ф. Ванин и соавт. на экспериментальной модели и на здоровых добровольцах продемонстрировали, что после ингаляции высоких доз NO может происходить адсорбция значительной части препарата в легких и дыхательных тканях в виде динитрозильных комплексов железа с тиолами [10]. Антимикробный и противогрибковый эффекты ингаляционного NO, убедительно показанные в ряде исследований, могут улучшить клиническое течение COVID-19 в условиях ко- и суперинфекции [11, 12], что особенно актуально, так как частота выявления атипичных респираторных возбудителей и вирусных коинфекций в общей популяции госпитализированных пациентов с COVID-19 достигает 15,6–20,7% [13, 14].

Возможные благоприятные системные эффекты лечения ингаляционного NO включают антиагрегантный, лейкоцитарный антиадгезивный и противовоспалительный эффекты, которые потенциально могут предотвратить цитокиновый шторм и снизить риск внелегочных органных осложнений [15–17]. Более того, наличие резервного пула NO во внелегочных тканях за счет механизма S-нитрозилирования приводит к снижению тонуса сосудов, снижению риска тромбообразования и адгезии лейкоцитов к системному эндотелию сосудов [18]. У нашей пациентки имела место коморбидная патология, включавшая в том числе аутоиммунные расстройства – гломерулонефрит и хронический тиреоидит, что требовало постоянного приема глюкокортикостероидов, а также патологию сердечно-сосудистой системы – ИБС, микрососудистую коронарную ангиопатию. Несмотря на проводимую противовирусную терапию COVID-19 на 9-е сут у пациентки выявлена отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности, увеличения выраженности

системных воспалительных процессов, что было расценено как проявления так называемого цитокинового шторма, назначен толицизумаб, однако явления нарастающей дыхательной недостаточности сохранялись. На 11-е сут заболевания была начата ингаляционная NO-терапия аппаратом «ПЛАЗОН». На фоне терапии достигнуто уменьшение выраженности дыхательной недостаточности, а также уменьшение системного воспаления. На 17-е сут заболевания проведенный ПЦР тест подтвердил отсутствие РНК вируса SARS-CoV-2 в организме пациентки.

Заключение

Таким образом, представленный нами клинический случай продемонстрировал безопасность применения данной методики у коморбидных больных COVID-19, а также проявления местного и системного эффектов данной терапии, позволяющих добиться положительных результатов в отсутствии эффективности терапии, проводимой в соответствии с текущими рекомендациями.

Литература / References

1. Ichinose F., Roberts J.D. Jr., 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.
2. Mehta D.R., Ashkar A.A., Mossman K.L. The Nitric Oxide Pathway Provides Innate Antiviral Protection in Conjunction with the Type I Interferon Pathway in Fibroblasts. *PLoS One*. 2012;7(2):e31688. DOI: 10.1371/journal.pone.0031688.
3. Åkerström S., Gunalan V., Keng C.T., Tan Y.-J., Mirazimi A. 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.
4. Xu W., Zheng S., Dweik R.A., Erzurum S.C. Role of epithelial nitric oxide in airway viral infection. *Free Radic. Biol. Med.* 2006;41(1):19–28. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.037.
5. Klingstrom J., Åkerström S., Hardestam J., Stoltz M., Simon M., Falk K.I. et al. Nitric oxide and peroxynitrite have different antiviral effects against hantavirus replication and free mature virions. *Eur. J. Immunol.* 2006;36(10):2649–2657. DOI: 10.1002/eji.200535587.
6. Jung K., Gurnani A., Renukaradhy G.J., Saif L.J. Nitric oxide is elicited and inhibits viral replication in pigs infected with porcine respiratory coronavirus but not porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2010;136(3–4):335–339. DOI: 10.1016/j.vetimm.2010.03.022.
7. Uehara E.U., de Stefano Shida B., de Brito C.A. The role of nitric oxide in immune responses against viruses is beyond microbicidal activity. *Inflamm. Res.* 2015;64(11):845–852. DOI: 10.1007/s00011-015-0857-2.
8. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes with thiolate ligands: Physico-chemistry, biochemistry and physiology. *Nitric. Oxide*. 2009;21(1):1–13. DOI: 10.1016/j.niox.2009.03.005.
9. Vanin A.F. Dinitrosyl Iron complexes as a “working form” of nitric oxide in living organisms. Cambridge, UK: Cambridge Scholars Publ.; 2019:276.

10. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands can suppress viral infections as donors of the nitrosonium cation (hypothesis). *Biophysics (Oxf.)*. 2020;65(4):698–702. DOI: 10.1134/S0006350920040260.
11. Deppisch C., Herrmann G., Graepler-Mainka U., Wirtz H., Heyder S., Engel C. 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.
12. Miller C., McMullin B., Ghaffari A., Stenzler A., Pick N., Roscoe D. et al. Gaseous nitric oxide bactericidal activity retained during intermittent high-dose short duration exposure. *Nitric. Oxide*. 2009;20(1):16–23. DOI: 10.1016/j.niox.2008.08.002.
13. Ma L., Wang W., Le Grange J.M., Wang X., Du S. Li C. et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect. Drug Resist.* 2020;13:3045–3053. DOI: 10.2147/IDR.S267238.
14. Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085–2086. DOI: 10.1001/jama.2020.6266.
15. Kobayashi J., Murata I. Nitric oxide inhalation as an interventional rescue therapy for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensiv. Care*. 2020;10(1):61. DOI: 10.1186/s13613-020-00681-9.
16. Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines*. 2022;10(2):369. DOI: 10.3390/biomedicines10020369.
17. Kamenshchikov N.O., Kozlov B.N., Dish A.Y., Podoksenov Y.K., Anfimogenova N.D., Boshchenko A.A. et al. Abstract 11986: A Safety Study of Intermittent versus Continuous Inhaled NO Therapy in Spontaneously Breathing COVID-19 Patients: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2021;144(1):A11986.
18. McMahon T.J., Doctor A. Extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide: Role of reversible S-nitrosylation of erythrocytic hemoglobin. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006;3(2):153–160. DOI: 10.1513/pats.200507-066BG.

Информация о вкладе авторов

Каменщиков Н.О. – разработка методики и проведение терапии оксидом азота, написание и редактирование статьи.
Кузнецов М.С. – разработка методики и проведение терапии оксидом азота, написание и редактирование статьи.
Дьякова М.Л. – ведение пациентки, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи.
Подоксенов Ю.К. – разработка методики проведения терапии оксидом азота.
Калашникова Т.П. – ведение больной, анализ и интерпретация клинических данных.
Тё М.А. – ведение больной, проведение терапии оксидом азота.
Чурилина Е.А. – ведение больной, проведение терапии оксидом азота.
Козлов Б.Н. – контроль за проведением терапии оксидом азота и написанием статьи.

Information on author contributions

Kamenshchikov N.O. – development of methodology, implementation of nitric oxide therapy, writing and revising the manuscript.
Kuznetsov M.S. – development of methodology, implementation of nitric oxide therapy, writing and revising the manuscript.
Diakova M.L. – patient management, analysis and interpretation of clinical data, writing and revising the article.
Podoksenov Yu.K. – development of method for administration of nitric oxide therapy.
Kalashnikova T.P. – patient management, clinical data analysis and interpretation.
Tyo M.A. – patient management and implementation of nitric oxide therapy.
Churilina E.A. – patient management and implementation of nitric oxide therapy.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Kozlov B.N. – control over the implementation of nitric oxide therapy and writing the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Каменщиков Николай Олегович, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4289-4439.
E-mail: nikolajkamenof@mail.ru.

Кузнецов Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1975-043X.
E-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

Дьякова Мария Леонидовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9353-7234.
E-mail: prima.maria@mail.ru.

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8939-2340.
E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Калашникова Татьяна Петровна, канд. мед. наук, врач клинической фармаколог, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2078-4490.
E-mail: Kalashnikova-t@mail.ru.

Тё Марк Артурович, врач ординатор по специальности «анестезиология – реаниматология», отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2672-6136.
E-mail: marik640213@gmail.com.

Чурилина Елена Александровна, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3562-9979.
E-mail: lena.semenova.96@inbox.ru.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0217-7737.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Дьякова Мария Леонидовна**, e-mail: prima.maria@mail.ru.

Поступила 08.09.2022

Information about the authors

Nikolay O. Kamenshchikov, Cand. Sci. (Med.), Intensive Care Physician, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4289-4439.
E-mail: nikolajkamenof@mail.ru.

Mikhail S. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1975-043X.
E-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

Maria L. Diakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9353-7234.
E-mail: prima.maria@mail.ru.

Yury K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8939-2340.
E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Tatiana P. Kalashnikova, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2078-4490.
E-mail: Kalashnikova-t@mail.ru.

Mark A. Tyo, Anesthesiology Resident, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2672-6136.
E-mail: marik640213@gmail.com.

Elena A. Churilina, Intensive Care Physician, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3562-9979.
E-mail: lena.semenova.96@inbox.ru.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0217-7737.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Maria L. Diakova**, e-mail: prima.maria@mail.ru.

Received September 08, 2022