

Ингаляционный оксид азота: известные и новые показания

С.Н. Авдеев^{1,2}, Н.А. Царева^{1,2}, Г.В. Неклюдова^{1,2}, Г.С. Нуралиева^{1,2}✉, galia32@yandex.ru, З.М. Мержоева¹, Н.В. Трушенко^{1,2}, А.Е. Шмидт¹, О.А. Суворова¹, К.С. Атаман¹, Ф.Т. Куркиева¹, А.В. Горошков¹, М.В. Хачатуров¹, И.С. Авдеев¹, А.И. Ярошецкий¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Применение оксида азота широко распространено в медицинской практике. Особенно интересно применение ингаляционной формы NO у пациентов с респираторными заболеваниями. В качестве ингаляционной терапии оксид азота достигает хорошо вентилируемых участков легких, оказывая незначительный системный эффект из-за своей быстрой инактивации в кровотоке. Давно известно, что ингаляционный NO улучшает оксигенацию при различных патологических состояниях. Низкие дозы ингаляционного оксида азота уже давно зарекомендовали себя в качестве сосудорасширяющего агента у пациентов с легочной гипертензией, его применение возможно даже у новорожденных с гипоксемической дыхательной недостаточностью и персистирующей легочной гипертензией. В свою очередь высокие дозы находят применение в терапии инфекционных заболеваний легких, к тому же очередной всплеск научного интереса к оксиду азота возник во время пандемии коронавирусной инфекции. Хотя антимикробный потенциал оксида азота широко известен, он мало используется в клинической практике. Эндогенная антимикробная активность в значительной степени опосредована высокими локальными концентрациями NO. Многочисленные доклинические исследования продемонстрировали, что NO обладает общей статической и бактерицидной активностью в отношении вирусов, бактерий, простейших и грибов/дрожжей *in vitro*. Ввиду дозозависимых положительных и отрицательных эффектов NO необходимы испытания безопасности и эффективности NO и его доноров для оценки их роли в профилактике и лечении инфекций. Данный обзор представляет информацию о химическом строении, особенностях метаболизма и доставке ингаляционного NO, а также уделяет особое внимание противомикробному эффекту при различных заболеваниях пульмонологического профиля.

Ключевые слова: легочная гипертензия, антибактериальный эффект, противовирусный эффект, воспаление, механизм действия

Для цитирования: Авдеев СН, Царева НА, Неклюдова ГВ, Нуралиева ГС, Мержоева ЗМ, Трушенко НВ, Шмидт АЕ, Суворова ОА, Атаман КС, Куркиева ФТ, Горошков АВ, Хачатуров МВ, Авдеев ИС, Ярошецкий АИ. Ингаляционный оксид азота: известные и новые показания. *Медицинский совет*. 2023;17(20):128–137. <https://doi.org/10.21518/ms2023-405>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhaled nitric oxide: well-known and new therapeutic indications

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natalya A. Tsareva^{1,2}, Galina V. Nekludova^{1,2}, Galiya S. Nuralieva^{1,2}✉, galia32@yandex.ru, Zamira M. Merzhoeva¹, Natalia V. Trushenko^{1,2}, Anna E. Shmidt¹, Olga A. Suvorova¹, Kirill S. Ataman¹, Fatima T. Kurkueva¹, Aleksandr V. Goroshkov¹, Mikhail V. Khachaturov¹, Ivan S. Avdeev¹, Andrey I. Yaroshetskiy¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The use of nitric oxide is widespread in medical practice. Inhaled form of NO in patients with respiratory disease is especially interesting. As an inhalation therapy, nitric oxide reaches well-ventilated areas of the lungs, having a negligible systemic effect due to its rapid inactivation in the bloodstream. It has long been known that inhaled NO improves oxygenation in various pathological conditions. Low doses of inhaled nitric oxide are known as a vasodilator in patients with pulmonary hypertension, its use is possible even in newborns with hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension. In turn, high doses are used in the treatment of infectious lung diseases, besides, another surge of scientific interest in nitric oxide arose during the coronavirus pandemic. Although the antimicrobial potential of nitric oxide is widely known, it is little used in clinical practice. Endogenous antimicrobial activity is largely mediated by high local concentrations of NO. Numerous preclinical studies have demonstrated that NO has general static and bactericidal activity against viruses, bacteria, protozoa and fungi/

yeast in vitro. Due to the dose-dependent positive and negative effects of NO, safety and efficacy tests of NO and its donors are needed to assess their role in the prevention and treatment of infections. This review provides information on the chemical structure, features of metabolism and delivery of inhaled NO, and also pays special attention to the antimicrobial effect in various diseases of the pulmonological profile.

Keywords: pulmonary hypertension, antibacterial effect, antiviral effect, inflammation, mechanism of action

For citation: Avdeev SN, Tsareva NA, Nekludova GV, Nuralieva GS, Merzhoeva ZM, Trushenko NV, Shmidt AE, Suvorova OA, Ataman KS, Kurkueva FT, Goroshkov AV, Khachaturov MV, Avdeev IS, Yaroshetskiy AI. Inhaled nitric oxide: well-known and new therapeutic indications. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):128–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-405>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В октябре 1998 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена Роберту Ферчготту, Луи Игнарро и Фериду Мураду за их открытие оксида азота (NO) как ключевой молекулы в сердечно-сосудистой системе. Годом позднее, в 1999 г., ингаляционный NO как селективный легочный вазодилататор впервые был одобрен управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для введения 20 частей на миллион (ppm) новорожденным с гипоксемической дыхательной недостаточностью с персистирующей легочной гипертензией¹. Однако по иронии судьбы лекарственное применение NO в форме глицерилтринитрата (GTN) для профилактики стенокардии более чем на столетие опережает современное понимание биологического синтеза и роли NO [1].

Химическое строение

NO – это небольшой двухатомный гидрофобный бесцветный газ, который легко диффундирует и имеет короткий период полураспада. С неспаренным электроном он является свободным радикалом и поэтому химически активен и нестабилен в присутствии кислорода и супероксида, продуцирующего активные формы оксида азота (RNOS). На самом деле химический состав NO более сложен – он существует в нескольких окислительно-восстановительных формах: катион нитрозония (NO⁺), NO и нитроксил анион (NO⁻) [2]. NO вырабатывается эндогенно прокариотами и эукариотами из L-аргинина и L-цитруллина с помощью семейства ферментов NO-синтазы (NOS) [3–5].

Метаболизм и эффекты

NO является плейотропной сигнальной молекулой, участвующей в регуляции сосудов, нейронов и метаболизма и обладающей множеством физиологических эффектов, включая снижение кровяного давления, повышение физической работоспособности и обращение вспять метаболического синдрома. Фундаментальный в ходе этих процессов NO модулирует множество типов клеток, включая лейкоциты [6], тромбоциты [7], эндотелиальные клетки и клетки гладкой мускулатуры, а также функцию нейронов, сердца и почек. Внутри клеток NO взаимодействует с митохондриальным дыханием, активирует метаболические регуляторные пути и снижает окислительный стресс. С возрастом уровень NO в сосудах,

производимых эндотелием, снижается, и, таким образом, функция сосудов страдает, вызывая относительную дисфункцию эндотелия, протромбоцитарные и провоспалительные эффекты, а также повышенную пролиферацию гладкой мускулатуры. Как только NO попадает в кровоток, он быстро выводится из организма, связываясь с гемоглобином и другими белками и соединениями и образуют производные NO, включая S-нитрозотиолы, нитрозилгемоглобин и другие растворимые переносчики NO в кровотоке, которые могут быть восстановлены обратно к NO при определенных физиологических условиях [8–14].

NO является важным газом и свободным радикалом, который синтезируется практически во всех клетках тремя различными типами оксидазы азота (NOS): эндотелиальной (eNOS, NOS-3), нейронной (nNOS, NOS-1) и индуцируемой (iNOS, NOS-2) [15].

eNOS продуцирует NO, который специфически воздействует на гладкомышечные клетки эндотелия. NO проникает через клеточную мембрану, которая связывается с растворимой гуанилатциклазой и активирует ее, образуя цГМФ. цГМФ связывается с цГМФ-зависимой протеинкиназой. Активированная протеинкиназа затем присоединяется к ионным каналам клеточной мембраны и саркоплазматического ретикулума, что приводит к уменьшению притока кальция в клетку, увеличению выведения кальция из клетки, связыванию кальция внутри саркоплазматического ретикулума и уменьшению мобилизации кальция [16]. Суммарный эффект этих реакций делает меньше кальция доступным для деполяризации и сокращения, что приводит к образованию гладкой мускулатуры расслабление (*рис. 1*).

В сердечно-сосудистой системе сигнальный путь NO-sGC играет важную роль в антитромботической и антиатерогенной активности, ингибируя агрегацию тромбоцитов [17], адгезию и хемотаксис лейкоцитов [18] и расслабление гладких мышц сосудов [19]. Изменения в образовании и биодоступности NO, вызванные главным образом снижением продукции NOS и/или увеличением его инактивации и очистки, и уровнях cGMP являются одними из основных изменений, наблюдаемых в сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как гипертония, легочная гипертензия (ЛГ), сердечная недостаточность (СН), диабет и эректильная дисфункция [20].

Большинство физиологических эффектов NO модулируются циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ, второй мессенджер) [7, 21] и прекращаются, когда цГМФ

¹ Food and Drug Administration. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: INOmax (Nitric Oxide) NDA# 20-845. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/20845_INOmax.cfm.

метаболизируется фосфодиэстеразой-5 (PDE5). Эта комбинированная система L-аргинин/нитрат-NOcGMP-PDE5 (или система оксида азота) включает в себя один из двух ключевых сосудопротекторных путей, вторым из которых является путь простагландин-циклический аденозинмонофосфат-фосфодиэстераза-3 (PG-цАМФ-PDE3, или система простациклина). Система NO может быть усилена или стимулирована экзогенно с помощью субстрата (L-аргинина, L-цитруллина, органического нитрата, неорганического нитрита или нитратной селитры), газа NO и ингибиторов PDE5. Их можно вдыхать или вводить через кожу, сублингвально, перорально, интраназально или внутривенно [22].

В настоящее время широко исследуются кардиопротективные свойства оксида азота. В 2015 г. проведено исследование на мышах с смоделированным инфарктом

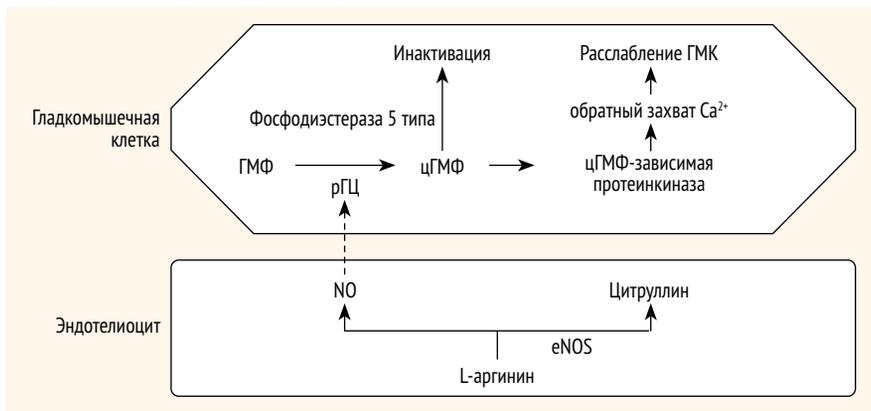
миокарда: их передняя нисходящая артерия была лигирована на 6 мин. с последующей реперфузией. Оксид азота показал свою эффективность в предотвращении ишемического-реперфузионных поврежденных миокарда и повышении выживаемости после остановки сердца [23].

В 2019 г. J.K. Patel et al. использовали ингаляции оксида азота у пациентов с внутривольничной остановкой сердца. В пилотном исследовании ингаляции NO в концентрации 40 частей на миллион (ppm) в течение 24 ч в сочетании с гипотермией ассоциировались со значительно более высокими показателями выживаемости, но не влияли на неврологический исход [24].

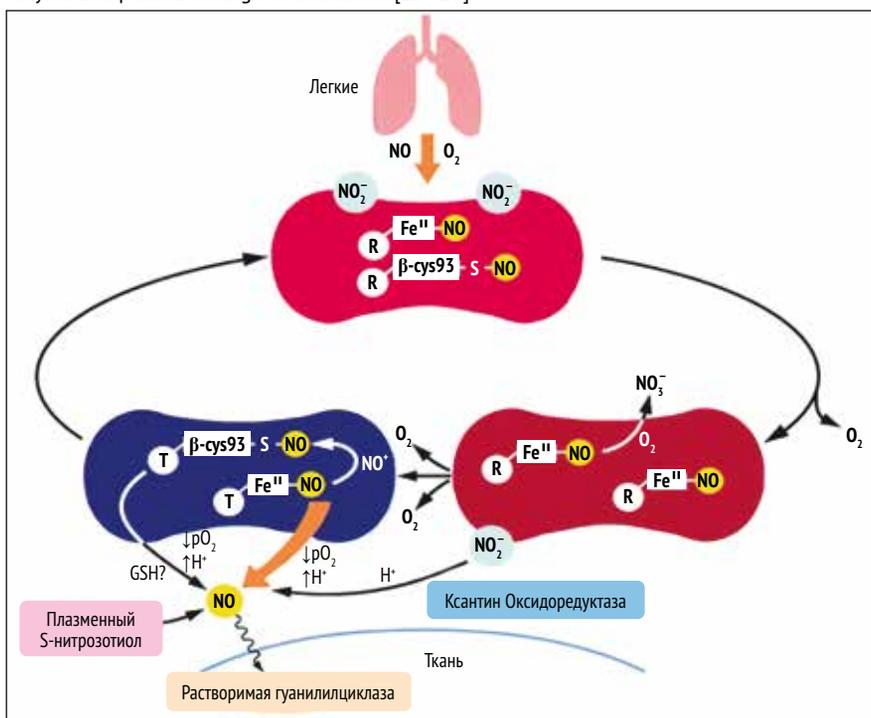
Безопасность и сложности доставки

Благодаря эффективности ингаляционного оксида азота у взрослых с другими причинами острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и легочной гипертензии, мы знаем, что оксид азота обладает относительно безопасным терапевтическим профилем. Из-за быстрого выведения NO из кровотока системная гемодинамика в значительной степени не нарушается с небольшим риском системной гипотензии, и, таким образом, NO считается высокоселективным по отношению к легочной сосудистой сети. В целом считается, что NO имеет благоприятный профиль соотношения риска и пользы, однако для безопасного применения NO важны мониторинг повышения уровня метгемоглобина, предотвращение резкого прекращения приема NO, которое может привести к повторной легочной гипертензии, и мониторинг уровня диоксида азота². В качестве ингаляционной терапии NO распределяется по хорошо вентилируемым участкам легких и улучшает насыщение кислородом за счет соответствующей альвеолярной вентиляции и перфузии.

● **Рисунок 1.** Сигнальные пути NO в клетках
● **Figure 1.** NO signaling pathways in cells



● **Рисунок 2.** Модель механизма сосудистого транспорта биологически активного NO эритроцитами и плазмой во время ингаляции NO [25–29]
● **Figure 2.** Model of the mechanism of vascular transport of biologically active NO by erythrocytes and plasma during NO inhalation [25–29]



Механизм сосудистого транспорта биологически активного NO эритроцитами и плазмой во время ингаляции NO сложен и многообразен (рис. 2) [25–29]. Во время вдоха NO и кислород в легочной сосудистой сети вступают в реакцию с образованием нитрита (NO₂⁻). NO также связывается с дезоксигемогруппами гемоглобина с образованием нитрозильного (гемового) гемоглобина (FeII-NO) и, возможно, с оксигемоглобином β-глобин цистеин-93

Механизм сосудистого транспорта биологически активного NO эритроцитами и плазмой во время ингаляции NO сложен и многообразен (рис. 2) [25–29]. Во время вдоха NO и кислород в легочной сосудистой сети вступают в реакцию с образованием нитрита (NO₂⁻). NO также связывается с дезоксигемогруппами гемоглобина с образованием нитрозильного (гемового) гемоглобина (FeII-NO) и, возможно, с оксигемоглобином β-глобин цистеин-93

² INOMAX-nitric oxide gas INO Therapeutics highlights of prescribing information, 2023. Available at: <https://www.inomax.com/wp-content/themes/inomax-website/dist/downloads/Inomax-PI.pdf>.

с образованием S-нитрозогемоглобина (β -cys93-S-NO). Основная реакция NO с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитрата (NO₃⁻) здесь не показана, но объясняет повышение содержания метгемоглобина приблизительно с 0,2 до 1% при вдыхании NO. В частично дезоксигенированных эритроцитах некоторое количество нитрозильного (гемового) гемоглобина вступает в реакцию с кислородом или с оксигемоглобином с образованием нитрата и метгемоглобина. Когда насыщение гемоглобином и рO₂ в тканях очень низкое, эти реакции значительно снижаются и высвобождение из эритроцита становится невозможным. Структурный переход гемоглобина из кислородного состояния (R) в дезоксисостояние (T) дестабилизирует оставшийся лиганд NO. Эта скорость дополнительно ускоряется гетеротропными эффекторами, такими как протоны и 2,3-дифосфоглицерат, и требует высокоаффинного акцептора для NO. Возможно, что происходит перенос NO (NO⁺) из гема в β -цепь гемоглобина цистеин-93 с образованием промежуточного продукта S-нитрозогемоглобина, который затем высвобождает NO путем транснаитрозирования глутатионом (GSH). Кроме того, нитрит плазмы может быть преобразован в NO путем диспропорционирования или с помощью процессов, катализируемых металлами или ферментами (ксантинооксидаз). Наконец, белки S-нитрозотиола плазмы могли связывать и доставлять NO (рис. 2). Большинство из этих путей будут протекать преимущественно в регионах с низким содержанием O₂ и pH, что приведет к доставке NO в эти участки [25].

Использование NO ограничено его высокой реактивностью, которая может повлиять на доставку NO к месту назначения и привести к нецелевому проявлению эффектов. Чтобы преодолеть эти проблемы и обеспечить контроль за высвобождением NO, были разработаны различные стратегии использования фотоактивируемых, зависящих от заряда или нацеленных на бактерии групп. Другие стратегии были направлены на увеличение объема хранения и доставки NO путем инкапсуляции или конъюгации доноров NO в рамках единого полимерного каркаса [30].

Противомикробное действие

В то время как эндогенный NO, полученный из eNOS и nNOS, физиологически активен посредством своего вторичного мессенджера (цГМФ), противомикробные эффекты NO связаны с его токсическим действием при более высоких концентрациях. Хотя измерить концентрации свободного NO технически сложно, исследования показывают, что концентрации NO, полученные из iNOS, в 10–100 раз выше, чем в результате eNOS/nNOS. Концентрации NO в результате экзогенного введения составляют между данными из eNOS/nNOS и iNOS, но ближе к таковым из iNOS, чем к eNOS. Важно, что большая антимикробная активность NO, вероятно, отражает действие производных молекул, а не самого NO. Поскольку эндогенный NO, вырабатываемый индуцируемыми NOS, играет ключевую роль в защите от множества микробных патогенов (включая вирусы, бактерии, простейшие и грибы / дрожжи), это повышает вероятность того, что экзогенный NO может обладать

терапевтическим потенциалом в качестве антимикробного средства широкого спектра действия [22].

Если для селективной легочной вазодилатации и улучшения артериальной оксигенации ингаляционный оксид азота (NO) обычно доставляется в концентрации 10–80 ppm, то широкая противомикробная активность была достигнута высокими дозировками NO (160–200 ppm и выше), продемонстрировав свою эффективность в отношении бактерий и вирусов, таких как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1) [31–33]. Помимо этого, лечение высокими дозами ингаляционного NO (150 ppm) показало сокращение времени до клинического улучшения по сравнению с 85 ppm при лечении госпитализированных младенцев с острым бронхиолитом. Терапия в данной дозе хорошо переносится и улучшает респираторные исходы, сокращая продолжительность пребывания в стационаре [34].

Антибактериальная активность

Важно, что значительная антимикробная активность NO, вероятно, отражает действие производных молекул, а не самого NO. Как правило, бактерии с дефицитом низкомолекулярных тиолов, таких как глутатион (например, *Staphylococci spp.*) чувствительны к воздействию NO, в то время как бактерии с высокой концентрацией тиолов устойчивы к NO. Реакция между NO и супероксидом с получением пероксинитрита (OONO⁻) усиливает «респираторный взрыв» нейтрофилов, пероксинитрозная кислота (ONOOH) и двуокись азота (NO₂) токсичны для кишечной палочки [35]. Также S-нитрозотиолы (RSNO, например, S-нитрозоглутатион) токсичны для *E. coli* и *Salmonella enterica serovar typhimurium* [36]. RSNO реагирует с сульфгидрильными группами белков, изменяя их функцию. Концентрации тиолов, по-видимому, не определяют чувствительность к пероксинитриту и S-нитрозотиолам [22].

Цели для NO и связанных с ним активных форм азота многочисленны. В первую очередь целью является ДНК через путь дезаминирования аденина, цитозина и гуанина [37], перекрестное связывание, ингибирование ферментов репарации ДНК, таких как ДНК-алкилтрансферазы (и, таким образом, предотвращающие перенос гуанин-алкильной группы на белок). Также происходит нарушение репликации ДНК путем ингибирования рибонуклеотидредуктазы [38] как у *S. enterica* и вируса коровьей оспы. Следующей целью NO можно считать РНК за счет нарушения репликации РНК путем ингибирования вирусной рибонуклеотидредуктазы. Значительную роль играет ингибирование митохондриальной функции, в частности, за счет инактивации железо-серных комплексов в цепи переноса электронов [39] и модификации белка по остаткам цистеина, метионина, фенилаланина, триптофана и тирозина. Такие белковые эффекты будут снижать активность ферментов, как это видно для ДНК, протеаз [40]. К тому же эффект NO опосредован ограничением поздних этапов синтеза белка, т. е. посредством посттрансляционной модификации вирусных протеаз (ранние этапы синтеза белка обычно не затрагиваются), индукцией перекисного окисления липидов, ограничением глутаминолиза, переключая глутамин на синтез

глутатиона, как при цитомегаловирусе [41], взаимодействием с сульфгидрильными компонентами бактериальной клетки [42], нарушением гомеостаза цинка, как у *S. enterica* [43], ограничением сборки / формирования частиц вириона и уменьшением адгезии бактерий к NO-выделяющим поверхностям [44].

Значительно изучена роль NO как адьюванта противомикробной химиотерапии. Показана адьювантная роль NO в сочетании с интерферонами I типа при лечении ДНК-вирусов [45] и L-аргинином в сочетании с химиотерапией при туберкулезе [46].

Оксид азота играет ключевую роль в защитных механизмах организма в легких, а эндогенное производство NO снижается в дыхательных путях при муковисцидозе [47]. Было изучено применение не по прямому назначению, и было показано, что прерывистые высокие дозы 160 ppm обладают антимикробной активностью против возбудителей муковисцидоза *in vitro* [48] и в эксперименте на животных [36]. Было обнаружено, что ингаляционное прерывистое введение 160 ppm NO безопасно и хорошо переносится здоровыми взрослыми добровольцами [49], а также у лиц с муковисцидозом и респираторной колонизацией распространенными возбудителями муковисцидоза, включая *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) [50], *Mycobacterium abscessus* [51] и *Burkholderia multivorans* [33]. В настоящее время проводится клиническое исследование фазы II для оценки безопасности и эффективности высоких доз ингаляционного NO у взрослых с муковисцидозом и хронической респираторной колонизацией *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Но даже применение низких ингаляционных дозировок оксида азота (10 частей на миллион) в комплексной терапии хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом вызвало значительное снижение биопленок по сравнению с плацебо на 7-й день лечения. Это свидетельствует о преимуществах использования низких доз NO в качестве дополнительной терапии для повышения эффективности антибиотиков, используемых в лечении обострений *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом. Использование стратегий лечения, вызывающих разрушение биопленок, может служить для преодоления устойчивости к антибиотикам, связанной с биопленкой при муковисцидозе и других заболеваниях [52].

Исследования бактерицидного механизма действия высоких доз NO на бактерии *Burkholderia* ограничены, однако, учитывая предполагаемый неизбирательный механизм модификации мембранных белков, повреждения ДНК и нитрозативного и окислительного стресса [52, 53], возможно, что высокие дозы NO оказывали прямое токсическое воздействие на бактерии, способствуя снижению КОЕ и уничтожению более устойчивых изолятов. Альтернативная гипотеза – рассеивание биопленки. Считается, что оксид азота опосредует рассеивание путем диффузии в биопленки и усиления регуляции бактериальных фосфодиэстераз, которые ингибируют или разрушают второй мессенджер и регулятор биопленки, циклический ди-гуанозинмонофосфат (c-di-GMP) [52, 54]. Было

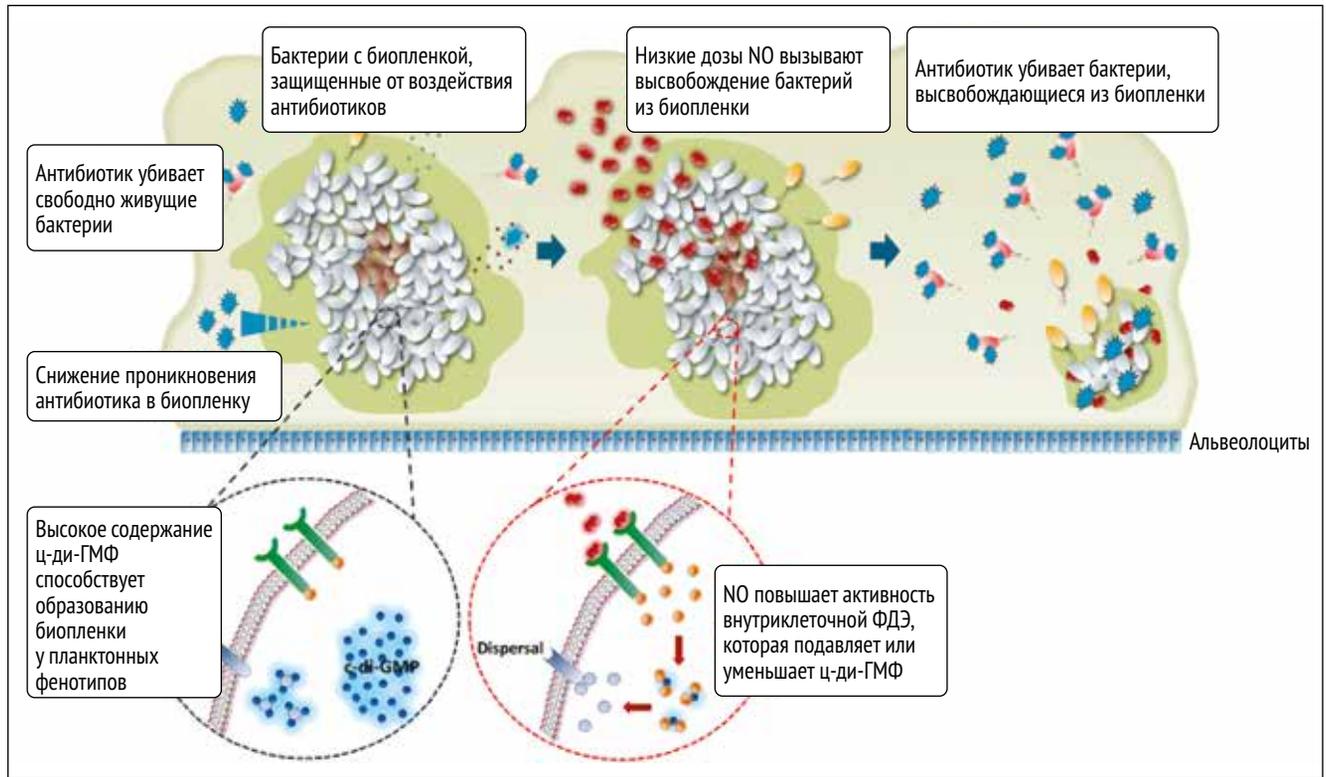
показано, что низкие дозы NO индуцируют рассеивание биопленки *P. aeruginosa* в модели *ex vivo* [52], а недавнее исследование продемонстрировало свойства антибиотикопленки доноров NO с распространенными возбудителями CF, включая *B. Cepacia complex*, *in vitro* [55].

NO играет значительную роль в нарушении механизмов толерантности к антибиотикам, связанных со структурой биопленки (рис. 3) [52]. Механизмы толерантности биопленки включают снижение диффузии антибиотиков, высвобождение защитных ферментов, способных разрушать или инактивировать антибиотики в матрице биопленки, и образование физиологически отличных бактериальных субпопуляций (например, устойчивых клеток) в результате градиентов питательных веществ и кислорода. (2) Низкие дозы NO диффундируют в биопленку и взаимодействуют с клеточными рецепторами, которые усиливают регуляцию клеточных фосфодиэстераз (PDE), которые ускоряют деградацию c-di-GMP. Это предотвращает взаимодействие c-di-GMP с белками на транскрипционном, трансляционном или посттрансляционном уровне и приводит к изменениям клеточной поверхности и физиологическим изменениям, связанным с распространением и подвижностью (вставка красным кружком). (3) Расселение сопровождается возвращением бактерий к планктонному фенотипу, что делает их более восприимчивыми к опосредованному антибиотиками уничтожению [54, 56].

Многочисленные исследования оценивали влияние NO на бактерии, и ингибирующие эффекты наблюдались у широкого круга грамотрицательных, грамположительных и кислотоустойчивых бактерий. Источники NO включали L-аргинин, NO, нитриты, органические нитраты и NO, генерируемый эндогенно. Описаны множественные механизмы эффективности, включающие не только сам оксид азота, но и его производные [22]. В некоторых случаях было обнаружено, что NO по-разному влияет на размножение определенных патогенов *in vitro* и *in vivo*. Исследования *in vitro* показали, что NO, продуцируемый активированными макрофагами или вводимый через доноров NO, таких как SNAP (S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин), может снижать пролиферацию *Trypanosoma brucei*. Однако исследования *in vivo* с использованием инфицированных мышей показали, что эндогенный NO, полученный из индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), может подавлять пролиферативные ответы T-клеток, специфичные к антигенам простейших. Это подавление ответов T-клеток может усугубить инфекцию, вызванную *Trypanosoma brucei*.

Стоит отметить, что контекст инфекции и конкретный возбудитель могут влиять на роль NO. При внутриклеточных протозойных инфекциях, таких как *Leishmania major*, макрофагальный NO по-прежнему может действовать непосредственно на патогены, что позволяет предположить, что эффекты NO могут варьироваться в зависимости от вида паразита и иммунного ответа хозяина. Эти результаты подчеркивают сложную и многогранную роль NO в инфекционных и иммунных реакциях, где он может иметь как полезные, так и вредные эффекты в зависимости от конкретных обстоятельств [57, 58].

- **Рисунок 3.** Роль NO в нарушении механизмов толерантности к антибиотикам, связанных со структурой биопленки [52]
- **Figure 3.** The role of NO in disrupting the mechanisms of antibiotic resistance associated with the structure of the biofilm [52]



Противовирусные эффекты

Многие вирусы (включая адено, Коксаки, коронавирусы, цитомегаловирус, эховирус, вирус простого герпеса, вирус Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа, вирус иммунодефицита человека, грипп, корь, эпидемический паротит, полиомиелит), инфицируя организм, повреждают эндотелий и, таким образом, еще больше снижается уровень NO в сосудах [59–61]. Множество доклинических исследований *in vitro* показали, что источники NO (стимулируемый эндогенный NO, неорганические и органические нитраты, L-аргинин) и ингибиторы PDE5 могут снизить репликацию во всех 7 типах вирусов, определенных в Балтиморской классификации, что включает в себя вирусы класса IV (вирусы с положительной цепочкой РНК), включающие несколько коронавирусов, в том числе SARS-CoV-2 [34–36]. Большинство исследований показали эффективность, хотя также были сообщены нейтральные исследования по вирусу репродуктивного и респираторного синдрома свиней (вирус, близкий к коронавирусам) и риновирусу [22].

Во время пандемии коронавирусной инфекции проведено исследование с использованием высоких ингаляционных доз оксида азота (250 ppm) у пациентов с симптомами респираторной инфекции на этапе скорой помощи. Пациенты получали высокие дозы оксида азота через маску в течение 30 мин. для улучшения системной оксигенации в отделении неотложной помощи до госпитализации в стационар. Но так как различия между группами оксида азота и стандартной терапии были незначительны, исследование было прекращено досрочно [62]. Другое исследование было проведено у беременных пациенток с тяжелой коронавирусной инфекцией, дозы оксида азота

были ниже 160–200 ppm. Ингаляции проводились сеансами. Наблюдалось улучшение сердечно-легочной функции во время и после ингаляции, о чем свидетельствует увеличение системной оксигенации и уменьшение тахипноэ у всех пациентов на каждом сеансе [63]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, когда применение ингаляционного NO в дозе 200 ppm у беременных пациенток с тяжелой двусторонней пневмонией, вызванной COVID-19, было связано со снижением потребности в дополнительном приеме кислорода и сокращением срока пребывания в больнице [64].

Высокие дозы ингаляционного оксида азота (более 1000 ppm) показали свою эффективность в исследовании 18 пациентов с COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым поражением легких, которые находились в крайне тяжелом состоянии, с отрицательной динамикой и неблагоприятным прогнозом при интенсивной оксигенации со скоростью подачи кислорода от 25 до 80 л/мин. Все пациенты избежали перехода на искусственную вентиляцию легких, выжили и выздоровели. Смертельных исходов отмечено не было. При анализе результатов клинических примеров в отдаленном периоде после восстановительной терапии сделан вывод, что жизненно важные функции пациентов были полностью восстановлены [65]. В недавнем исследовании показано, что применение высоких доз ингаляционного оксида азота привело к улучшению соотношения PaO₂/FiO₂ через 48 ч по сравнению с обычным лечением у взрослых с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19 [66].

Кроме того, васкулоактивные эффекты NO, вероятно, будут полезны для предотвращения инфекции и ее тяжести.

К тому же NO обращает вспять эндотелиальную дисфункцию и, таким образом, потенциально уменьшает эндотелиит, как это происходит при COVID-19 [60]. NO снижает функции лейкоцитов (например, адгезии, хемотаксиса, фагоцитоза) [6], активацию тромбоцитов и конъюгацию тромбоцитов с лейкоцитами и, таким образом, уменьшает микро- и макротромбоз [67]. Происходит улучшение кровотока и перфузии органов за счет расслабления гладкой мускулатуры и вазодилатации и, вероятно, устранение вазоконстрикции, связанной с инфекцией, как это наблюдается при COVID-19, в том числе в малом круге кровообращения [68].

На патофизиологическом уровне пневмония, вызванная COVID-19, характеризуется тяжелым повреждением эндотелия с распространенным тромбозом и микроангиопатией легочных сосудов [69], что приводит при глубоких нарушениях перфузии, наблюдаемых при проведении компьютерной томографии. Сравнительная гистологические изменения паренхимы и сосудов пациентов, умерших от дыхательной недостаточности вследствие пневмонии COVID-19, с таковыми при других этиологиях, в легких пациентов с COVID-19 наблюдалась повышенная легочная гиперемия и аберрантная альвеолярно-септальная гиперемия [70]. Таким образом, применение ингаляционного NO может восполнить дефицит NO,

наблюдаемый у пациентов с COVID-19 и иметь положительный эффект [71]. Однако в настоящее время нет рандомизированных доступных контролируемых данных по оценке NO при COVID-19, а опубликованные данные в основном получены из ретроспективных данных. Поэтому важно с осторожностью интерпретировать эти ограниченные выводы, поскольку остается много вопросов относительно таких факторов, как выбор пациентов, оптимальная дозировка, время введения, продолжительность лечения, введение и способ доставки. Каждый из этих факторов может влиять на то, действительно ли ингаляции NO являются эффективным средством терапии – или нет [72].

ВЫВОДЫ

Таким образом, существующие данные демонстрируют эффективность высоких доз оксида азота в лечении различных инфекций, что может служить основанием для проведения дальнейших исследований по его использованию при различной инфекции в качестве противомикробного агента.



Поступила / Received 28.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2023

Принята в печать / Accepted 14.10.2023

Список литературы / References

- Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992;340(8823):818–819. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92686-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92686-a).
- Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*. 1992;258(5090):1898–1902. <https://doi.org/10.1126/science.1281928>.
- Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988;333(6174):664–666. <https://doi.org/10.1038/333664a0>.
- Flam BR, Eichler DC, Solomonson LP. Endothelial nitric oxide production is tightly coupled to the citrulline-NO cycle. *Nitric Oxide*. 2007;17(3–4):115–121. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2007.07.001>.
- Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, Ghasemi A. Endogenous flux of nitric oxide: Citrulline is preferred to Arginine. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021;231(3):e13572. <https://doi.org/10.1111/apha.13572>.
- Bath PM, Hassall DG, Gladwin AM, Palmer RM, Martin JF. Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory mechanisms on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(2):254–260. <https://doi.org/10.1161/01.atv.11.2.254>.
- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet*. 1987;2(8567):1057–1058. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91481-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91481-4).
- Patel RP, Shuai Y, Kevill ChG. Chapter 4 - S-Nitrosothiols and Nitric Oxide Biology. In: Ignarro LJ, Freeman BA (eds). *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*. 3rd ed. Academic Press; 2017, pp. 45–56. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804273-1.00004-1>.
- Hogg N. The biochemistry and physiology of S-nitrosothiols. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:585–600. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.42.092501.104328>.
- Prime TA, Blaikie FH, Evans C, Nadtchuy SM, James AM, Dahm CC et al. A mitochondria-targeted S-nitrosothiol modulates respiration, nitrosates thiols, and protects against ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(26):10764–10769. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903250106>.
- Gaston B. Summary: systemic effects of inhaled nitric oxide. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):170–172. <https://doi.org/10.1513/pats.200506-049BG>.
- Zafar MU, Vilahur G, Choi BG, Ibanez B, Viles-Gonzalez JF, Salas E, Badimon JJ. A novel anti-ischemic nitric oxide donor (LA419) reduces thrombogenesis in healthy human subjects. *J Thromb Haemost*. 2007;5(6):1195–1200. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02543.x>.
- Albers I, Zernickel E, Stern M, Broja M, Busch HL, Heiss C et al. Blue light ($\lambda=453$ nm) nitric oxide dependently induces β -endorphin production of human skin keratinocytes in-vitro and increases systemic β -endorphin levels in humans in-vivo. *Free Radic Biol Med*. 2019;145:78–86. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.022>.
- Opländer C, Volkmar CM, Paunel-Görgülü A, van Faassen EE, Heiss C, Kelm M et al. Whole body UVA irradiation lowers systemic blood pressure by release of nitric oxide from intracutaneous photolabile nitric oxide derivatives. *Circ Res*. 2009;105(10):1031–1040. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.207019>.
- Schmidt HH, Pollock JS, Nakane M, Gorsky LD, Förstermann U, Murad F. Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating-factor synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(2):365–369. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.2.365>.
- Hunt JL, Bronicki RA, Anas N. Role of Inhaled Nitric Oxide in the Management of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr*. 2016;4:74. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00074>.
- Marcondes S, Cardoso MH, Morganti RP, Thomazzi SM, Lilla S, Murad F et al. Cyclic GMP-independent mechanisms contribute to the inhibition of platelet adhesion by nitric oxide donor: a role for alpha-actinin nitration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(9):3434–3439. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509397103>.
- Conran N, Ferreira HH, Lorand-Metze I, Thomazzi SM, Antunes E, de Nucci G. Nitric oxide regulates human eosinophil adhesion mechanisms in vitro by changing integrin expression and activity on the eosinophil cell surface. *Br J Pharmacol*. 2001;134(3):632–638. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704295>.
- Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J Clin Invest*. 1986;78(1):1–5. <https://doi.org/10.1172/JCI112536>.
- Mónica FZ, Bian K, Murad F. The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Adv Pharmacol*. 2016;77:1–27. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.05.001>.
- Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ, Henderson AH. Evidence that cyclic guanosine monophosphate (cGMP) mediates endothelium-dependent relaxation. *Eur J Pharmacol*. 1985;112(2):195–202. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(85\)90496-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(85)90496-0).
- Bath PM, Coleman CM, Gordon AL, Lim WS, Webb AJ. Nitric oxide for the prevention and treatment of viral, bacterial, protozoal and fungal infections. *F1000Res*. 2021;10:536. <https://doi.org/10.12688/f1000research.51270.2>.
- Lux A, Pokreisz P, Swinnen M, Caluwe E, Gillijns H, Szeliid Z et al. Concomitant Phosphodiesterase 5 Inhibition Enhances Myocardial Protection by Inhaled Nitric Oxide in Ischemia-Reperfusion Injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356(2):284–292. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.227850>.
- Patel JK, Schoenfeld E, Hou W, Singer A, Rakowski E, Ahmad S et al. Inhaled nitric oxide in adults with in-hospital cardiac arrest: A feasibility study. *Nitric Oxide*. 2021;115:30–33. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2021.07.001>.

25. Gladwin MT, Shelhamer JH, Schechter AN, Pease-Fye ME, Waclawiw MA, Panza JA et al. Role of circulating nitrite and S-nitrosohemoglobin in the regulation of regional blood flow in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(21):11482–11487. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.21.11482>.
26. Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler JS. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature*. 1996;380(6571):221–226. <https://doi.org/10.1038/380221a0>.
27. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*. 1997;276(5321):2034–2037. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2034>.
28. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature*. 1998;391(6663):169–173. <https://doi.org/10.1038/34402>.
29. Gladwin MT, Ognibene FP, Pannell LK, Nichols JS, Pease-Fye ME, Shelhamer JH, Schechter AN. Relative role of heme nitrosylation and beta-cysteine 93 nitrosation in the transport and metabolism of nitric oxide by hemoglobin in the human circulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(18):9943–9948. <https://doi.org/10.1073/pnas.180155397>.
30. Poh WH, Rice SA. Recent Developments in Nitric Oxide Donors and Delivery for Antimicrobial and Anti-Biofilm Applications. *Molecules*. 2022;27(3):674. <https://doi.org/10.3390/molecules27030674>.
31. Keyaerts E, Vijgen L, Chen L, Maes P, Hedenstierna G, Van Ranst M. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.04.012>.
32. Miller CC, Hergott CA, Rohan M, Arsenault-Mehta K, Döring G, Mehta S. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Cyst Fibros*. 2013;12(6):817–820. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.01.008>.
33. Bartley BL, Gardner KJ, Spina S, Hurley BP, Campeau D, Berra L et al. High-Dose Inhaled Nitric Oxide as Adjunct Therapy in Cystic Fibrosis Targeting *Burkholderia multivorans*. *Case Rep Pediatr*. 2020;2020:1536714. <https://doi.org/10.1155/2020/1536714>.
34. Goldbart A, Lavie M, Lubetzky R, Pillar G, Landau D, Schlesinger Y 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. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-3480C>.
35. 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. <https://doi.org/10.1006/abbi.1994.1220>.
36. De Groot MA, Granger D, Xu Y, Campbell G, Prince R, Fang FC. Genetic and redox determinants of nitric oxide cytotoxicity in a *Salmonella typhimurium* model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(14):6399–6403. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.14.6399>.
37. Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM, Elespuru RK, Misra M, Dunams TM et al. DNA demethylating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science*. 1991;254(5034):1001–1003. <https://doi.org/10.1126/science.1948068>.
38. Fujikura Y, Kudlackova P, Vokurka M, Krijt J, Melkova Z. The effect of nitric oxide on vaccinia virus-encoded ribonucleotide reductase. *Nitric Oxide*. 2009;20(2):114–121. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2008.09.002>.
39. Granger DL, Lehninger AL. Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cells. *J Cell Biol*. 1982;95(2 Pt 1):527–535. <https://doi.org/10.1083/jcb.95.2.527>.
40. Saura M, Zaragoza C, McMillan A, Quick RA, Hohenadl C, Lowenstein JM, Lowenstein CJ. An antiviral mechanism of nitric oxide: inhibition of a viral protease. *Immunity*. 1999;10(1):21–28. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80003-5](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80003-5).
41. Mokry RL, Schumacher ML, Hogg N, Terhune SS. Nitric Oxide Circumvents Virus-Mediated Metabolic Regulation during Human Cytomegalovirus Infection. *mBio*. 2020;11(6):e02630-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02630-20>.
42. 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. <https://doi.org/10.1128/aem.31.2.208-212.1976>.
43. Frawley ER, Karlinsky JE, Singhal A, Libby SJ, Doulias PT, Ischiropoulos H, Fang FC. Nitric Oxide Disrupts Zinc Homeostasis in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. *mBio*. 2018;9(4):e01040-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01040-18>.
44. Carpenter AW, Schoenfisch MH. Nitric oxide release: part II. Therapeutic applications. *Chem Soc Rev*. 2012;41(10):3742–3752. <https://doi.org/10.1039/c2cs15273h>.
45. Mehta DR, Ashkar AA, Mossman KL. The nitric oxide pathway provides innate antiviral protection in conjunction with the type I interferon pathway in fibroblasts. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031688>.
46. Schön T, Elias D, Moges F, Melese E, Tessema T, Stendahl O et al. Arginine as an adjuvant to chemotherapy improves clinical outcome in active tuberculosis. *Eur Respir J*. 2003;21(3):483–488. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00090702>.
47. Grasmann H, Al-Saleh S, Scott JA, Shehbaz D, Mehl A, Amin R et al. Asymmetric dimethylarginine contributes to airway nitric oxide deficiency in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1363–1368. <https://doi.org/10.1164/rccm.201012-1995OC>.
48. 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. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2008.08.002>.
49. Miller C, Miller M, McMullin B, Regev G, Serghides L, Kain K et al. A phase I clinical study of inhaled nitric oxide in healthy adults. *J Cyst Fibros*. 2012;11(4):324–331. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.01.003>.
50. 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. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0879-x>.
51. Bentur L, Gur M, Ashkenazi M, Livnat-Levanon G, Mizrahi M, Tal A 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.002>.
52. Howlin RP, Cathie K, Hall-Stoodley L, Cornelius V, Duignan C, Allan RN 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. <https://doi.org/10.1016/j.yjmt.2017.06.021>.
53. Möller MN, Li Q, Lancaster JR Jr, Denicola A. Acceleration of nitric oxide autoxidation and nitrosation by membranes. *IUBMB Life*. 2007;59(4-5):243–248. <https://doi.org/10.1080/15216540701311147>.
54. Barraud N, Schleheck D, Klebensberger J, Webb JS, Hassett DJ, Rice SA, Kjelleberg S. 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. <https://doi.org/10.1128/JB.00975-09>.
55. Ahonen MJR, Dorrier JM, Schoenfisch MH. Antibiofilm Efficacy of Nitric Oxide-Releasing Alginate against Cystic Fibrosis Bacterial Pathogens. *ACS Infect Dis*. 2019;5(8):1327–1335. <https://doi.org/10.1021/acscinf.9b00016>.
56. Barraud N, Hassett DJ, Hwang SH, Rice SA, Kjelleberg S, Webb JS. Involvement of nitric oxide in biofilm dispersal of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*. 2006;188(21):7344–7353. <https://doi.org/10.1128/JB.00779-06>.
57. Vincendeau P, Daulouède S, Veyret B, Darde ML, Bouteille B, Lemesle JL. Nitric oxide-mediated cytostatic activity on *Trypanosoma brucei* gambiense and *Trypanosoma brucei* brucei. *Exp Parasitol*. 1992;75(3):353–360. [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(92\)90220-5](https://doi.org/10.1016/0014-4894(92)90220-5).
58. Sternberg J, Mabbott N, Sutherland I, Liew FY. Inhibition of nitric oxide synthesis leads to reduced parasitemia in murine *Trypanosoma brucei* infection. *Infect Immun*. 1994;62(5):2135–2137. <https://doi.org/10.1128/iai.62.5.2135-2137.1994>.
59. Keller TT, Mairuhu AT, de Kruijff MD, Klein SK, Gerdes VE, ten Cate H et al. Infections and endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):40–48. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00354-7](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00354-7).
60. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
61. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529–2543. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1>.
62. Strickland B, Albalá L, Coffey EC, Carroll RW, Zapot WM, Ichinose F et al. Safety and practicality of high dose inhaled nitric oxide in emergency department COVID-19 patients. *Am J Emerg Med*. 2022;58:5–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.04.052>.
63. Safaee Fakhr B, Wiegand SB, Pinciroli R, Gianni S, Morais CCA, Ikeda T 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. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004128>.
64. Valsecchi C, Winterton D, Safaee Fakhr B, Collier A, Nozari A, Ortolova J 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. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004847>.
65. Pechyonkin EV, Kovrizhkin AV, Pekshev AV, Vagapov AB, Sharapov NA, Vanin AF. High Dose Inhalation with Gaseous Nitric Oxide in COVID-19 Treatment. *Biophysics (Oxf)*. 2022;67(6):1023–1032. <https://doi.org/10.1134/S0006350922060185>.
66. Di Fenza R, Shetty NS, Gianni S, Parcha V, Giammatteo V, Safaee Fakhr B et al. High-Dose Inhaled Nitric Oxide in Acute Hypoxemic Respiratory Failure due to COVID-19: A Multicenter Phase 2 Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;10.1164/rccm.202304-0637OC. <https://doi.org/10.1164/rccm.202304-0637OC>.
67. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications

- for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
68. Zamanian RT, Pollack CV Jr, Gentile MA, Rashid M, Fox JC, Mahaffey KW, de Jesus Perez V. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-0937LE>.
69. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1330]. *Lancet*. 2009;374(9698):1351–1363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2).
70. Villalba JA, Hilburn CF, Garlin MA, Elliott GA, Li Y, Kunitoki K et al. Vasculopathy and Increased Vascular Congestion in Fatal COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(7):857–873. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-21500C>.
71. Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, Soni N, Ho K, Matthay MA, Kallet RH. Physiologic Analysis and Clinical Performance of the Ventilatory Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(3):333–341. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0692OC>.
72. Shei RJ, Baranaukas MN. More questions than answers for the use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Nitric Oxide*. 2022;124:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.05.001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Авдеев

Концепция и дизайн исследования – С.Н. Авдеев, А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Написание текста – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Сбор и обработка материала – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман, Ф.Т. Куркиева, А.В. Горшков, М.В. Хачатуров, И.С. Авдеев

Обзор литературы – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Перевод на английский язык – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Анализ материала – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Статистическая обработка – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Редактирование – С.Н. Авдеев, А.И. Ярошецкий, Г.С. Нуралиева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey N. Avdeev

Study concept and design – Sergey N. Avdeev, Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Text development – Sergey N. Avdeev, Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Collection and processing of material – Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman, Fatima T. Kurkueva, Aleksandr V. Goroshkov, Mikhail Khachaturov, Ivan S. Avdeev

Literature review – Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Translation into English – Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Material analysis – Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Statistical processing – Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Editing – Sergey N. Avdeev, Andrey I. Yaroshetskiy, Galiya S. Nuralieva,

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev

Информация об авторах:

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Царева Наталья Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>; n_tsareva@mail.ru

Неклюдова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Нуралиева Галия Сериковна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; galia32@yandex.ru

Мержоева Замира Магомедовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, заведующая отделением пульмонологии Университетской клинической больницы №4; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник клинической лаборатории, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; trushenko.natalia@yandex.ru

Шмидт Анна Евгеньевна, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>; a_e_schmidt@mail.ru

Суворова Ольга Александровна, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>; Olga.a.suvorova@mail.ru

Атаман Кирилл Сергеевич, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>; kiataman@yandex.ru

Куркиева Фатима Тамерлановна, ординатор 1 года кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7616-1239>; Kurkievafatima-1999@yandex.ru

Горошков Александр Валерьевич, ординатор 1 года кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0000-2444-6523>; Etozhalex@gmail.com

Хачатуров Михаил Викторович, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; khachaturov.michael@gmail.com

Авдеев Иван Сергеевич, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ivan.avdeev@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>

Ярошецкий Андрей Игоревич, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; dr.intensivist@gmail.com

Information about the authors:

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Natalya A. Tsareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher of the Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>; n_tsareva@mail.ru

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher at the Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; galia32@yandex.ru

Zamira M. Merzhoeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pulmonology, Head of the Department of Pulmonology, University Clinical Hospital No. 4; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher of the Clinical Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; trushenko.natalia@yandex.ru

Anna E. Shmidt, Assistant of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>; a_e_schmidt@mail.ru

Olga A. Suvorova, Assistant of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>; Olga.a.suvorova@mail.ru

Kirill S. Ataman, Assistant of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>; kiataman@yandex.ru

Fatima T. Kurkueva, 1st year Resident at the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7616-1239>; Kurkievafatima-1999@yandex.ru

Aleksandr V. Goroshkov, 1st year Resident at the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2444-6523>; Etozhalex@gmail.com

Mikhail V. Khachaturov, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; khachaturov.michael@gmail.com

Ivan S. Avdeev, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>; ivan.avdeev@list.ru

Andrey I. Yaroshetskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; dr.intensivist@gmail.com