

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab635422>

Влияние ингаляционного оксида азота на эндотелиальную функцию у пациентов, перенёвших ишемический инсульт

Д.П. Ситенко, А.К. Трофимова, Г.Е. Иванова

Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Важным патогенетическим звеном возникновения инсульта является ухудшение эндотелиальной функции (патологическое состояние, характеризуемое дисбалансом между эндотелийзависимыми релаксирующими факторами и эндотелийзависимыми суживающими факторами). Одним из представителей первой группы факторов является оксид азота — вещество, синтезируемое клетками организма, оказывающее вазодилатирующее, антитромбогенное, противовоспалительное и противоопролиферативное действие. Существуют исследования, показывающие нейропротекторную функцию ингаляционной формы оксида азота после ишемии, однако остаётся проблема в определении минимальной эффективной дозы ингаляционного вещества у пациентов, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения.

Цель исследования — проанализировать протективное влияние экзогенной формы оксида азота при использовании аппарата «ТИАНОКС» на эндотелий сосудов у пациентов, перенёвших ишемический инсульт, в раннем и позднем восстановительном периоде во время проведения медицинской реабилитации.

Материалы и методы. В исследовании принял участие 21 пациент в раннем или позднем восстановительном периоде после ишемического инсульта, из них 10 человек вошло в основную группу (средний возраст $56,9 \pm 8,9$ года), 11 — в контрольную (средний возраст $57,2 \pm 8,8$ года). Пациенты основной группы помимо индивидуальной программы медицинской реабилитации прошли курс из 8–10 ингаляций газовой смеси с оксидом азота в дозировке 20 ppm в течение 20 минут. Пациенты контрольной группы проходили индивидуальный курс реабилитации без терапии оксидом азота. Методом оценки эндотелиальной функции выступало исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии.

Результаты. У пациентов основной группы наблюдался статистически незначимый ($p > 0,05$) прирост диаметра плечевой артерии — $3,68 \pm 0,64$ мм, в то время как у пациентов контрольной группы данный показатель в покое при повторной диагностике оказался меньше исходного — $3,09 \pm 0,87$ мм. При повторной диагностике средние показатели скорости сдвига эндотелия у пациентов контрольной группы повысились с $141,53 \pm 52,62$ до $159,3 \pm 82$, в основной группе — с $143,17 \pm 43,53$ до $143,48 \pm 46,37$, однако результаты не были статистически значимыми ($p = 0,753$).

Заключение. Наблюдаемые изменения в сторону увеличения диаметра плечевой артерии при проведении потокзависимой вазодилатации в основной группе пациентов могут свидетельствовать о предполагаемом протезирующем влиянии экзогенной формы оксида азота при использовании аппарата «ТИАНОКС» на эндотелий сосудов за счёт возможности депонирования оксида азота в организме. Для подтверждения полученных данных необходимо увеличить выборку пациентов с возможностью разделения групп пациентов на ранний и поздний восстановительные периоды после перенесённого ишемического инсульта.

Ключевые слова: ингаляционный оксид азота; реабилитация; инсульт; эндотелиальная функция.

Как цитировать:

Ситенко Д.П., Трофимова А.К., Иванова Г.Е. Влияние ингаляционного оксида азота на эндотелиальную функцию у пациентов, перенёвших ишемический инсульт // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2024. Т. 6, № 3. С. 243–252. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab635422>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab635422>

Effects of inhaled nitric oxide on endothelial function in patients with ischemic stroke

Daria P. Sitenko, Alexandra K. Trofimova, Galina E. Ivanova

Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: A crucial pathogenetic link in the development of stroke is the deterioration of endothelial function, which is a pathological condition characterized by an imbalance between endothelium-dependent relaxing and constricting factors. An example of an endothelium-dependent relaxing factor is nitric oxide, a substance synthesized by the body's cells that has a vasodilating, antithrombogenic, anti-inflammatory, and antiproliferative effect. Studies have shown the neuroprotective function of inhaled nitric oxide after ischemia; however, determining the minimum effective dose of inhaled nitric oxide in patients who have suffered an acute cerebrovascular accident remains challenging.

AIM: To analyze the protective effect of exogenous nitric oxide using the TIANOX device on the vascular endothelium in patients who have had an ischemic stroke in the early and late recovery period during medical rehabilitation.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 21 patients (10 people in the main group, 56.9±8.9 years old, 11 people in the control group, 57.2±8.8 years old) in the early or late recovery period after an ischemic stroke. Patients in the main group underwent an individual medical rehabilitation program and a course of 8–10 inhalations of a gas mixture with nitric oxide at 20 ppm for 20 minutes. Those in the control group underwent an individual rehabilitation course without nitric oxide therapy. Flow-dependent vasodilation of the brachial artery was evaluated to assess endothelial function.

RESULTS: In the main group, a statistically insignificant ($p > 0.05$) increase was found in the diameter of the brachial artery (3.68±0.64 mm), whereas in the control group, this indicator at rest during repeated diagnostics was less than the initial one (3.09±0.87 mm). During repeated diagnostics, the average endothelial shear velocity in patients of the control group increased from 141.53±52.62 to 159.3±82 versus from 143.17±43.53 to 143.48±46.37 in the main group; however, the results were not statistically significant ($p=0.753$).

CONCLUSION: The increase in the diameter of the brachial artery during flow-dependent vasodilation in patients in the main group may indicate a prosthetic effect of the exogenous form of nitric oxide when using the Tianox device on the vascular endothelium, owing to the possibility of depositing nitric oxide in the body. To confirm the obtained data, a larger sample size of patients is critical in order to further divide the groups of patients into early and late recovery periods after ischemic stroke.

Keywords: inhaled nitric oxide; rehabilitation; stroke; endothelial function.

To cite this article:

Sitenko DP, Trofimova AK, Ivanova GE. Effects of inhaled nitric oxide on endothelial function in patients with ischemic stroke. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2024;6(3):243–252. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab635422>

Список сокращений

ДПА — диаметр плечевой артерии

NO (nitric oxide) — оксид азота

iNO (inhaled nitric oxide) — ингаляционный оксид азота

SNO (S-nitrosylated) — S-нитрозилированный альбумин

SR (share rate) — скорость сдвига эндотелия

ОБОСНОВАНИЕ

Инсульт является второй по значимости причиной смертности в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения: на его долю приходится примерно 11% общего числа смертей¹. Ежегодно в мире прогнозируется развитие 9,6 млн инсультов с ростом заболеваемости по мере старения населения, при этом 85% случаев приходится на долю ишемического инсульта [1].

Ухудшение эндотелиальной функции связано с повышенным риском возникновения инсульта, так как данный показатель считается важным прогностическим фактором при атеросклерозе [2]. Синтезируемый клетками эндотелия оксид азота (NO) — эндотелиальный фактор релаксации — является уникальным биологическим медиатором, регулятором метаболизма, вовлечённым во множество физиологических и патофизиологических процессов, в том числе в механизм эндогенной системы антиоксидантной защиты организма [3].

Оксид азота — вещество, синтезируемое клетками организма в базальном режиме небольшими порциями. Основной объём оксида азота синтезируется в эндотелиальных клетках из L-аргинина посредством NO-синтаз, которые представлены в организме в трёх изоформах — нейрональной, эндотелиальной и индуцибельной. Определённое количество оксида азота образуется во время экзогенного поступления органических нитрозосоединений как лекарственных средств (нитропруссид, нитроглицерин и др.) [4].

Оксид азота оказывает мощное вазодилатирующее действие, которое возникает при активации растворимой гуанилатциклазы через каскад реакций и приводит к снижению чувствительности миозина к кальцийиндуцированному сжатию, ингибированию выхода кальция из саркоплазматического ретикулума и активации кальцийчувствительных калиевых каналов. Данные изменения приводят к снижению внутриклеточной концентрации кальция и расслаблению гладкомышечной клетки [5]. Производимый оксид азота может депонироваться в форме комплексов оксида азота с S-нитрозотиолами либо в форме динитрозильных комплексов железа [6] и таким образом поддерживать расширенную модель дыхательного цикла, компенсаторно улучшая доставку кислорода в ткани организма при гипоксии. В гипоталамо-гипофизарной

системе, управляющей нейроэндокринной регуляцией, оксид азота стимулирует клетки гипоталамуса и аденогипофиза, вырабатывающие гормоны, необходимые для нормального функционирования организма [4].

Влияние оксида азота на выраженное улучшение коронарного кровотока было признано ещё в двадцатых годах XX века. С тех пор препараты, высвобождающие оксид азота, назначаются в качестве сосудистых релаксантов для спасения жизней [7]. В доклинических исследованиях церебральной ишемии доноры оксида азота уменьшали размер очага инфаркта и улучшали региональный мозговой кровоток, однако наличие узкого терапевтического временного окна с переходом очага инфаркта в стадию реперфузии является ограничивающим фактором [8].

Первое сообщение о транспортировке вдыхаемого оксида азота в сосуды головного мозга в мышинной модели ишемического инсульта появилось в 2012 году. Вдыхание оксида азота (20 ppm) во время ишемии в крысиной модели увеличивало скорость кровотока и значительно уменьшало объём поражения и повреждения клеток. В условиях экспериментальной церебральной ишемии, вызванной транзиторной окклюзией средней мозговой артерии, показано, что оксид азота избирательно расширяет артериолы в ишемической полутени, увеличивая тем самым коллатеральный кровоток и уменьшая ишемическое повреждение головного мозга [8].

Ингаляционная терапия оксидом азота приводит к образованию циркулирующих белков SNO (S-нитрозилированный альбумин). Эти SNO-белки, по-видимому, переносят оксид азота в системные сосудистые русла в различной степени, в зависимости от местных окислительно-восстановительных условий. Данные системные эффекты включают расслабление гладкой мускулатуры сосудов (особенно после ишемии), снижение адгезии лейкоцитов и воспалительной реакции, оказывают влияние на снижение агрегации тромбоцитов [9].

Практическим преимуществом ингаляционного оксида азота (iNO) перед всеми другими стратегиями системной доставки вещества является отсутствие побочных эффектов на системное кровяное давление, что было продемонстрировано экспериментально во многих исследованиях [10]. Так как iNO не влияет на системное артериальное давление или гемостаз, предполагается, что доставка оксида азота путём ингаляции может быть более безопасной, чем системное применение доноров оксида азота, которые могут вызывать системную гипотензию [9].

¹ World Health Organization [Интернет]. The top 10 causes of death [23 Dec 2022]. Режим доступа: <https://www.who.int/home/search-results?indexCatalogue=genericsearchindex1&searchQuery=The%20top%2010%20causes%20of%20death&wordsMode=AnyWord>.

Наиболее изучен механизм нейропротекции ингаляций оксидом азота у новорождённых детей. Ингаляционная форма оксида азота способствует нейропротекции после ишемии в развивающемся мозге у новорождённых в зависимости от концентрации, стадии развития, времени и продолжительности воздействия после инсульта [11, 12].

Несмотря на то, что эффект оксида азота на сосудистый тонус был впервые продемонстрирован более 20 лет назад, и ингаляционная терапия газовой смесью с оксидом азота используется в различных областях медицины, исследований применения данной методики у пациентов, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения, в раннем и позднем восстановительном периоде крайне мало. Остаётся проблема определения минимальной эффективной дозы ингаляционного оксида азота у пациентов после инсульта, так как результаты имеющихся исследований неоднозначны. Ингаляционная терапия оксидом азота является перспективным направлением для изучения её влияния на лечение и дальнейшую реабилитацию пациентов, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения.

Используемый в данном исследовании отечественный аппарат для ингаляционной терапии оксидом азота «ТИАНОКС» способен синтезировать вещество из воздуха во время проведения терапии и показал высокую эффективность при применении в кардиохирургической практике [7, 13].

Цель исследования — анализ протезирующего влияния экзогенной формы оксида азота при использовании аппарата «ТИАНОКС» на эндотелий сосудов у пациентов, перенёсших ишемический инсульт, в раннем и позднем восстановительном периоде во время проведения медицинской реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Экспериментальное одноцентровое контролируемое рандомизированное.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие подписанной формы информированного добровольного согласия; 3 балла по шкале Рэнкина; возраст от 41 года до 70 лет на момент включения в исследование; ишемический инсульт сроком до 2 месяцев.

Критерии исключения: геморрагический инсульт; железодефицитная анемия средней или грубой степени; терминальная стадия хронической болезни почек; неклипированные аневризмы, диссекция сосудов; хроническая обструктивная болезнь лёгких и бронхиальная астма в стадии декомпенсации; выраженные когнитивные нарушения (<10 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, MoCa); онкологические заболевания;

двойная антиагрегантная терапия; склонность к кровотечению (частые носовые, гингивальные кровотечения).

На этапе скринингового исследования пациентам проводился ряд лабораторных анализов крови с целью исключения факторов, способствующих искажению результатов. Такими исследованиями являлись общий анализ крови (гемоглобин, количество тромбоцитов, количество эритроцитов, количество лейкоцитов — показатели в пределах референсных значений; допускается снижение уровня эритроцитов крови до $3,00 \times 10^{12}/л$); биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин, билирубин общий, мочевины, общий белок, холестерин, С-реактивный белок — показатели в пределах референсных значений; допускается повышение холестерина крови до 6,5 ммоль/л, повышение уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом в рамках целевых значений — до 9,0 ммоль/л); коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, фибриноген — показатели в пределах референсных значений); агрегатограмма (допускалось аспириноподобное снижение агрегационной активности тромбоцитов).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России.

Продолжительность исследования

Набор пациентов для исследования проводился в период с сентября 2023 по март 2024 года. Средняя продолжительность участия в исследовании составила 16 ± 2 дня. За время участия пациент проходил скрининговые исследования, первичную диагностику, курс ингаляций с газовой смесью с оксидом азота (основная группа) и заключительную диагностику (рис. 1).

Описание медицинского вмешательства

Пациентов, принявших участие в исследовании ($n=21$), методом адаптивной рандомизации распределили в две группы. Пациенты основной группы ($n=10$) проходили курс восстановительного лечения совместно с курсом ингаляций газовой смеси с оксидом азота в дозировке 20 ppm (аппарат «ТИАНОКС», Россия), состоящим из 8–10 сеансов, продолжительностью 20 минут, ежедневно. Пациенты контрольной группы ($n=11$) курс ингаляций с оксидом азота не проходили. Мужской пол превалировал как в основной (80%), так и в контрольной (63,6%) группе.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Методом оценки эндотелиальной функции выступало исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии, также проводилось измерение эндотелиальной функции неинвазивным методом кровотоков-опосредованного расширения (flow mediated dilatation, FMD).

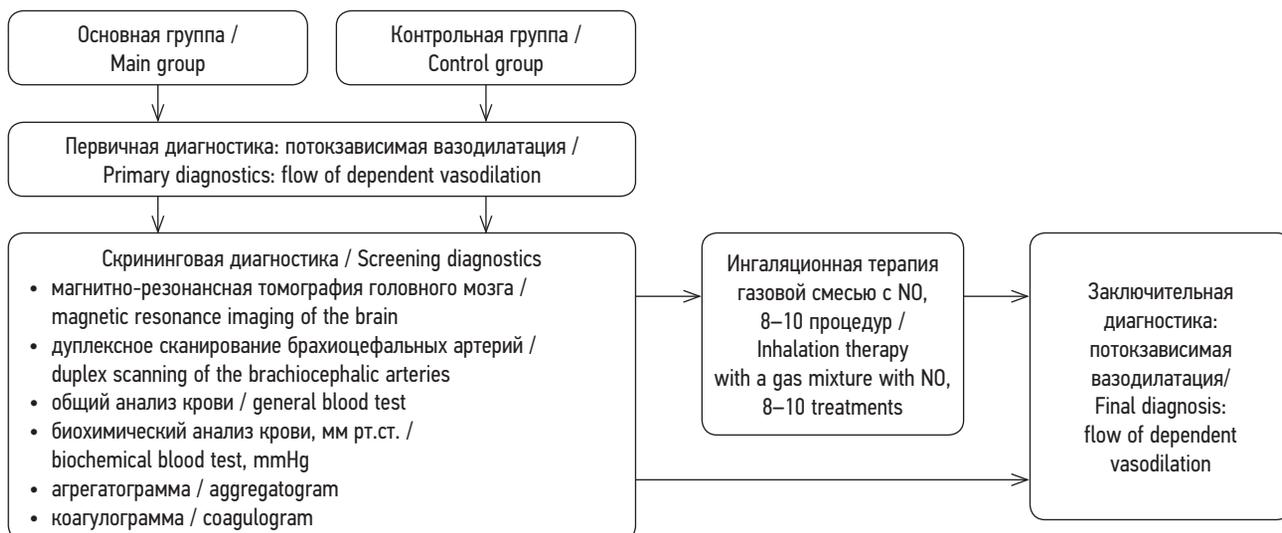


Рис. 1. Методы диагностики пациентов основной и контрольной группы.

Fig. 1. Diagnostic methods for patients of the main and control groups.

Анализ в подгруппах

После отбора пациентов, проведения скрининговых лабораторных исследований и при отсутствии состояний, подходящих к критериям исключения, пациентам основной и контрольной групп проводилось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Для пациентов, вошедших в основную группу, проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга. По результатам проведённого скринингового исследования и при отсутствии состояний, подходящих к критериям исключения, пациентам основной и контрольной групп в рамках первичной и заключительной диагностики проводились оценка эндотелиальной функции методом потокзависимой вазодилатации, исследование дыхательных объёмов с помощью спирометрии, а также функциональные методы исследования и нейропсихологическое обследование. Пациентам, вошедшим в основную группу, во время первой и последней процедур iNO дополнительно проводилась оценка потокнезависимой вазодилатации.

Методы регистрации исходов

Исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии проводилось на ультразвуковом сканере Philips Epiq 7G (Philips, США) с датчиком линейного формата с частотой 3–12 МГц. После 10–15-минутного отдыха в горизонтальном положении пациенту на плече размещали манжету тонометра (аналогично таковой при измерении уровня артериального давления по Короткову). В режиме серошкальной эхографии измеряли межинтимальный диаметр плечевой артерии (ДПА), в режиме спектрального доплеровского анализа регистрировали значения пиковой систолической скорости кровотока. При исследовании потокзависимой вазодилатации плечевой артерии в течение 5 минут создавали компрессию

плечевой артерии манжетой, создавая в ней давление, превышающее исходное систолическое давление не менее чем на 50 мм рт.ст. Через 5 минут резко стравливали воздух в манжете, измеряли межинтимальный ДПА и пиковую скорость кровотока сразу после стравливания и последовательно через 1, 2 и 3 минуты. Оценивали показатели изменения ДПА, пиковой скорости кровотока, скорости сдвига эндотелия (shear rate, SR) по формуле $SR=4 \times Vps/ДПА$, где Vps (peak systolic blood flow velocity) — пиковая систолическая скорость кровотока. Оценивался также показатель прироста ДПА (brachial artery diameter increase, %PDF) по формуле $\frac{\Delta ДПА}{ДПА_{исходное}}$.

Для проведения курса ингаляций использовалось медицинское изделие «Аппарат для терапии оксидом азота АИТ-NO-01 по ТУ 32.50.21-001-07623615-2017» (ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ, Россия; регистрационное удостоверение № РЗН 2020/10977). Пациенты, вошедшие в основную группу, проходили NO-терапию в дозировке 20 ppm продолжительностью 20 минут, ежедневно, на курс 8–10 процедур. По достижении необходимого уровня оксида азота в газовой смеси на экране мониторинга газовый поток направлялся через лицевую маску посредством гибкого подвода.

При проведении процедур до и после ингаляций каждому участнику измеряли показатели гемодинамики: артериальное давление, частоту сердечных сокращений и сатурацию крови (SpO₂).

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России на заседании от 30.05.2023 постановил одобрить проведение научно-исследовательской работы на тему «Разработка метода

реабилитации с использованием аппарата «ТИАНОКС» для пациентов, перенёвших ишемический инсульт, в раннем и позднем восстановительном периоде с новой коронавирусной инфекцией в анамнезе в условиях стационарного отделения» (выписка из протокола заседания № 09/30-05-23).

Статистический анализ

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 25.0 (IBM, США). Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для описания количественных переменных применяли среднее арифметическое и стандартное отклонение или медиану и квартили (в случае несоответствия распределения показателя нормальному),

для качественных — частоту и долю (в процентах). Соответствие распределения количественных переменных нормальному проверяли методом построения частотных гистограмм. В связи с несоответствием распределений ряда показателей нормальному и малой выборке для определения уровня значимости был использован критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Все пациенты, принявшие участие в исследовании ($n=21$), имели системные заболевания, объединённые главной особенностью — влиянием на снижение эндотелиальной функции сосудов (табл. 1), в частности

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, абс. (%)

Table 1. Description of the group of patients with concomitant diseases and the therapy received, abs. (%)

Группы / Groups		
Характеристика / Group characteristics	Основная / Main group	Контрольная / Control group
Число пациентов, n / Number of patients	10	11
Возраст, лет, SD / Age (avg, sd)	56,9±8,9	57,2±8,8
Мужской пол / Male (n , %)	8 (80)	7 (63,6)
Женский пол / Female (n , %)	2 (20)	4 (36,4)
Курение / Smoking (n , %)	2 (20)	4 (36,4)
Локализация ишемического инсульта / Location of ischemic stroke		
• в бассейне правой средней мозговой артерии / right middle cerebral artery system (n , %)	5 (50)	4 (36,4)
• в бассейне левой средней мозговой артерии / left middle cerebral artery system (n , %)	3 (30)	7 (63,6)
• в вертебробазилярном бассейне / vertebrobasilar system (n , %)	2 (20)	-
Давность ишемического инсульта, период / Duration of ischemic stroke		
• ранний восстановительный / early recovery period (n , %)	4 (40)	5 (45,5)
• поздний восстановительный / late recovery period (n , %)	6 (60)	6 (54,5)
Сопутствующие заболевания / Concomitant diseases		
• гипертоническая болезнь / hypertensive disease (n , %)	10 (100)	11 (100)
• церебральный атеросклероз / cerebral atherosclerosis (n , %)	10 (100)	11 (100)
• ишемическая болезнь сердца / ischemic heart disease (n , %)	2 (20)	1 (9,1)
• сахарный диабет / diabetes mellitus (n , %)	2 (20)	4 (36,4)
Медикаментозная терапия / Drug therapy		
• гипотензивные препараты / antihypertensive (n , %)	10 (100)	10 (90,9)
• β -адреноблокаторы / beta-blocker use (n , %)	3 (30)	7 (63,6)
• статины / statin use (n , %)	9 (90)	10 (90,9)
• дезагреганты / antiplatelet drug use (n , %)	10 (100)	11 (100)

гипертоническая болезнь и церебральный атеросклероз обнаружены в 100% случаев; сахарный диабет имели 10% участников основной и 40% пациентов контрольной группы, ишемическую болезнь сердца — 20% и 9,1% соответственно; ревматоидный артрит диагностирован у 1 пациента контрольной группы. Пациенты обеих групп (100%) вступали в исследование, имея постоянную медикаментозную терапию в рамках вторичной профилактики сосудистых осложнений, состоящую из таких групп препаратов, как статины (аторвастатин, розувастатин), дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), гипотензивные препараты, представленные группами ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, периндоприл, лизиноприл), блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан), β -адреноблокаторов (бисопролол, метопролол), блокаторов кальциевых каналов (амлодипин); 20% пациентов основной и 36,4% пациентов контрольной группы принимали гипогликемические препараты.

Основные результаты исследования

За нормативные показатели ДПА принимали $5,4 \pm 1$ мм у мужчин и $5,4 \pm 0,7$ мм у женщин [14]. При первичной

диагностике у 100% пациентов основной и контрольной групп отмечались показатели ниже нормативных значений: в основной группе средние фоновые значения ДПА составили $3,62 \pm 0,57$ (67% должных), в контрольной группе — $3,21 \pm 0,62$ мм (59,4%), что является показателем нарушения эндотелиальной функции и структуры сосудистой стенки. При повторной диагностике у пациентов основной группы наблюдается статистически незначимый ($p > 0,05$) прирост ДПА — $3,68 \pm 0,64$ мм, в то время как у пациентов контрольной группы показатель ДПА в покое при повторной диагностике оказался меньше исходного — $3,09 \pm 0,87$ мм. Полученные результаты средних значений ДПА при проведении оценки эндотелиальной функции представлены в табл. 2.

Несмотря на то, что у пациентов контрольной группы исходные средние значения ДПА были меньше, чем у пациентов основной группы ($3,21 \pm 0,62$ против $3,62 \pm 0,57$), данные различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$), что позволяет считать обе группы пациентов сопоставимыми по данному признаку. Обращают на себя внимание значительно сниженные показатели прироста ДПА в основной и контрольной группах пациентов — $0,07 \pm 0,04$ и $0,18 \pm 0,31$ соответ-

Таблица 2. Изменения средних значений оцениваемых параметров потокзависимой вазодилатации

Table 2. Changes in the average values of the estimated parameters of the flow of dependent vasodilation

Показатель / Indicator	Основная группа, $n=10$, $M \pm m$, балл / Main group, parameter values ($M \pm m$, points) in the main group (10 patients)		Контрольная группа, $n=11$, $M \pm m$, балл / Control group, parameter values ($M \pm m$, points) in the control group (11 patients)				
	Диагностика / Diagnosis						
	Первичная / Primary diagnostics	Повторная / Repeated diagnostics	p^*/p -level of significance*	Первичная / Primary diagnostics	Повторная / Repeated diagnostics	p^*/p -level of significance*	
Диаметр плечевой артерии, мм / Brachial artery diameter, mm	Фон / Background	$3,62 \pm 0,57$	$3,68 \pm 0,64$	0,284	$3,21 \pm 0,62$	$3,09 \pm 0,87$	0,449
	0 мин / Minute 0	$3,68 \pm 0,57$	$3,77 \pm 0,63$	0,173	$3,32 \pm 0,66$	$3,16 \pm 0,87$	0,213
	1-я мин / Minute 1	$3,85 \pm 0,53$	$3,95 \pm 0,64$	0,114	$3,79 \pm 1,46$	$3,34 \pm 0,84$	0,091
	2-я мин / Minute 2	$3,80 \pm 0,54$	$3,90 \pm 0,63$	0,110	$3,38 \pm 0,61$	$3,30 \pm 0,83$	0,505
	3-я мин / Minute 3	$3,74 \pm 0,54$	$3,84 \pm 0,61$	0,092	$3,34 \pm 0,61$	$3,24 \pm 0,82$	0,505
Пиковая скорость кровотока, см/с / Peak blood flow velocity, cm/s	Фон / Background	$72,10 \pm 21,92$	$71,40 \pm 15,44$	0,878	$68,09 \pm 18,33$	$67,91 \pm 14,09$	0,878
	0 мин / Minute 0	$126,60 \pm 20,05$	$131,20 \pm 28,26$	0,799	$112,36 \pm 31,80$	$111,91 \pm 31,30$	0,139
	1-я мин / Minute 1	$92,60 \pm 17,17$	$92,30 \pm 18,70$	0,838	$85,73 \pm 16,43$	$85,45 \pm 21,49$	0,929
	2-я мин / Minute 2	$80,20 \pm 15,08$	$81,00 \pm 15,62$	0,959	$78,09 \pm 13,21$	$79,00 \pm 18,24$	0,964
	3-я мин / Minute 3	$80,30 \pm 12,90$	$76,40 \pm 13,06$	0,508	$73,09 \pm 14,40$	$73,82 \pm 18,82$	0,859
SR		$143,17 \pm 43,53$	$143,48 \pm 46,37$	0,285	$141,53 \pm 52,62$	$159,30 \pm 82,00$	0,753
%PDF		$0,07 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,04$	0,959	$0,18 \pm 0,31$	$0,10 \pm 0,07$	0,463

Примечание. * Динамика статистически значима при $p < 0,05$. %PDF — прирост диаметра плечевой артерии; SR — скорость сдвига эндотелия.

Note. * The dynamics is statistically significant ($p < 0.05$). %PDF, increase in brachial artery diameter; SR, share rate (endothelial shear rate).

венно. При повторной диагностике средние показатели SR у пациентов контрольной группы повысились с $141,53 \pm 52,62$ до $159,3 \pm 82$, в основной группе — с $143,17 \pm 43,53$ до $143,48 \pm 46,37$, однако достоверной статистически значимой разницы при сравнении результатов не выявлено.

Нежелательные явления

Нежелательные явления со стороны органов и систем при терапии iNO в дозировке 20 ppm в течение 20 минут на всём протяжении исследования отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдаемые изменения в сторону увеличения ДПА при проведении потокзависимой вазодилатации плечевой артерии в основной группе пациентов могут свидетельствовать как о предполагаемом протезирующем влиянии экзогенной формы оксида азота при использовании аппарата «ТИАНОКС» на эндотелий сосудов за счёт депонирования оксида азота в организме в форме S-нитрозотиолога или в связанном состоянии динитроксилированных комплексов железа, так и являться следствием прохождения пациентами курса медицинской реабилитации. Обращают на себя внимание значительно сниженные показатели прироста ДПА, а также низкие значения скорости сдвига эндотелия в плечевой артерии. Данные показатели коррелируют со степенью атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, а ДПА чувствителен к нарушению сосудодвигательной функции в рамках эндотелиальной дисфункции [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие нежелательных явлений со стороны органов и систем в течение курса ингаляций iNO (20 ppm, 20 минут) свидетельствует о безопасности применения метода. Наблюдалась тенденция в сторону увеличения диаметра плечевой артерии при оценке эндотелиальной функции в основной группе пациентов.

В связи с недостаточной достоверностью полученных данных в дальнейшем необходимо увеличить выборку пациентов с возможностью её разделения по группам

восстановительного периода (ранний и поздний) после перенесённого ишемического инсульта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы на тему «Разработка метода реабилитации с использованием аппарата «ТИАНОКС» для пациентов, перенёвших ишемический инсульт, в раннем и позднем восстановительном периоде с новой коронавирусной инфекцией в анамнезе в условиях стационарного отделения» при финансовом обеспечении акционерного общества «Русатом РДС» (АО «Русатом РДС»).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д.П. Ситенко — концепция, дизайн, формирование выборки, проведение исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста; А.К. Трофимова — структурирование первичной документации, написание статьи; Г.Е. Иванова — дизайн исследования и редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was conducted as part of the research work on the topic: "Development of a rehabilitation method using the TIANOX device for patients who have suffered an ischemic stroke in the early and late recovery period with a history of a new coronavirus infection in an inpatient department" with financial support from Rusatom RDS Joint Stock Company (Rusatom RDS JSC).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. D.P. Sitenko — concept, design, sample formation, study implementation, analysis and interpretation of results, manuscript writing; A.K. Trofimova — structuring primary documentation, manuscript writing; G.E. Ivanova — research design and manuscript editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johnson C.O., Nguyen M., Roth G.A., et al. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18, N 5. P. 439–458. EDN: BLGFJP doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
2. Shechter M., Issachar A., Marai I., et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and

cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease // *Int J Cardiol.* 2009. Vol. 134, N 1. P. 52–58. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.01.021

3. Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П., и др. Роль оксида азота в процессах свободно радикального окисления // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2016. Т. 1, № 53. С. 228. EDN: VURZUV

4. Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Личко В.С., и др. Проблема оксида азота в неврологии. Харьков, 2009. 242 с.
5. Griffiths M.J., Evans T.W. Inhaled nitric oxide therapy in adults // *N Engl J Med.* 2005. Vol. 353, N 25. P. 2683–2695. doi: 10.1056/NEJMra051884
6. Мартусевич А.К., Ашихмин С.П., Перетягин С.П., Давыдюк А.В. Депонированные формы оксида азота: биомедицинские аспекты // *Вятский медицинский вестник.* 2014. № 3-4. С. 18–24. EDN: TEWNCT
7. Пичугин В.В., Сейфетдинов И.Р., Медведев А.П., Домнин С.Е. Ингаляционный оксид азота в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений сердца при операциях с искусственным кровообращением // *Медицинский альманах.* 2019. № 58. С. 81–87. EDN: ZDRIDZ doi: 10.21145/2499-9954-2019-1-81-87
8. Terpolilli N.A., Kim S.W., Thal S.C., et al. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles // *Circ Res.* 2012. Vol. 110, N 5. P. 727–738. EDN: PHPNZJ doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253419
9. Clark R.H., Kueser T.J., Walker M.W., et al.; Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn // *N Engl J Med.* 2000. Vol. 342, N 7. P. 469–474. doi: 10.1056/NEJM200002173420704
10. Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D., Zapol W.M. Inhaled NO as a therapeutic agent // *Cardiovasc Res.* 2007. Vol. 75, N 2. P. 339–348. EDN: IMXEMF doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.014
11. Angelis D., Savani R., Chalak L. Nitric oxide and the brain. Part 1: Mechanisms of regulation, transport and effects on the developing brain // *Pediatr Res.* 2021. Vol. 89, N 4. P. 738–745. doi: 10.1038/s41390-020-1017-0
12. Jiang S., Dandu C., Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: A literature review // *Brain Circ.* 2020. Vol. 6, N 4. P. 248–253. doi: 10.4103/bc.bc_69_20
13. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., и др. Аппарат ингаляционной терапии оксидом азота «ТИАНОКС» и первый опыт его клинического применения в кардиохирургии // *Медицинский альманах.* 2018. № 4. С. 55. EDN: YRCBVR
14. Гаджиева Ф.Г. Индивидуальная изменчивость магистральных артерий верхних и нижних конечностей человека // *Журнал ГрГМУ.* 2014. № 2. С. 105–108. EDN: SGNYCB
15. Генкель В.В., Салашенко А.О., Алексеева О.А., и др. Показатели эндотелиальной скорости сдвига у больных с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016. № 2. С. 58–64. EDN: WKFJFD

REFERENCES

1. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, et al. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439–458. EDN: BLGFJP doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
2. Shechter M, Issachar A, Marai I, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol.* 2009;134(1):52–58. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.01.021
3. Solovyova AG, Kuznetsova VL, Peretyagin SP, et al. Role of nitric oxide in processes of free radical oxidation. *Bulletin Russ Military Med Acad.* 2016;1(53):228. EDN: VURZUV
4. Malakhov VA, Zavgorodnaya AN, Lichko VS, et al. *The problem of nitric oxide in neurology.* Kharkiv; 2009. 242 p. (In Russ).
5. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2683–2695. doi: 10.1056/NEJMra051884
6. Martusevich AK, Ashikhmin SP, Peretyagin SP, Davydyuk AV. Deposited forms of nitric oxide: Biomedical aspects. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2014;(3-4):18–24. (In Russ). EDN: TEWNCT
7. Pichugin VV, Seifetdinov IR, Medvedev AP, Domnin SE. Inhaled nitric oxide in the prevention of ischemic and reperfusion injuries of the heart during operations with cardiopulmonary bypass. *Meditsinskii al'manakh.* 2019;(58):81–87. EDN: ZDRIDZ doi: 10.21145/2499-9954-2019-1-81-87
8. Terpolilli NA, Kim SW, Thal SC, et al. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles. *Circ Res.* 2012;110(5):727–738. EDN: PHPNZJ doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253419
9. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al.; Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2000;342(7):469–474. doi: 10.1056/NEJM200002173420704
10. Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res.* 2007;75(2):339–348. EDN: IMXEMF doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.014
11. Angelis D, Savani R, Chalak L. Nitric oxide and the brain. Part 1: Mechanisms of regulation, transport and effects on the developing brain. *Pediatr Res.* 2021;89(4):738–745. doi: 10.1038/s41390-020-1017-0
12. Jiang S, Dandu C, Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: A literature review. *Brain Circ.* 2020;6(4):248–253. doi: 10.4103/bc.bc_69_20
13. Buranov SN, Karelin VI, Selemir VD, et al. The device for inhalation therapy with nitric oxide TIANOX and the first experience of its clinical use in cardiac surgery. *Meditsinskii al'manakh.* 2018;(4):55. (In Russ). EDN: YRCBVR
14. Gadzhieva FG. Individual variety of main arteries of the upper and lower extremities. *J Grodno State Med Univer.* 2014;(2):105–108. EDN: SGNYCB
15. Genkel VV, Salashenko AO, Alexeeva OA, et al. Investigation of endothelial shear rate in patients with atherosclerosis of the carotid arteries. *J Atherosclerosis Dyslipidemias.* 2016;(2):58–64. EDN: WKFJFD

ОБ АВТОРАХ

*** Трофимова Александра Константиновна;**

адрес: Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10;

ORCID: 0000-0001-6521-9503;

eLibrary SPIN: 2607-9136;

e-mail: sandratrofimova@gmail.com

Ситенко Дарья Петровна;

ORCID: 0009-0006-4526-1206;

e-mail: dasita11@yandex.ru

Иванова Галина Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3180-5525;

eLibrary SPIN: 4049-4581;

e-mail: reabilivanova@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Alexandra K. Trofimova;**

address: 1/10 Ostrovityanova street, 117513 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0001-6521-9503;

eLibrary SPIN: 2607-9136;

e-mail: sandratrofimova@gmail.com

Daria P. Sitenko;

ORCID: 0009-0006-4526-1206;

e-mail: dasita11@yandex.ru

Galina E. Ivanova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-3180-5525;

eLibrary SPIN: 4049-4581;

e-mail: reabilivanova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author