

КОНЦЕНТРАЦИЯ НИТРИТА/НИТРАТА (NO_x), МЕТЕМОГЛОБИНА, ЛАКТАТА В КРОВИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА

*Хубутия М.Ш., Абакумов М.М., Клычникова Е.В., Тарабрин Е.А.,
Тазина Е.В., Годков М.А., Романов А.А., Курилова О.А., Первакова Э.И.,
Цурова Д.Х.*

ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (директор – член-корреспондент РАМН, проф. Хубутия М.С.), Москва, Российская Федерация

Цель. Изучение взаимосвязи иNO, уровня NO_x, MetHb и лактата в крови больных после ТЛ. **Материалы и методы.** Продолжительность иNO-терапии составила от 2 до 4 суток, проанализированы данные ТЛ у 7 больных. **Результаты.** Обнаружено достоверное повышение уровня NO_x и лактата с 1-х по 5-е сутки после операции, концентрация MetHb при этом оставалась в пределах нормы. У больных выявлены достоверные положительные корреляции: между иNO и концентрацией NO_x, иNO и концентрацией MetHb, иNO и концентрацией лактата, концентрацией NO_x и MetHb, концентрацией NO_x и лактата, концентрацией MetHb и лактата. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что при использовании иNO у больных с ТЛ необходимо контролировать как концентрацию вводимого иNO и MetHb в крови, так и уровень NO_x в сыворотке крови.

Ключевые слова: трансплантация легких, ингаляционный оксид азота, нитрит/нитрат, метгемоглобин, лактат.

BLOOD CONCENTRATIONS OF NITRITE/NITRATE (NO_x), METHEMOGLOBIN, LACTATE AND THEIR CORRELATION IN PATIENS AFTER LUNG TRANSPLANTATION DURING TREATMENT WITH INHALED NITRIC OXIDE

*Khubutiya M.Sh., Abakumov M.M., Klychnikova E.V., Tarabrin E.A.,
Tazina E.V., Godkov M.A., Romanov A.A., Kurilova O.A., Pervakova E.I.,
Tsurova D.Kh.*

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine Health Department of Moscow (director – corresponding-member of RAMSci, prof. Khubutiya M.S.), Moscow, Russian Federation

Aim. The purpose of the research was correlation analysis of iNO, blood levels of NO_x, MetHb and lactate in patients after LT. **Materials and methods.** The duration of iNO therapy was ranged from 2 to 4 days, the data of LT were analyzed in 7 patients. **Results.** There was a significant increase of NO_x and lactate levels from 1 to 5 days after operation while the concentration of MetHb remained within the normal range. We have found significant positive correlations in patients after LT: between iNO and NO_x concentration, iNO and MetHb concentration, iNO and lactate concentration, the concentration of NO_x and MetHb, the concentration of NO_x and lactate, the concentration of MetHb and lactate. **Conclusion.** The obtained data indicate that during application of iNO in patients with LT it is necessary to control both the concentration of administered iNO, the concentration of MetHb in blood and the level of NO_x in serum.

Key words: lung transplantation, inhaled nitric oxide, nitrite/nitrate, methemoglobin, lactate.

ВВЕДЕНИЕ

Оксид азота (NO), как мощный эндогенный вазодилататор, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления [1], регулирует функцию центральной и вегетативной нервной системы. По эфферентным нервам этот агент оказывает влияние на деятельность органов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [2].

Открытие роли дисфункции эндотелия легочных сосудов и нарушений синтеза NO в патогенезе острых и хронических расстройств легочного кровообращения способствовало внедрению ингаляционного NO (иNO) в комплексную терапию больных после трансплантации легких как экзогенного аналога естественного регулятора сосудистого тонуса [3].

Введение низких концентраций иNO представляется безопасным. Однако при высоких концентрациях его токсичность связана в основном с образованием NO₂ и метгемоглобинемией [4]. Взаимодействие иNO с оксигемоглобином приводит к образованию метгемоглобина (MetHb) и нитрита/нитрата (NOx), а с дезоксигемоглобином – нитрозил-гемоглобина [4]. Почти 70% иNO выделяется в течение 48 ч в виде нитратов с мочой [5]. Скорость захвата и высвобождения NO из Fe²⁺-Hb в 10⁵–10⁶ раз выше, чем кислорода. Чрезмерные концентрации циркулирующего MetHb могут приводить к тканевой гипоксии [6]. MetHb не способен связывать

кислород, и поэтому при его образовании возникает гемическая гипоксия. Кроме того, в присутствии MetHb кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается влево, и в результате снижается отдача кислорода тканям. Если ткани получают недостаточно кислорода, нормальный аэробный метаболизм заменяется анаэробным метаболизмом, при котором образуется лактат. В связи с этим при ингаляционном введении NO необходимо контролировать концентрацию MetHb, NOx и лактата (как показателя гипоксии) в крови. Формирование NO₂ при введении иNO зависит от концентрации NO, концентрации вдыхаемого кислорода (FiO₂) и времени пребывания этих газов в крови [7]. В экспериментальном исследовании продукция NO₂ при вдыхании 20 ppm NO была минимальной (< 0,7 ppm) даже при FiO₂ – 95% [8]. Однако в клинической практике концентрация NOx, MetHb в крови и их взаимосвязь у больных после трансплантации легких на фоне применения иNO недостаточно изучена.

Таким образом, целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи иNO, уровня NOx, MetHb и лактата в крови больных после трансплантации легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 7 больных (6 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 24 до 55 (36,3 ± 4,0) лет после выполнения трансплантации легких (ТЛ). Операции

Хубуття Могели Шалвович – член-корр. РАМН, д. м. н., профессор, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы», Москва, Российская Федерация. *Абакумов Михаил Михайлович* – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением неотложной торакоабдоминальной хирургии того же института. *Клычникова Елена Валерьевна* – к. м. н., заведующий научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования того же института. *Тарабрин Евгений Александрович* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии того же института. *Тазина Елизавета Владимировна* – к. фарм. н., старший научный сотрудник научной клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования того же института. *Годков Михаил Андреевич* – д. м. н., заведующий научным отделом лабораторной диагностики того же института. *Романов Александр Александрович* – к. м. н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 3 того же института. *Курилова Оксана Александровна* – к. м. н., врач отделения анестезиологии-реанимации № 3 того же института. *Первакова Эльза Ибрагимовна* – к. м. н., заведующая научным отделением реанимации и интенсивной терапии для больных после трансплантации того же института. *Цурова Дина Халитовна* – к. м. н., научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии того же института.

Для корреспонденции: Клычникова Елена Валерьевна. Адрес: 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3. Телефон: 8 (495) 628-34-15, 8 (916) 574-94-04. E-mail: ltazina@yandex.ru.

Khubutiya Mogeli Shalvovich – Corresponding Member of RAMSci, doct. of med. sci., professor, director of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine Health Department of Moscow, Moscow, Russian Federation. *Abakumov Mikhail Mikhailovich* – doct. of med. sci., professor, Deputy director for Research, Head of the Department of emergency thoracoabdominal surgery at the same Institute. *Klychnikova Elena Valer'evna* – cand. of med. sci., Head of the Scientific clinical and biochemical laboratory for emergency research methods at the same Institute. *Tarabrin Eugenii Aleksandrovich* – cand. of med. sci., Leading Researcher at the Department of emergency thoracoabdominal surgery at the same Institute. *Tazina Elizaveta Vladimirovna* – cand. pharm. sci., senior researcher at the Scientific clinical and biochemical laboratory for emergency research methods at the same Institute. *Godkov Mikhail Andreevich* – doct. of med. sci., Head of the Scientific Department of laboratory diagnostics at the same Institute. *Romanov Aleksandr Aleksandrovich* – cand. of med. sci., Head at the same Department at the same Institute. *Kurilova Oksana Aleksandrovna* – cand. of med. sci., doctor at Department of anesthesiology and reanimation number 3 at the same Institute. *Pervakova Elsa Ibragimovna* – cand. of med. sci., Head of the Scientific Department of reanimation and intensive therapy for transplant patients at the same Institute. *Tsurova Dina Khalitovna* – cand. of med. sci., researcher at the Department of emergency thoracoabdominal surgery at the same Institute.

For correspondence: Klychnikova Elena Valer'evna. Address: 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3. Phone: 8 (495) 628-34-15, 8 (916) 574-94-04. E-mail: ltazina@yandex.ru.

выполнялись по поводу: первичной легочной гипертензии, муковисцидоза (по 2 наблюдения), лимфангиолейомиоматоза, саркоидоза, идиопатического легочного фиброза (по 1 наблюдению).

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили аппаратами Primus (в операционной) и Evi-taXL (в отделении реанимации) в режиме с индивидуально подобранными параметрами. Параметры ИВЛ и биомеханики легких регистрировали в режиме реального времени с помощью мониторной системы.

Для иNO-терапии использовали сертифицированную газовую смесь NO–N₂ с концентрацией NO 1000 ppm (parts per million). Подачу иNO (5–20 ppm) осуществляли в инспираторную часть дыхательного контура аппарата ИВЛ на расстоянии 60–80 см от Y-образного коннектора. Для обеспечения малого потока газа использовали систему Bedfont Nitric Oxide Inhaled Therapy Flow. Объемную скорость потока иNO (мл/мин) устанавливали в соответствии с требуемой концентрацией и показаниями электрохимического NO–NO₂-анализатора. Продолжительность иNO-терапии составила от 2 до 4 суток, средняя концентрация иNO – 30 ± 1 ppm.

Определение стабильных метаболитов оксида азота (NOx) в сыворотке крови проводили по методу, согласно которому кадмий в присутствии цинка восстанавливает нитрат до нитрита [9]. Оценку кислотно-основного состояния и газов крови, определение MetHb, лактата в артериальной крови проводили на анализаторе ABL 800 Flex (Radiometer, Дания). Данные проанализированы с 1 по 10-е сутки после операции. В качестве контрольной группы обследовали 25 практически здоровых людей, средний возраст которых составил 32,7 ± 8,6 лет, соотношение мужчины/женщины – 17/8.

Статистический анализ проводили при помощи программ Statistica 10.0, Origin 6.1 и MS Excel. Сравнение исследуемой группы больных с контрольной группой проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи признаков использовали метод корреляци-

онного анализа Спирмена. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании концентрации NOx, MetHb и лактата в крови больных после ТЛ в динамике было обнаружено достоверное повышение уровня NOx в 3,6; 3,9; 4,3; 3,0 и 2,5 раза соответственно на 1; 2; 3; 4 и 5-е сутки после операции (табл. 1). Графически динамика уровня NOx после ТЛ отдельно у каждого больного представлена на рис. 1. Из рис. 1 видно, что на протяжении 5 суток после операции у всех больных уровень NOx в сыворотке крови был выше нормы, далее у 6 пациентов уровень NOx постепенно снижался и к 10-м суткам практически достигал нормальных значений. Концентрация MetHb оставалась в пределах нормы, уровень лактата достоверно повышался в 3,4; 2,3; 2,2; 1,4 и 2,0 раза соответственно на 1; 2; 3; 4 и 5-е сутки исследования (табл. 1).

Наши данные согласуются с данными Steudel W. et al., где показано, что значительная метгемоглобинемия или образование NO₂ редко встречается у пациентов, вдыхающих NO в дозах ≤ 80 ppm [10]. Проходя через альвеолярно-капиллярную мембрану, иNO может взаимодействовать с кислородом,

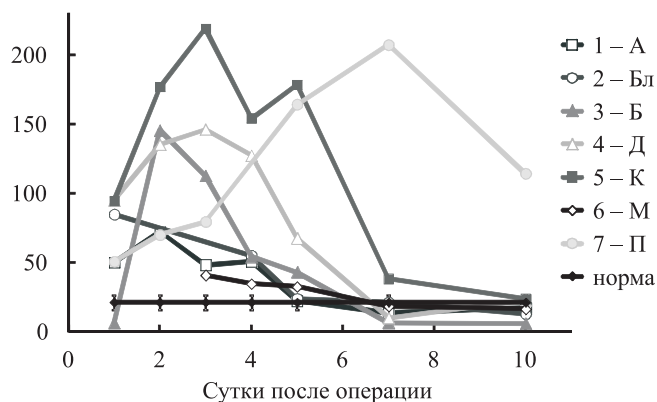


Рис. 1. Динамика уровня NOx у больных после ТЛ

Таблица 1

Динамика NOx, MetHb и лактата в группе больных (n = 4) после ТЛ
(данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха)

Показатель	Норма	Сутки						
		1	2	3	4	5	7	10
NOx, мкмоль/л	18,61 (17,70–23,62)	67,73* (50,48–87,30)	72,05 * (71,02–103,63)	79,49* (63,87–112,80)	54,98* (52,78–91,09)	45,77* (23,49–91,75)	13,37 (11,69–110,29)	17,38 (15,11–44,94)
MetHb, %	1,3 (1,0–1,4)	1,5 (1,3–1,5)	1,5 (1,4–1,7)	1,0 (1,0–1,2)	1,1 (0,9–1,3)	1,0 (0,8–1,1)	0,7 (0,7–0,9)	0,8 (0,7–1,0)
Лактат, ммоль/л	1,1 (0,9–1,2)	3,7 (1,9–5,7)*	2,5 (2,4–2,7)*	2,4 (2,1–2,8)*	1,5 (1,5–2,1)*	2,2 (1,9–2,3)*	1,3 (1,2–1,4)	1,4 (1,2–1,8)

Примечание. * p < 0,05 по отношению к норме.

образуя NOx, или вступать в связь с оксигемоглобином, образуя не только NOx, но и MetHb. Учитывая метаболизм иNO в организме, мы изучали взаимосвязь иNO с концентрацией MetHb в цельной крови и с NOx в сыворотке крови у больных после ТЛ.

В нашем исследовании в общей группе больных после ТЛ наблюдались следующие достоверные положительные корреляции: между иNO и концентрацией NOx, иNO и концентрацией MetHb, иNO и концентрацией лактата, концентрацией NOx и MetHb, концентрацией NOx и лактата, концентрацией MetHb и лактата (табл. 2). Эти данные указывают на метаболизм иNO в организме с образованием NOx и MetHb, который в свою очередь может приводить к увеличению концентрации лактата в крови за счет тканевой гипоксии.

Более того, в наших исследованиях обнаружены достоверные положительные корреляции отдельно у каждого больного после ТЛ:

- между иNO и концентрацией NOx у больных 2, 3, 4 (табл. 3);
- между иNO и концентрацией MetHb у больной 4 (табл. 3);
- между иNO и концентрацией лактата у больных 1, 4, 7 (табл. 3);
- между концентрацией NOx и MetHb у больной 1 и 4 (табл. 3);
- между концентрацией MetHb и лактата у больной 4 (табл. 3).

Полученные нами корреляции по конкретным больным также подтверждают тот факт, что иNO метаболизируется в организме с образованием главным образом NOx.

Несмотря на увеличение количества ТЛ, ежегодно проводимых во всем мире, необходимо проводить углубленные исследования метаболизма NO в сыворотке крови пациентов с успешными ТЛ и пациентов с острым или хроническим отторжением трансплантата. Изучению концентрации стабильных метаболитов NO у больных с ТЛ посвящено всего несколько работ. Так, De Andrade et al. [11] отмечали значительное увеличение концентрации общего NOx в бронхоальвеолярной жидкости, полученной при лаваже (БАЛ), и в сыворотке крови больных после ТЛ по сравнению с контролем. Эти же ученые показали, что концентрация NOx в сыворотке крови больных коррелирует со степенью воспаления дыхательных путей и фиброза вследствие отторжения трансплантата [12]. Reid et al. [13] подтвердили данные об увеличении уровня нитритов у больных после ТЛ, однако при выделении группы стабильных пациентов и пациентов с облитерирующим бронхиолитом только у последних наблюдалось значительное увеличение уровня нитритов в БАЛ. Повышение уровня циркулирующих нитратов наблюдалось в экспериментальных исследованиях на животных с острым клеточным отторжением трансплантата [14, 15].

Таблица 2

Взаимосвязь иNO, уровня NOx, MetHb и лактата в группе больных после ТЛ

	иNO	NOx	MetHb
NOx	R = 0,866; p = 0,012; (n = 7)	–	R = 0,870; p = 0,002; (n = 4)
MetHb	R = 0,840; p = 0,036; (n = 4)	R = 0,870; p = 0,002; (n = 4)	–
Лактат	R = 0,828; p = 0,042; (n = 4)	R = 0,767; p = 0,016; (n = 4)	R = 0,854; p = 0,003; (n = 4)

Таблица 3

Взаимосвязь иNO, уровня NOx, MetHb и лактата отдельно у каждого пациента после ТЛ

Пациенты	Корреляции					
	иNO и NOx	иNO и MetHb	иNO и лактат	NOx и MetHb	NOx и лактат	MetHb и лактат
1 – А	R = 0,545, p = 0,129	R = 0,521, p = 0,150	R = 0,698, p = 0,037	R = 0,720, p = 0,029	R = 0,550, p = 0,125	R = 0,418, p = 0,262
2 – Бл	R = 0,828, p = 0,042	R = 0,105, p = 0,843	R = 0,0, p = 1,0	R = 0,174, p = 0,742	R = -0,429, p = 0,397	R = -0,261, p = 0,618
3 – Б	R = 0,779, p = 0,013					
4 – Д	R = 0,853, p = 0,002	R = 0,880, p = 0,0008	R = 0,717, p = 0,020	R = 0,900, p = 0,0004	R = 0,581, p = 0,078	R = 0,732, p = 0,016
5 – К	R = 0,293, p = 0,573					
6 – М	R = 0,393, p = 0,441					
7 – П	R = -0,693, p = 0,039	R = 0,044, p = 0,911	R = 0,830, p = 0,006	R = -0,328, p = 0,389	R = -0,487, p = 0,183	R = 0,064, p = 0,871

В наших исследованиях у больных с ТЛ обнаружено достоверное повышение уровня NOx с 1-х по 5-е сутки после операции примерно в 3–4 раза и выявлена достоверная положительная корреляция между iNO и концентрацией NOx. Известно, что в синтезе эндогенного NO принимают участие нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS) изоформы синтазы оксида азота [16]. nNOS и eNOS поддерживают низкий стационарный уровень NO, который не превышает нескольких микромолей и необходим для поддержания биологических функций организма. iNOS экспрессируется во многих клетках (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, гладкомышечные клетки, сосудистый эндотелий) после иммунологических стимулов и при воспалении. При участии iNOS высвобождается большое количество NO, стационарный уровень NO при этом достигает сотни микромолей и поддерживается в течение от нескольких часов до нескольких дней, что зависит от длительности воздействия [17]. Заметное увеличение концентрации NOx в сыворотке крови больных на 1–5-е сутки после ТЛ, возможно, связано не только с метаболизмом iNO до NOx, а также с активацией iNOS, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что при использовании ингаляционного оксида азота у больных после трансплантации легких необходимо контролировать как концентрацию вводимого ингаляционного оксида азота и метгемоглобина в крови, так и уровень нитрита/нитрата. Обнаруженная положительная корреляция между концентрациями нитрит/нитрата и лактата в течение первых пяти суток после трансплантации легких требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuga T., Mohri M. Bradykinin-induced vasodilatation of human coronary arteries in vivo: role of nitric oxide and angiotensin-converting enzyme. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 108–112.
2. Cooke J.P., Dzau V.J. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu. Rev. Med.* 1997; 48: 489–509.
3. Rossaint R., Falke K.J., Lopez F., Slama K., Pison U., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 399–405.
4. Ichinose F., Roberts J.D. Jr., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004; 109: 3106–3111.
5. Young J.D., Sear J.W., Valvini E.M. Kinetics of methaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76: 652–656.

6. Weinberger B., Laskin D.L., Heck D.E., Laskin J.D. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol. Sci.* 2001; 59 (1): 5–16.
7. Sokol G.M., Van Meurs K.P., Wright L.L., Rivera O., Thorn W.J., Chu P.M., Sams R.L. Nitrogen dioxide formation during inhaled nitric oxide therapy. *Clin. Chem.* 1999; 45 (3): 382–387.
8. Kirmse M., Hess D., Fujino Y., Kacmarek R.M., Hurford W.E. Delivery of inhaled nitric oxide using the Ohmeda INOvent Delivery System. *Chest.* 1998; 113 (6): 1650–1657.
9. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови. *Вопр. биомед. химии.* 2004; 1: 79–85.
10. Steudel W., Hurford W.E., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology.* 1999; 91: 1090–1121.
11. De Andrade J.A., Crow J.P., Viera L., Bruce Alexander C., Randall Young K., McGiffin D.C., Zorn G.L., Zhu S., Matalon S., Jackson R.M. Protein nitration, metabolites of reactive nitrogen species, and inflammation in lung allografts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 2035–2042.
12. De Andrade J.A., Crow J., Viera L., Bruce Alexander C., Randall Young K., McGiffin D.C., Zorn G.L., Matalon S., Jackson R.M. Reactive nitrogen species, airway inflammation, and fibrosis in lung transplant. *Chest.* 2001; 120: 58–59.
13. Reid D., Snell G., Ward C., Krishnaswamy R., Ward R., Zheng L., Williams T., Walters H. Iron overload and nitric oxide-derived oxidative stress following lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 840–849.
14. Wiklund L., Lewis D.H., Sjöquist P.O., Nilsson F., Tazelaar H., Miller V.M., McGregor C.G. Increased levels of circulating nitrates and impaired endothelium-mediated vasodilation suggest multiple roles of nitric oxide during acute rejection of pulmonary allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16 (5): 517–523.
15. Worrall N.K., Boasquevisque C.H., Misko T.P., Sullivan P.M., Ferguson T.B. Jr., Patterson G.A. Inducible nitric oxide synthase is expressed during experimental acute lung allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 334–339.
16. Johnson M.L., Billiar T.R. Roles of nitric oxide in surgical infection and sepsis. *World J. Surg.* 1998; 22: 187–196.
17. Воспелъникова Н.Д. Оксид азота как регулятор клеточных функций. Биохимические основы патологических процессов. Под ред. Е.С. Северина. М. Медицина. 2000; 10: 266–291.

REFERENCES

1. Kuga T., Mohri M. Bradykinin-induced vasodilatation of human coronary arteries in vivo: role of nitric oxide and angiotensin-converting enzyme. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 108–112.
2. Cooke J.P., Dzau V.J. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu. Rev. Med.* 1997; 48: 489–509.

3. *Rossaint R., Falke K.J., Lopez F., Slama K., Pison U., Zapol W.M.* Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 399–405.
4. *Ichinose F., Roberts J.D. Jr., Zapol W.M.* Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004; 109: 3106–3111.
5. *Young J.D., Sear J.W., Valvini E.M.* Kinetics of methaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76: 652–656.
6. *Weinberger B., Laskin D.L., Heck D.E., Laskin J.D.* The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol. Sci.* 2001; 59 (1): 5–16.
7. *Sokol G.M., Van Meurs K.P., Wright L.L., Rivera O., Thorn W.J., Chu P.M., Sams R.L.* Nitrogen dioxide formation during inhaled nitric oxide therapy. *Clin. Chem.* 1999; 45 (3): 382–387.
8. *Kirmse M., Hess D., Fujino Y., Kacmarek R.M., Hurford W.E.* Delivery of inhaled nitric oxide using the Ohmeda INOvent Delivery System. *Chest.* 1998; 113 (6): 1650–1657.
9. *Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu.* Method for determination of nitrite/nitrate (NOx) in serum. *Vopr. biomed. himii.* 2004; 1: 79–85 (in rus).
10. *Stuedel W., Hurford W.E., Zapol W.M.* Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology.* 1999; 91: 1090–1121.
11. *De Andrade J.A., Crow J.P., Viera L., Bruce Alexander C., Randall Young K., McGiffin D.C., Zorn G.L., Zhu S., Matalon S., Jackson R.M.* Protein nitration, metabolites of reactive nitrogen species, and inflammation in lung allografts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 2035–2042.
12. *De Andrade J.A., Crow J., Viera L., Bruce Alexander C., Randall Young K., McGiffin D.C., Zorn G.L., Matalon S., Jackson R.M.* Reactive nitrogen species, airway inflammation, and fibrosis in lung transplant. *Chest.* 2001; 120: 58–59.
13. *Reid D., Snell G., Ward C., Krishnaswamy R., Ward R., Zheng L., Williams T., Walters H.* Iron overload and nitric oxide-derived oxidative stress following lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 840–849.
14. *Wiklund L., Lewis D.H., Sjöquist P.O., Nilsson F., Tazelaar H., Miller V.M., McGregor C.G.* Increased levels of circulating nitrates and impaired endothelium-mediated vasodilation suggest multiple roles of nitric oxide during acute rejection of pulmonary allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16 (5): 517–523.
15. *Worrall N.K., Boasquevisque C.H., Misko T.P., Sullivan P.M., Ferguson T.B. Jr., Patterson G.A.* Inducible nitric oxide synthase is expressed during experimental acute lung allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 334–339.
16. *Johnson M.L., Billiar T.R.* Roles of nitric oxide in surgical infection and sepsis. *World J. Surg.* 1998; 22: 187–196.
17. *Vospel'nikova N.D.* Nitric oxide as a regulator of cellular functions. *Biohimicheskie osnovy patologicheskikh processov.* Pod red. E.S. Severina. M. Medicina. 2000; 10: 266–291 (in rus).