

ОБЗОР / REVIEW

УДК 612.274

<http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2022-8-1-7-19>

© Савилов П.Н., 2022 г.

К ВОПРОСУ ОБ ИЗУЧЕНИИ ГИПЕРОКСИЧЕСКОГО САНОГЕНЕЗА SARS-CoV-2-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ*П. Н. Савилов*

Тамбовская центральная районная больница, с. Покрово-Пригородное, Россия

Статья посвящена анализу данных литературы о применении гипербарической оксигенации (ГБО) у пациентов с COVID-19, осложнившегося развитием SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии, с целью построения гипотезы о возможных механизмах лечебного действия ГБО при данной патологии. Обосновывается целесообразность применения при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии «мягких» (1,3–2,0 атак, 40–60 мин) режимов ГБО. Рассмотрены несколько возможных механизмов устранения с помощью ГБО нарушения газообменной функции легких при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии: 1) гипероксическая стимуляция сокращения диафрагмы; 2) ингибирующее влияние ГБО на развитие интерстициального и альвеолярного отеков в легких; 3) устранение ГБО стимулирующего влияния тромбина и фибриногена на сократительную способность эндотелиоцитов легочных капилляров; 4) регуляция ГБО метаболизма фибронектина, тромбопластина, факторов фон Виллебранда и фактора активации тромбоцитов в стенке легочных капилляров. В результате повышается ее атромбогенная активность при данной патологии.

Ключевые слова: морская медицина, COVID-19, SARS-CoV-2-ассоциированная пневмония, гипербарический кислород, механизмы лечебного действия, гипотеза

Контакт: *Савилов Павел Николаевич, p_savilov@mail.ru*

© Savilov P.N., 2022

ON THE QUESTION OF STUDYING HYPEROXIC SANOGENESIS SARS-CoV-2-ASSOCIATED PNEUMONIA*Pavel N. Savilov*

Tambov Central District Hospital, Pokrovo-Prigorodnoye village, Russia

The article is devoted to the analysis of literature data on the use of hyperbaric oxygenation (HBO) in patients with COVID-19, complicated by the development of SARS-CoV-2-associated pneumonia to build a hypothesis about possible mechanisms of therapeutic action of hyperbaric oxygen (HBO₂) in this pathology. The expediency of using «soft» (1.3–2.0 attacks, 40–60 min) HBO modes in SARS-CoV-2-associated pneumonia is substantiated. Several possible mechanisms of elimination of HBO₂ violation of lung gas exchange function in SARS-CoV-2-associated pneumonia are considered. Firstly, hyperoxic stimulation of diaphragm contraction. Secondly, the inhibitory effect of HBO₂ on the development of interstitial and alveolar edema in the lungs. Thirdly, elimination of HBO₂ stimulating effect of thrombin and fibrinogen on contractility of pulmonary capillary endotheliocytes. Fourth, regulation of HBO₂ metabolism of fibronectin, thromboplastin, von Willibrant factors, and platelet activation factor in the wall of pulmonary capillaries. As a result, its thrombogenic activity increases in this pathology.

Key words: marine medicine, COVID-19, SARS-CoV-2-associated pneumonia, hyperbaric oxygen, mechanisms of therapeutic action, hypothesis

Contact: *Savilov Pavel Nicolaevich, p_savilov@mail.ru*

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Савилов П.Н. К вопросу об изучении гипероксического саногенеза SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии // *Морская медицина*. 2022. Т. 8, № 1. С. 7–19, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2022-8-1-7-19>.

Conflict of interest: the author stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Savilov P.N. On the question of studying hyperoxic sanogenesis SARS-CoV-2-associated pneumonia // *Marine medicine*. 2022. Vol. 8, No. 1. P. 7–19, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2022-8-1-7-19>.

Одной из ведущих причин смерти пациентов COVID-19 является дыхательная недостаточность, возникающая в результате нарушения газообменной функции легких на фоне SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии [1, с. 1708–1720; 2, с. 25–36]. В результате развивается гипоксия, которая в 15–20% наблюдений протекает в тяжелой и крайне тяжелой степени и требует кислородной поддержки [3, с. 1603–1606]. Однако нормобарическая оксигенотерапия, включая высокопоточную оксигенацию, а также неинвазивная вентиляция легких, применяемые для устранения дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, показали недостаточную эффективность [4, с. 4–8; 5, с. 4–18], как и экстракорпоральная мембранная оксигенация, которая применяется в крайних случаях и может вызвать ряд серьезных проблем [6, с. 27–28]. Перевод на инвазивную вентиляцию легких при тяжелом течении SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии приводил к выздоровлению лишь в 25% случаев [2, с. 25–36].

Неудовлетворенность клиницистов первыми результатами лечения дыхательной недостаточности у SARS-CoV-2-инфицированных пациентов в условиях пандемии COVID-19 предопределила поиск более эффективных методов устранения кислородного долга в организме. В результате было обращено внимание на гипербарическую оксигенацию (ГБО) — метод лечения кислородом в условиях повышенного атмосферного давления. При этом одни авторы отождествляли ожидаемый лечебный эффект ГБО при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии с быстрым насыщением больного организма кислородом, благодаря физическому закону Генри [7, с. 1–5; 8, с. 2; 9, с. 27–35]. Другие, не отрицая прямого антигипоксического эффекта гипербарического кислорода (ГБО₂), наблюдающегося во время сеанса ГБО [10, с. 43–49], исходили из представления о ГБО₂ как универсальном эволюционном адаптогене, способном выступать в роли естественного регулятора патологических и защитно-приспособительных реакций, запускаемых в организме в ответ на действие чрезвычайного раздражителя (патогена), что и лежит в основе лечебного эффекта гипероксии [11, с. 3–14]. При этом не только обосновывалось применение «мягких» (1,3–2,0 ата) режимов ГБО при лечении SARS-CoV-2-ассо-

циированной пневмонии, но и обсуждались возможные пути реализации лечебного влияния ГБО₂ при данной патологии [10, с. 43–49]. Если учесть, что отсутствие знаний о механизмах действия лечебных режимов ГБО является причиной необоснованного как расширения, так и сужения показаний к включению гипербарической кислородной терапии в процесс лечения больных [11, с. 181–184], то понимание гипероксического саногенеза при гипербарической кислородной терапии SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии у больных с COVID-19 является главным условием грамотного и безопасного применения ГБО₂ при данной патологии.

Целью настоящего исследования является рассмотрение возможных механизмов лечебного эффекта ГБО при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии у больных с COVID-19 на основании обзора научных статей по данной и близкой тематике.

Первое сообщение об успешном применении ГБО в лечении пациентов с COVID-19, которое предотвратило их перевод на инвазивную вентиляцию легких в связи с прогрессированием SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии [12, с. 100–109], не привело к включению данного метода в протоколы лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, равно как и вызванных ею осложнений. На наш взгляд, это связано с тремя главными причинами.

Во-первых, стереотипное представление о токсичности ГБО₂, в частности его способности стимулировать свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов (ПОЛ) [13, с. 50–112]. При этом игнорируется тот факт, что в большинстве своем эти сведения получены либо при использовании режимов ГБО, не применяемых в клинике, либо без учета состояния организма на момент оксигенации, что играет важную роль в проявлениях как лечебного, так и побочного эффектов гипероксии [14, с. 40–47].

Во-вторых, опасение развития осложнений в пораженном легком (легочное кровотечение, баротравма), что, в частности, отразилось в противопоказаниях к применению ГБО₂ у больных с пневмониями в отечественных рекомендациях по ГБО¹. Хотя на момент их публикации имелось достаточное количество сведений по клиническому применению ГБО при нагноительных заболеваниях легких и плевры, туберку-

¹ Теплов В. М., Разумный Н. В., Повзун А. С. Возможности применения гипербарической оксигенации в неотложной медицине: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург, 2017. 27 с.

лезе, хронической обструктивной болезни легких, где подобных осложнений не отмечалось.

В-третьих, отсутствие знаний о конкретных механизмах гипероксического влияния на патологические процессы, протекающие в пораженном SARS-CoV-2 легком, включая и дистресс-синдром. Тем более что по своему генезу они имеют ряд отличий по сравнению с теми, что происходят в легочной ткани при обычной бактериальной и гриппозной пневмонии [17, с. 60–75]. Причинами этого являются невозможность использования «традиционных» лабораторных животных (мыши, крысы, кролики, морские свинки) из-за их видовой невосприимчивости к возбудителю, а также высокая контагиозность возбудителя SARS-CoV-2, требующая проведение экспериментальных исследований в особых условиях, в том числе и с использованием экспериментальных барокамер [10, с. 43–49]. Однако данные проблемы не должны препятствовать познанию механизмов лечебного действия ГБО₂ при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии, особенно на фоне, развернувшихся в мире (таблица) рандомизированных, контролируемых, одно- и многоцентровых клинических исследований применения ГБО₂ у пациентов с COVID-19. Их цель выяснить способность ГБО₂ не только снижать смертность, но и предотвращать поступление в отделения интенсивной терапии больных с COVID-19 [19, с. 1–9].

Известно, что главными условиями эффективного применения гипербарической кислородной терапии является:

1) правильный выбор режима гипероксического воздействия (величина давления и время нахождения больного в барокамере) и оптимального количества сеансов ГБО [13, с. 20–45; 16, с. 489–507];

2) готовность организма больного воспринимать ГБО₂ как лечебный фактор, которая определяется состоянием больного на момент оксигенации [14, с. 40–47; 20, с. 26–32], а это требует знаний механизмов действия ГБО при конкретной патологии, в том числе при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Невозможность, в силу упомянутых выше объективных причин, проведения экспериментальных исследований в этом направлении не означает, что мы не в состоянии выбрать оптимальные режимы и количество сеансов ГБО, равно как понять механизмы лечебного действия ГБО₂ у пациентов с COVID-19, опираясь на результаты только клинических исследований. Этому может способствовать накопленный к настоящему времени опыт применения ГБО при легочной патологии как в клинической практике, так и в эксперименте.

Как следует из таблицы, подавляющее большинство специалистов, решивших включить

Таблица

Количество прооксигенированных больных с COVID-19 и режимы гипербарической оксигенации по данным литературы

Table

The number of prooxygenated patients with COVID-19 and regimens of hyperbaric oxygenation according to the literature

№	Количество больных	Рабочее давление, ата	Длительность, мин	Количество сеансов	Источник
12	5	2,0	90	1 сеанс/день	[4, с. 4–8]
3	57	1,4–1,6	40	1 сеанс в день (6–8 дней)	[5, с. 4–18]
4	5	1,45	90	1 сеанс/день	[9, с. 27–35]
5	1	2,0	60	1 сеанс/день (7 сеансов)	[12, с. 100–109]
6	234 ^{*,**}	2,0	75	1 сеанс в день	[19]
7	40 ^{**}	1,45	90	1 сеанс в день	[20]
8	32	1,6	60	1 сеанс/день (6–8 дней)	[23, с. 314–319]
9	20	1,6	60	1 сеанс в день (5–7 дней)	[24, с. 113]
10	34	1,5; 2,0; 4,0 psi [*]	30	1 сеанс/день (4 дня)	[25, с. 39–46]
11	2	1,5	60	1 сеанс/день (7 дней)	[26, с. 181–187]
12	20	2,0	90	1 сеанс/день (5 дней)	[27, с. 405–413]
13	200 ^{*,**}	1,6–2,4	30–60	1 сеанс в день	[28]
14	30 ^{**}	2,2	60	8 сеансов за 4 дня	[29]

* PSI — одна из величин измерения давления, 1 PSI=0,068 физической атмосферы, ** рандомизированные одноцентровые исследования, *** рандомизированные многоцентровые исследования.

ГБО в лечение пациентов COVID-19, остановили свой выбор на уже хорошо зарекомендовавших себя «мягких» (1,3–2,0 ата) режимах ГБО. Однако касательно длительности нахождения больного в условиях повышенного давления кислорода (время изопрессии), мнение разошлось: минимальное 30 мин, максимальное 90 мин (см. таблицу). Такое расхождение в оценке показывает отсутствие до настоящего времени единой методологии в понимании механизмов как лечебного, так и токсичного (побочного) действия ГБО₂. На наш взгляд, стремление увеличить время изопрессии при мягких режимах ГБО до 90 мин исходит из ошибочного понимания того, что лечебный (антигипоксический) эффект ГБО детерминирован только насыщением организма кислородом в условиях гипербарии. В свою очередь, короткие сеансы ГБО свидетельствуют об опасности проявления токсических свойств ГБО₂. Только в одной из приведенных в таблице работ было указано, что однократный 30-минутный сеанс ГБО в пациентов с COVID-19 использовали с целью выяснения противопоказаний и субъективной оценки самочувствия пациента в барокамере [21, с. 314–319], что вполне оправданно при любом режиме ГБО. Между тем сохранение лечебного эффекта ГБО в постгипероксическом периоде, в том числе когда имеет место развитие постгипероксической гипоксии и гипоксемии [11, с. 181–184; 21, с. 14–19], указывает на то, что механизмы гипероксического саногенеза не ограничиваются временем изопрессии. Они могут запускаться как во время сеанса, так и после него (отсроченный эффект ГБО₂ [20, с. 26–32]) с вовлечением всех без исключения физиологических систем организма, повышающих его саногенный потенциал [11, с. 17–58; 18, с. 20–28]. Что касается проявления токсичности ГБО₂ при «мягких» режимах ГБО при 40–60-минутной изопрессии в клинической практике, то убедительных данных к настоящему времени не представлено¹.

На основании анализа имеющихся на данный момент сведений можно утверждать, что время изопрессии 40–60 мин при «мягких» режимах ГБО у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии является безопасным и оптимальным временем нахождения больного в барокамере для проявления лечебного

эффекта ГБО₂. Наше утверждение базируется на результатах экспериментальных и клинических исследований влияния «мягких» режимов ГБО на здоровые и больные легкие.

Экспериментальные исследования:

1) однократный сеанс ГБО в 1,5 ата длительностью 60 мин достоверно повышал стабильность легочных альвеол крыс независимо от возраста животного [28, с. 98–99];

2) курс из 8 сеансов ГБО (2 ата, 30–45 мин, ежедневно) не вызывал деструктивных изменений в легких кроликов, оказывая лечебное влияние на течение экспериментального абсцесса легкого [29, с. 43–50];

3) увеличение количества сеансов ГБО (2 ата, 60 мин) с 1 до 10 вызывало повышение уровня малонового диальдегида в легочной ткани здоровых крыс только после 5-го сеанса ГБО [30, с. 181–180].

Клинические исследования:

1) курс ГБО в режиме 1,5 ата длительностью 45 мин ускорял сроки выздоровления больных с нагноительными заболеваниями легких и плевры [31, с. 170–175];

2) включение курса 7–8 сеансов ГБО (1,3 ата, 40 мин, ежедневно) в лечение хронических обструктивных заболеваний легких снижало выраженность дыхательной недостаточности и потребность в противовоспалительных препаратах, нормализовало соотношение Т-хелперов и Т-спурессоров, повышало качество жизни в 2 раза по сравнению с контрольной группой [15, с. 52–51; 32, с. 99–101];

3) у больных туберкулезом применение курса из 8–10 сеансов ГБО (1,5 ата, 60 мин, ежедневно) улучшало легочную кровоток, легочную вентиляцию, снижало побочное действие антибиотиков, повышало качество жизни [33, с. 101–102];

4) режим ГБО в 1,4–1,6 ата длительностью 60 мин выбран для проведения многоцентровых рандомизированных открытых контролируемых исследований влияния ГБО на больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией [8, с. 2];

5) курс ГБО (8–10 сеансов) в режиме 1,4–1,6 ата длительностью 60 мин ежедневно не вызывал истощения антиоксидантной системы, активации свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов в крови больных COVID-19 [5, с. 4–18].

¹ Теплов В. М., Разумный Н. В., Повзун А. С. Возможности применения гипербарической оксигенации в неотложной медицине: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург, 2017. 27 с.

Как показывают клинические исследования, независимо от времени изопрекции, уже во время первого сеанса ГБО у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией отмечается улучшение субъективных показателей в виде уменьшения одышки, появления «легкости дыхания», улучшения общего самочувствия [12, с. 100–109; 21, с. 14–19; 22, с. 113]. Это достигается устранением гипоксии во время баросеанса, благодаря повышению градиента парциального давления кислорода по обе стороны альвеолярно-капиллярной мембраны (АКМ), которое, как известно [34, с. 137–150], отражается на скорости диффузии кислорода из альвеол в легочные капилляры. Однако, как показали первые результаты, одного сеанса ГБО для устранения гипоксемии при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии недостаточно [12, с. 100–109; 21, с. 14–19]. Требуется проведение курса ГБО, длительность которого находится в прямой зависимости от степени поражения легких [21, с. 14–19; 22, с. 113]. Клиническими признаками восстановления газообменной функции легких, нарушаемой при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии являются: а) отказ от дополнительной кислородной терапии как во время прохождения курса, так и ближайшие сутки после его окончания [21, с. 14–19; 22, с. 113; 24, с. 181–187]; б) перевод с высокопоточной оксигенации или неинвазивной вентиляции легких на спонтанное дыхание (с эндоназальной подачей кислорода или без него) [53, с. 4–18]. Косвенным свидетельством разрешения патологического процесса в легких больных COVID-19 в процессе гипербарической кислородной терапии является КТ-динамика изменений в легочной ткани с КТ 3–4 до КТ 1–2 [12, с. 100–109; 25, с. 14–19; 22, с. 113; 23, с. 39–46].

Разбирая описанные выше эффекты лечебного влияния ГБО при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии следует остановиться на роли в этом процессе главной дыхательной мышцы – диафрагмы. Установлено, что ее утомление при тяжелой инспираторной нагрузке вызывает ухудшение нейромышечной передачи и сократительной способности мышечных волокон диафрагмы, что приводит к затруднению дыхания [36, с. 158]. Анализ работ о применении ГБО у пациентов с COVID-19 [4, с. 4–8; 5, с. 4–18; 12, с. 100–109; 21, с. 14–19; 22, с. 113; 24, с. 181–187] позволяет предположить улучшение сократительной способности диафрагмы

в процессе курсового применения ГБО за счет ликвидации ацидоза, развивающегося в зоне тонких афферентных волокон диафрагмального нерва при тяжелой инспираторной нагрузке [35, с. 158]. В результате восстанавливается центральная инспираторная активность и отпадает необходимость подключения к акту дыхания наружных межреберных мышц. Это можно рассматривать как одну из причин отказа у 32% оксигенированных больных с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией от дополнительной кислородной терапии во время проведения курса ГБО, а также перехода на спонтанное дыхание в течение 1–2 суток после завершения курса ГБО – у 41% оксигенированных пациентов с COVID-19 [21, с. 14–19].

Изучение динамики сатурации в процессе курсового применения ГБО у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией показало, что прекращение первого сеанса хотя и вызвало рестаурацию гипоксемии, однако величина сатурации, достоверно превышала аналогичный показатель перед сеансом ГБО, сохраняясь на данном уровне до следующего сеанса баротерапии [12, с. 100–109; 21, с. 14–19]. Это говорит о том, что, процессы, направленные на восстановление газообменной функции легких, которая нарушается при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии, запускаются уже во время первого сеанса ГБО и продолжают после его прекращения. Однако полное восстановление происходит только в процессе реализации кумулятивного эффекта ГБО2, который наблюдается при неоднократном гипероксическом воздействии.

Одним из ведущих звеньев нарушения газообменной функции легких при «классических» пневмониях является нарушение диффузионной способности АКМ [35, с. 265–278]. При SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии к этому присоединяется развитие тромбоцитарной микроангиопатии легочных сосудов [16, с. 65–75; 36, с. 51–63]. Пусковым фактором обоих патологических процессов является повреждение клеток альвеолярного и сосудистого эпителия провоспалительными цитокинами (IL-1 α , IL-6, IL-21, TNF- α и др.) в процессе «цитокинового шторма» [37, с. 558–598], который является следствием дисбаланса Т-хелперных клеток 1-го и 2-го типов [38, с. 31–40]. По этой причине мишенями лечебного действия ГБО при данной патологии следует рассматривать эндотелиальные клетки АКМ и легочных капилляров,

а также клетки крови, вовлеченные в указанные патологические процессы.

Объясняя улучшение газообменной функции легких у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии в процессе курсового применения ГБО, следует обратить внимание на ранее установленную способность ГБО₂ тормозить выработку провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-6, TNF- α при различных патологических состояниях [39, с. 174–178; 40, с. 607; 41, с. 1–13]. Кроме этого, установлено, что при COVID-19 снижение содержания HL-DR-молекул на поверхности моноцитов коррелирует с увеличением концентрации в крови IL-6 [42, с. 992–1000]. Именно поэтому нормализация в процессе курсового применения ГБО содержания в крови CD14+/HL-DR-моноцитов, сниженного у больных с COVID-19 на момент начала гипербарической кислородной терапии [5, с. 4–18], косвенно свидетельствует об ингибирующем влиянии ГБО₂ на образование провоспалительных цитокинов при данной патологии.

В свою очередь, способность ГБО₂ снижать проницаемость гистогематического барьера при воспалении¹, дает основание подразумевать аналогичный эффект в легких при ГБО-терапии SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии, но с определенными особенностями. Это связано со строением АКМ, имеющей тонкую сторону (практически лишенную соединительной ткани), где происходит обмен газами между кровью и альвеолами, и толстую сторону (богатую соединительной тканью), где происходит обмен жидкостью и веществами между кровью и легочным интерстицием через межклеточные соединения, везикулярные каналы и путем везикулярного транспорта [34, с. 209–222]. Установлено, что при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии вначале развивается интерстициальный, а затем альвеолярный отеки в легочной ткани [16, с. 60–75]. Нельзя исключить, что устранение в процессе гипероксического воздействия повышенной проницаемости толстой стороны АКМ у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией будет реализовываться как через ингибирующее влияние ГБО₂ на образование провоспалительных цитокинов (опосредованный эффект ГБО), так и через его непосредственное (прямое) воздействие на пути

трансмембранного обмена между легочным интерстицием и кровью. При этом состояние этих путей на момент оксигенации будет определять характер гипероксического воздействия: стимулирующий, ингибирующий или проявлять рефрактерность к гипероксии. Иными словами, речь идет о регуляции ГБО₂ транспорта жидкости и растворенных в ней веществ через толстый отдел АКМ при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии. Предполагаемая схема противоотечного эффекта ГБО₂ при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии представлена на рис. 1.

Одним из ведущих звеньев патогенезе альвеолярного отека полагают снижение активности альвеолярной Na⁺/K⁺-АТФ-азы, принимающей участие в резорбции жидкости из альвеолярного пространства [43, с. 5–12]. Учитывая способность ГБО₂ восстанавливать активность Na⁺/K⁺-АТФ-аз в субклеточных фракциях головного мозга при острой ишемии [45, с. 37–43], то нельзя исключить аналогичное влияние ГБО₂ на альвеолярную Na⁺/K⁺-АТФ-азу в альвеоцитах пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией (см. рис. 1). Это может проявляться как конформационными изменениями молекулы энзима, повышающими сродство к субстрату реагирования, так и через экспрессию гена, кодирующего образование данного фермента, поскольку генетические механизмы являются неотъемлемой частью гипероксического саногенеза [45, с. 3–56].

Одними из первых мишеней повреждающего действия цитокинов становятся клетки сосудистого эпителия [46, с. 104–116], сокращение которых увеличивает проницаемость капиллярной стенки для жидкости и плазменных белков (но не клеток крови) [34, с. 209–222]. Предполагается следующий механизм гипероксического влияния на сократительную способность эндотелиальных клеток легочных капилляров при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии [47, с. 29–40]: ингибирующее влияние ГБО₂ на выработку провоспалительных цитокинов IL-1, TNF- α , устраняет их стимулирующее влияние образование тромбина и фибриногена, которые, как известно [46, с. 43–51], вызывают сокращение эндотелиальных клеток капилляров (рис. 2). Одновременно в условиях ГБО нарушается взаимодействия кальция

¹ Руководство по гипербарической медицине / ред. С. А. Байдин, А. Б. Граменицкий, Б. А. Рубинчик. М.: Медицина, 2008. 561 с.

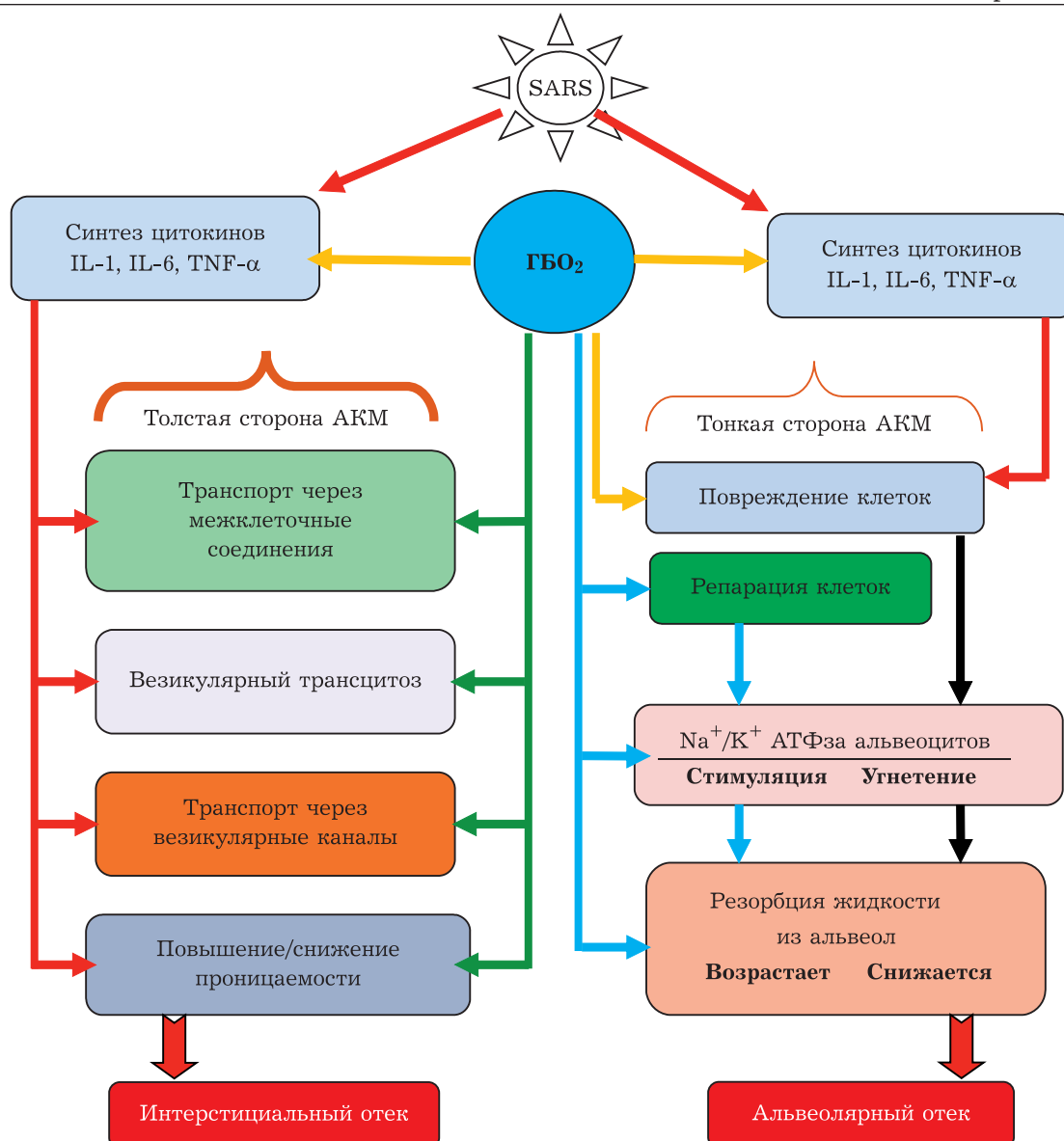


Рис. 1. Предполагаемый механизм купирования гипербарическим кислородом интерстициального и альвеолярного отеков легкого при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии. АКМ — альвеолярно-капиллярная мембрана; ГБО₂ — гипербарический кислород; красная стрелка — стимулирующее влияние патогена; черная стрелка — ингибирующее влияние патогена; синяя стрелка — стимулирующее влияние ГБО₂; желтая стрелка — ингибирующее влияние ГБО₂; зеленая стрелка — регулирующее влияние ГБО₂

Fig. 1. Proposed mechanism of hyperbaric oxygen relief of interstitial and alveolar pulmonary edema in SARS-CoV-2-associated pneumonia. АКМ — alveolar-capillary membrane; ГБО₂ — hyperbaric oxygen; red arrow — stimulating effect of the pathogen; black arrow — inhibitory effect of the pathogen; blue arrow — stimulating effect of hyperbaric oxygen; yellow arrow — inhibitory effect of hyperbaric oxygen; green arrow — regulating effect of hyperbaric oxygen

с кальмодулином, что будет предотвращать реакцию эндотелиоцитов АКМ на стимуляцию их ретракции. При этом не исключается блокада в условиях ГБО адгезивных рецепторов эндотелиоцитов эндогенными метаболитами, нарушая тем самым адгезию тромбина и фибриногена на поверхности эндотелиоцитов легочных капилляров.

Позитивные результаты, полученные при лечении SARS-CoV-2-ассоциированных пневмо-

ний методом ГБО [4, с. 4–8; 5, с. 4–18; 22, с. 113; 24, с. 181–187], позволяют говорить о способности ГБО₂ устранять (предотвращать) патологическое тромбообразование в микроциркуляторном русле легких. С одной стороны, это связано с гипероксической активацией фибринолиза у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией [12, с. 100–106], с другой — высказано предположение о способности ГБО₂ регулировать у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией

участие стенки легочных капилляров в гемостазе при данной патологии [47, с. 29–40].

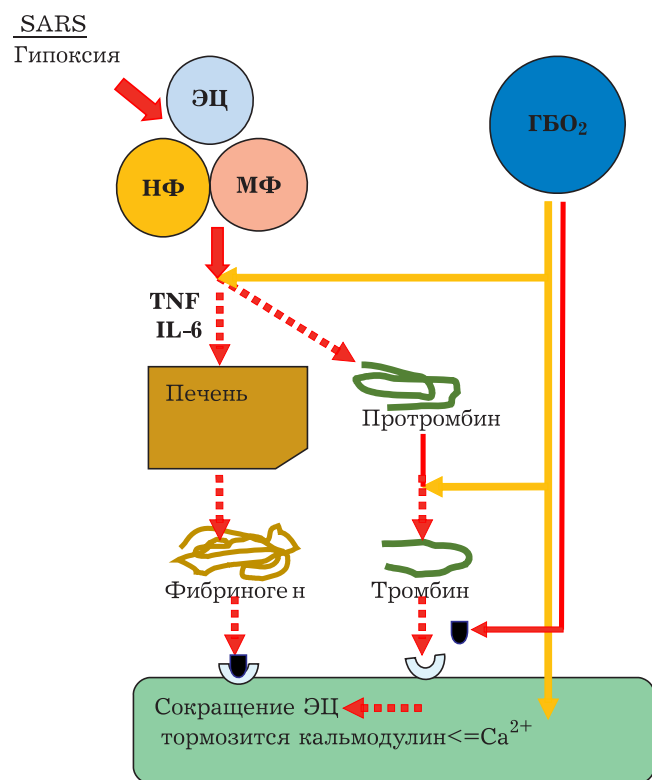




Рис. 2. Предполагаемый механизм гипероксического влияния на сократительную способность эндотелиальных клеток легочных капилляров при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии. ГБО₂ — гипербарический кислород; ЭЦ — эндотелиоциты; МФ — макрофаги; НФ — нейтрофилы. Красная сплошная стрелка — стимуляция процесса; красная прерывистая стрелка — торможение процесса, желтая стрелка ингибирующее влияние ГБО₂;  — эндогенный блокатор адгезивных рецепторов эндотелиоцитов легочных капилляров [47, с. 29–40]

Fig. 2. Proposed mechanism of hyperoxic effect on the contractility of pulmonary capillary endothelial cells in SARS-CoV-2-associated pneumonia. ГБО₂ — hyperbaric oxygen; ЭЦ — endotheliocytes; МФ — macrophages; НФ — neutrophils. The red solid arrow is the stimulation of the process, the red dashed arrow is the inhibition of the process, the yellow arrow is the inhibitory effect of hyperbaric oxygen;  — endogenous blocker of adhesive receptors of pulmonary capillary endotheliocytes [47, p. 29–40]

Предполагают, что, обладая способностью тормозить выброс провоспалительных цитокинов, ГБО₂ будет предупреждать их повреждающее влияние клеточную мембрану, запуская синтез эндотелиоцитами тромбопластина (рис. 3), который в физиологических условиях в них образуется незначительно или не образуется вообще [48, с. 545–549; 49, с. 69–72]. При этом не исключается ГБО-детерминированное торможение выхода образованного тромбопла-

стина на поверхность эндотелиальной клетки с его последующим расщеплением на белковую и липидную фракции (рис. 3), которые, как известно [50, с. 393–399], не обладают прокоагулянтной активностью. Предупреждая повреждение клеточной мембраны цитокинами, ГБО₂ будет снижать влияние тромбина на выход фибронектина из клетки. В свою очередь, восстановление клеточной мембраны приведет к прекращению сигналов от ее поврежденных участков, провоцирующих стимуляцию образования фибронектина (рис. 3). Не исключается стимулирующее влияние ГБО на поступление фибронектина из крови в эндотелий капилляров (рис. 3), что обнаружено в физиологических условиях [51, с. 143–149].

Известно, что провоспалительные цитокины стимулируют синтез фактора активации тромбоцитов (ФАТ) [52, с. 445–453], который при отсутствии стимуляции эндотелиоциты не образуют или образуют в очень малом количестве [53, с. 25]. Можно полагать, что в указанных нами условиях, ГБО₂ будет устранять это явление, а также тормозить выход уже образованного ФАТ в кровотоки (см. рис. 3).

Одним из главных факторов, определяющих адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке капилляра, является фактор фон Виллебранда, который синтезируется и накапливается в эндотелиальных клетках в составе телец Weibel-Palade. На уровень фактора фон Виллебранда в эндотелиоцитах могут влиять как сигналы, поступающие из других клеток [54, с. 416–424], так и тромбин, который, вызывая метилирование фосфатидилэтаноламина и вход Ca^{2+} в клетку, стимулирует его секрецию [54, с. 20]. Можно полагать (см. рис. 3), что ГБО₂, изменяя сродство рецепторов к эндотелиоцитам легочных капилляров к тромбину, так и регулируя вход Ca^{2+} в клетки будет тормозить секрецию фактора фон Виллебранда эндотелиальными клетками в кровотоки, одновременно стимулируя его депонирование внутри них. Это по принципу обратной связи приведет к временному прекращению образования данного вещества.

Таким образом, анализируя причины эффективности гипербарической кислородной терапии при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии, мы, обосновывая оптимальные режимы ГБО при лечении данной патологии, постарались разобрать некоторые из возможных механизмов лечебного влияния ГБО₂ на газообмен-

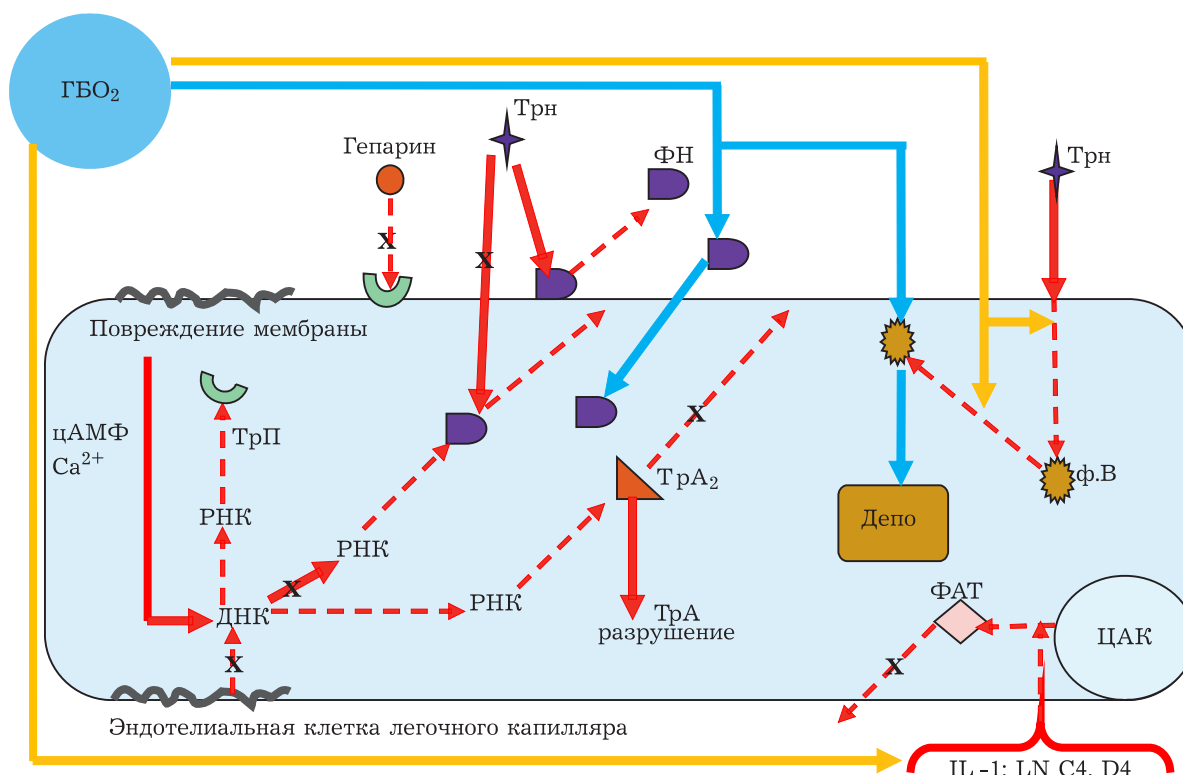


Рис. 3. Предполагаемые механизмы гипероксического влияния на тромботическую активность сосудистой стенки легочных капилляров при гиперкоагуляции; вызванной инфицированием SARS-CoV-2 [47, с. 29–40]. ГБО₂ — гипербарический кислород; ТрА₂ — тромбоксан А₂; ТрП — тромбопластин; Трн, Трн — тромбин; ФН — фибронектин; ф.В. — фактор Виллебранда; ФАТ — фактор активации тромбоцитов; ЦАК — цикл арахидоновой кислоты. Красная сплошная стрелка — стимуляция; красная прерывистая стрелка — торможение; голубая стрелка — стимулирующее влияние ГБО₂; желтая стрелка — ингибирующее влияние ГБО₂; X-ГБО₂ — детерминированное нарушение процесса

Fig. 3. Proposed mechanisms of hyperoxic influence on the thrombotic activity of the vascular wall of the pulmonary capillaries during hypercoagulation; caused by SARS-CoV-2 infection [47, p. 29–40]. ГБО₂ — hyperbaric oxygen; ТрА₂ — thromboxane A₂; ТрП — thromboplastin; Трн, Трн — thrombin; ФН — fibronectin; ф.В. — the von Willebrand factor; ФАТ — platelet activating factor; ЦАК — the arachidonic acid cycle. Red solid arrow — stimulation; red broken arrow — braking; blue arrow — stimulating effect of hyperbaric oxygen; yellow arrow — inhibitory effect of hyperbaric oxygen; X-ГБО₂ — Deterministic Process Disruption

ную функцию легких, нарушение которой является ведущим звеном в патогенезе гипоксического поражения организма при данной патологии. Не настаивая на том, что это истина в по-

следней инстанции, надеемся, что данная работа вызовет интерес и подвигнет наших коллег к дальнейшим исследованиям механизмов лечебного действия ГБО₂ при данной патологии.

Литература/ References

1. Guan W., Ni Z., Hu Yu., Liang W., Ou C., He J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 18. P. 1708–1720. PMID: 32109013 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
2. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // *Клиническая фармакология и терапия.* 2020. № 3. С. 25–36. doi 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36. Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. Iskhody u bol'nykh s tyazhelym techeniem COVID-19, hospitalizirovannykh dlya respiratornoj podderzhki v otdeleniya reanimacii i intensivnoj terapii // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2020. No. 3. S. 25–36. [Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. Outcomes in patients with severe COVID-19 hospitalized for respiratory support in intensive care units. *Clinical pharmacology and therapy*, 2020, No. 3, pp. 25–36 (In Russ.).] doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
3. Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19 // *Intensive Care.* 2020. Vol. 46, No. 8. P. 1603–1606. doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1.

4. Thibodeaux K., Speyrer Z., Raza A. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series // *Journal of Wound Care*. 2020. Vol. 29, Suppl. 5a. P. S4–S8. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.Sup5a.S4>.
5. Петриков С.С., Евсеев А.К., Левина О.А. Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с COVID // *Общая реаниматология*. 2020. Т. 16, № 6. С. 4–18. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-4-18>. Petrikov S.S., Evseev A.K., Levina O.A. Giperbaricheskaya oksigenaciya v terapii pacientov s COVID // *Obshchaya reanimatologiya*. 2020. Т. 16, No. 6. S. 4–18 [Petrikov S.S., Evseev A.K., Levina O.A. Hyperbaric oxygenation in the therapy of patients with COVID. *General reanimatology*, 2020, Vol. 16, No. 6, pp. 4–18 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-4-18>.
6. Henry B.M., Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of early reports // *Journal of Critical Care*. 2020. Vol. 58. P. 27–28. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2020.03.011>.
7. Geier M.R., Geier D.A. Respiratory conditions in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Important considerations regarding novel treatment strategies to reduce mortality // *Med. Hypotheses*. 2020. Vol. 140. 109760. P. 1–5. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109760.
8. Kjellberg A., Rodriguez K., Wallberg Lindholm P. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen for patients with COVID-19; rationale and protocol of the randomized controlled trial COVID-19-HBO2 // *UHMS Evidence Review for HBO2 Treatment of COVID-19 OWebinar Abstracts*. 2020. P. 2. file://Users/Downloads/ABSTRACTS_Covid-19_webinar_rev_6-17.pdf.
9. Paganini M., Perozzo B.G., F.A.G. The role of hyperbaric oxygen treatment for COVID-19: a review // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York: Springer, 2020. Vol. 1289. P. 27–35. doi: 10.1007/5584_2020_568.
10. Savilov P.N. On the possibility of using hyperbaric oxygenation in the treatment of SARS-CoV-2-infected patients // *Danish Scientific Journal*. 2020. Vol. 1, No. 36. P. 43–49.
11. Леонов А.Н. Гипероксия. Адаптация. Саногенез. Воронеж: ВГМА, 2006. 190 с. Leonov A.N. Giperoksiya. Adaptaciya. Sanogenez. Voronezh: VGMA, 2006. 190 s. [Leonov A.N. *Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis*. Voronezh, 2006, 190 p. (In Russ.)].
12. Zhong X., Tao X., Tang Y., Chen R. The outcomes of hyperbaric oxygen therapy to retrieve hypoxemia of severe novel coronavirus pneumonia: a first case report // *Zhonghua Hanghai Yixue yu Gaoqiya Yixue Zazhi*. 2020. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2020.0001>.
13. Jain K.K. *Textbook of Hyperbaric Medicine Cham*. Springer, 2016. 640 p. ISBN 978-3-319-47138-9.
14. Savilov P.N. Hyperbaric oxygen is a natural universal adaptogen // *Danish Scientific Journal*. 2020. Vol. 38, No. 1. P. 40–47.
15. Гринцова А.А., Ладария Е.Г., Боева И.А. Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии пациентов с профессиональным ХОЗЛ // *Университетская клиника (Донецк)*. 2015. Т. 11, № 2. С. 52–54. Grincova A.A., Ladariya E.G., Boeva I.A. Primenenie giperbaricheskoy oksigenacii v kompleksnoj terapii pacientov s professional'nyim HOZL // *Universitetskaya klinika (Doneck)*. 2015. Т. 11, № 2. S. 52–54 [Grincova A.A., Ladaria E.G., Baeva I.A. Application of hyperbaric oxygenation in complex therapy of patients with occupational COPD. *University Clinic (Donetsk)*, 2015, Vol. 11, No. 2, pp. 52–54 (In Russ.)].
16. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Предварительный анализ аутопсийных исследований // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 2. С. 60–75. Zabolzaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovskij N.N. Patologicheskaya anatomiya lyogkih pri novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Predvaritel'nyj analiz autopsijnyh issledovanij // *Klinicheskaya praktika*. 2020. Т. 11, № 2. S. 60–75 [Zabolzaev F.G., Kravchenko E. V., Gallyamova A. R., Letunovsky6N.N. Pathological anatomy of the lungs in a new coronavirus infection (COVID-19). Preliminary analysis of autopsy studies. *Clinical practice*, 2020, Vol. 11, No. 2, pp. 60–75 (In Russ.)].
17. Hyperbaric Versus Normobaric Oxygen Therapy for COVID-19 Patient. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04500626100> Available.
18. Hyperbaric Oxygen as an Adjuvant Treatment for Patients with COVID-19 Severe Hypoxemia. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04477954>.
19. Kjellberg A., Douglas J., Pavlik M.T. et al. A randomized, controlled, open, multicenter clinical trial to study the safety and efficacy of hyperbaric oxygen to prevent admission to the intensive care unit, morbidity, and mortality in adult patients with COVID-19 // *BMJ*. 2020. Vol. 11, No. 7. P. 1–9. e046738. doi: 10.1136/BMJ open-2020-046738.
20. Savilov P. Forms of Adaptation to Hyperoxia // *Norwegian Journal of development of the international Science*. 2021. Vol. 55, No. 1. P. 26–32. doi: 10.24412/3453-9875-2021-55-1-26-32.

21. Левина О.А., Евсеев А.К., Шабанов А.К. Безопасность гипербарической оксигенации при лечении COVID-19 // *Журнал им. Н.В.Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020. Т. 9, № 3. С. 14–19. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-314-320>. Levina O.A., Evseev A.K., Shabanov A.K. Bezopasnost' giperbaricheskoy oksigenacii pri lechenii COVID-19 // *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'»*. 2020. Tom 9, № 3. S. 14–19 [Levina O.A., Evseev A.K., Shabanov A.K. Safety of hyperbaric oxygenation in the treatment of COVID-19. *N. V. Sklifosovsky Journal «Emergency medical care»*, 2020, Vol. 9, No. 3, pp. 14–19 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-314-320>.
22. Ефремова О.Ю., Зайцев А.А., Золотухин О.В., Костина Н.Э. Опыт применения гипербарической оксигенации у кислородзависимых пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции // *Сборник трудов XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания с международным участием* / под ред. А. Г. Чучалина. М., 2020. С. 113. Efremova O.Yu., Zajcev A.A., Zolotukhin O.V., Kostina N.E. Opyt primeneniya giperbaricheskoy oksigenacii u kislorodzavisimyh pacientov s tyazhelymi formami koronavirusnoj infekcii // *Sbornik trudov XXX Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhaniya s mezhdunarodnym uchastiem* / pod redakciej A.G. Chuchalina. M., 2020. S. 113 [Efremova O.Yu., Zaitsev A.A., Zolotukhin O.V., Kostina N.E. The experience of using hyperbaric oxygenation in oxygen-dependent patients with severe forms of coronavirus infection. *Proceedings of the XXX National Congress on Respiratory Diseases with international participation* / edited by A.G. Chuchalin. Moscow, 2020, p. 113 (In Russ.)].
23. Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Шейанов М.В. Опыт применения гипербарической оксигенотерапии с использованием портативных барокамер для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Биомедицина*. 2020. Т. 16, № 2. С. 39–46. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-39-46>. Samojlov A.S., Udalov Yu.D., Sheyanov M.V. Opyt primeneniya giperbaricheskoy oksigenoterapii s ispol'zovaniem portativnyh barokamer dlya lecheniya pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 // *Biomedicina*. 2020. T. 16, № 2. S. 39–46 [Samoilov A.S., Udalov Yu.D., Sheyanov M.V. Experience of hyperbaric oxygen therapy using portable pressure chambers for the treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Biomedicine*, 2020, Vol. 16, No. 2, pp. 39–46 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-39-46>.
24. Guo D., Pan S.S., Wang M.M., Guo Y. Hyperbaric oxygen therapy may be effective to improve hypoxemia in patients with severe COVID-2019 pneumonia: two case reports // *Undersea hyperbaric medicine*. 2020. Vol. 47, No. 2. P. 181–187. PMID: 32574433.
25. Gorenstein S.A., Castellano M.L., Slone E.S. Hyperbaric oxygen therapy for COVID-19 patients with respiratory distress: treated cases versus propensity-matched controls // *Undersea hyperbaric medicine*. 2020. Vol. 47, No. 3. P. 405–413.
26. Safety and Efficacy of Hyperbaric Oxygen for ARDS in Patients with COVID19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327505> [Accessed Jul 15, 2020].
27. Hyperbaric Oxygen Therapy Effect in COVID19 RCT (HBOTCOVID19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358926> [Accessed Jul 15, 2020].
28. Трясучев А.В., Нестеров Ю.В. Влияние гипероксического воздействия и гипоксии на стабильность альвеолярной поверхности легких разновозрастных крыс // *Материалы III Международной заочной конференции «Человек и животные»*. Астрахань, 2014. С. 98–99. [Tryasuchyov A.V., Nesterov Yu.V. Vliyanie giperoksidicheskogo vozdejstviya i gipoksii na stabil'nost' al'veolyarnoj poverhnosti lyogkih raznovozrastnyh krysov // *Materialy III Mezhdunarodnoj zaочноj konferencii «Chelovek i zhivotnye»*. Astrakhan', 2014. S. 98–99 [Tryasuchev A.V., Nesterov Yu.V. The influence of hyperoxic exposure and hypoxia on the stability of the alveolar surface of the lungs of rats of different ages. *Materials of the III International Correspondence Conference «Man and animals»*. Astrakhan, 2014, pp. 98–99 (In Russ.)].
29. Кошелев П.И., Глухов А., Соколов Д.А. Патоморфологическая характеристика легких при абсцедирующей пневмонии и воздействии гипербарической оксигенации // *Журнал анатомии и гистологии*. 2017. Т. 6, № 1. С. 43–50. doi: 10/18499/2225-7375-2017-6-1-43-50. Koshelev P.I., Gluhov A., Sokolov D.A. Patomorfologicheskaya harakteristika lyogkih pri abscediruyushchej pnevmonii i vozdeystvii giperbaricheskoy oksigenacii // *Zhurnal anatomii i gistologii*. 2017. T. 6, № 1. S. 43–50 [Koshelev P.I., Glukhov A., Sokolov D.A. Pathomorphological characteristics of the lungs in abscessing pneumonia and the effects of hyperbaric oxygenation. *Journal of Anatomy and Histology*, 2017, Vol. 6, No. 1, pp. 43–50 (In Russ.)]. doi: 10/18499/2225-7375-2017-6-1-43-50.
30. Яковлев Н.В., Савилов П.Н. Влияние гипероксической нагрузки на содержание малонового диальдегида в легочной ткани здорового организма // «*Фізіологія, валеологія, медицина: сучасний стан та перспективи розвитку*»: Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції (06 квітня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ, 2021. С. 181–183. Yakovlev N.V., Savilov P.N. Vliyanie giperoksidicheskoy nagruzki na sodержanie malonovogo dial'degida v lyogochnoj tkani zdorovogo organizma // «*Fiziologiya, valeologiya, medicina: suchasnij stan ta perspektivi rozvitku*»: Tezi dopovidej Vseukraїns'koї naukovo-praktichnoї internet-konferencії (06 kvitnya 2021 r.). Harkiv: Izd-vo NFaU, 2021. S. 181–183.

2021. S. 181–183 [Yakovlev N.V., Savilov P.N. Influence of hyperoxic load on the content of Malondialdehyde in the lung tissue of a healthy organism. «*Physiology, valeology, medicine: current state and prospects of development*»: abstracts of reports All-Ukrainian Scientific and practical Internet Conference (April 06, 2021). Kharkiv: Publishing house Nfau, 2021, pp. 181–183 (In Russ.)].
31. *Handbook of Hyperbaric Medicine* / ed. by D. Mathieu. Springer (Netherlands), 2006. 816 p.
32. Сокуренько С.И., Петрова Е.А. Гипербарическая оксигенотерапия как метод иммунокоррекции при хронических обструктивных заболеваниях легких // *Бюллетень гипербарической биологии и медицины*. 1999. Т. 7, № 1–4. С. 99–101. Sokurenko S.I., Petrova E.A. Giperbaricheskaya oksigenoterapiya kak metod immunokorrekcii pri hronicheskikh obstruktivnykh zabolevaniyah lyogkih // *Byulleten' giperbaricheskoy biologii i mediciny*. 1999. Т. 7, № 1–4. С. 99–101 [Sokurenko S.I., Petrova E.A. Hyperbaric oxygen therapy as a method of immune correction in chronic obstructive pulmonary diseases. *Bulletin of hyperbaric biology and medicine*, 1999, Vol. 7, No. 1–4, pp. 99–101 (In Russ.)].
33. Полунина Г.И., Полунин В.И. Влияние ГБО на состояние больных туберкулезом пожилого возраста // *Бюллетень гипербарической биологии и медицины*. 1999. Т. 7, № 1–4. С. 101–102. Polunina G.I., Polunin V.I. Vliyanie GBO na sostoyanie bol'nykh tuberkulyozom pozhilogo vozrasta // *Byulleten' giperbaricheskoy biologii i mediciny*. 1999. Т. 7, № 1–4. С. 101–102 [Polunina G.I., Polunin V.I. The influence of HBO on the condition of elderly tuberculosis patients. *Bulletin of hyperbaric biology and medicine*, 1999, Vol. 7, No. 1–4, pp. 101–102 (In Russ.)].
34. Гриппи М.А. *Патофизиология легких* / пер. с англ. Ю. М. Шапкайца под ред. Ю. В. Наточина. 2-е изд., испр. М.; СПб.: БИНОМ, Nevский Диалект, 1999. 344 с. Grippi M.A. *Patofiziologiya legkih* / perevod s anglijskogo Yu. M. Shapkaicja pod redakciej Yu. V. Natochina. 2-e izd., ispr. Moskva; Sankt-Peterburg: BINOM, Nevskij Dialekt, 1999. 344 s. [Grippi M.A. *Pathophysiology of the lungs* / translated from English by Yu.M. Shapkaits edited by Yu. V. Natochin. 2nd ed., ispr. Moscow; St. Petersburg: BINOM, Nevsky Dialect, 1999. 344 p. (In Russ.)]
35. Александрова Н.П., Исаев Г.Г., Голубева Е.В. Механизмы утомления дыхательных мышц при затрудненном дыхании // *Тезисы докладов XVII съезда физиологов России*. Ростов-на-Дону: БИОС РГУ, 1998. С. 128. Aleksandrova N.P., Isaev G.G., Golubeva E.V. Mekhanizmy utomleniya dyhatel'nykh myshc pri zatrudnyonnom dyhanii // *Tezisy dokladov XVII s'ezda fiziologov Rossii*. Rostov-na-Donu: BIOS RGU, 1998. S. 128. [Alexandrova N.P., Isaev G.G., Golubeva E.V. Mechanisms of fatigue of respiratory muscles with difficulty breathing. *Abstracts of reports of the XVII Congress of Physiologists of Russia*. Rostov-on-Don: BIOS RSU, 1998, p. 128 (In Russ.)].
36. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции // *Успехи физиологических наук*. 2020. Т. 51, № 6. С. 51–63. doi: 10.31857/S030-117982-0040037. Kuznik B.I., Havinson V.H., Lin'kova N.S. COVID-19: vliyanie na immunitet, sistemu gemostaza i vozmozhnye puti korrekcii // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2020. Т. 51, № 6. С. 51–63 [Kuznik B.I., Havinson V.H., Linkova N.S. COVID-19: effect on immunity, hemostasis system and possible ways of correction. *Successes of physiological sciences*, 2020, Vol. 51, No. 6, pp. 51–63 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S030-117982-0040037.
37. De la Rica R. Borges M., Gonzalez-Freire M. COVID-19: in the Eye of the Cytokine Storm // *Frontiers in Immunology*. 2020. No. 11. P. 558–598. doi: 10.3389/fimmu.2020. 558898.
38. Rizzo P., Vieceli Dalla Sega F., Fortini F., Marracino L., C. Rapezzi, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we 'Notch' the inflammatory storm? // *Basic Research in Cardiology*. 2020. Vol. 115, No. 3. P. 31–40. doi: 10.1007/s00395-020-0791-5.
39. Muralidharan V., Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy and liver transplantation // *HPB (Oxford)*. 2007. Vol. 9, No. 3. P. 174–182. doi: 10.1080/13651820601175926.
40. Benkő R., Miklós Z., Ágoston V.A. Hyperbaric oxygen therapy dampens inflammatory cytokine production and does not worsen the cardiac function and oxidative state of diabetic rats // *Antioxidants (Basel)*. 2019. Vol. 8, No. 12. P. 607. PMID: 31801203. <https://doi.org/10.3390/antiox8120607>.
41. Rossignol D.A., Rossignol L.W., James S.J. Melnyk S., Mumper E. The effects of hyperbaric oxygen therapy on oxidative stress, inflammation, and symptoms in children with autism: an open-label pilot study // *BMC Pediatr*. 2007. Vol. 7, No. 36. P. 1–13. PMID: 18005455. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-7-36>.
42. Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G. et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure // *Cell Host Microbe*. 2020. Vol. 27, No. 6. P. 992–1000. e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009. PMID: 32320677.
43. Голубев А.М., Мороз В.В., Мещеряков Г.Н., Лысенко Д.В. Патогенез и морфология острого повреждения легких // *Общая реаниматология*. 2005. Т. 1, № 5. С. 5–12. Golubev A.M., Moroz V.V., Meshcheryakov G.N., Lysenko D.V. Patogenez i morfologiya ostrogo povrezhdeniya lyogkih // *Obshchaya reanimatologiya*. 2005. Т. 1, № 5. С. 5–12 [Gol-

- ubev A.M., Moroz V.V., Meshcheryakov G.N., Lysenko D.V. Pathogenesis, and morphology of acute lung injury. *General resuscitation*, 2005, Vol. 1, No. 5, pp. 5–12 (In Russ.).
44. Крюков В.М., Шамраев В.И. Функциональные особенности натриевого насоса и сопряженных реакций при ишемии головного мозга в условиях гипербарической оксигенации // *Механизмы гипербарической оксигенации* / ред. А. Н. Леонов. Воронеж: Коммуна, 1986. С. 37–43. Kryukov V.M., Shamraev V.I. Funkcional'nye osobennosti natrievogo nasosa i sopryazhyonnyh reakcij pri ishemii golovnogo mozga v usloviyah giperbaricheskoy oksigenacii // *Mekhanizmy giperbaricheskoy oksigenacii* / red. A. N. Leonov. Voronezh: Kommuna, 1986. S. 37–43 [Kryukov V.M., Shamraev V.I. Functional features of the sodium pump and associated reactions in cerebral ischemia under conditions of hyperbaric oxygenation. *Mechanisms of hyperbaric oxygenation* / ed. by A. N. Leonov. Voronezh: Publishing house Commune, 1986, pp. 37–43 (In Russ.)].
45. Савилов П.Н. Генетические механизмы гипероксического саногенеза // *Бюллетень гипербарической биологии и медицины*. 2007. Т. 15, № 1–4. С. 3–56. Savilov P.N. Geneticheskie mekhanizmy giperoksicheskogo sanogeneza // *Byulleten' giperbaricheskoy biologii i mediciny*. 2007. T. 15, № 1–4. S. 3–56 [Savilov P.N. Genetic mechanisms of hyperoxic sanogenesis. *Bulletin of hyperbaric biology and medicine*, 2007, Vol. 15, No. 1–4, pp. 3–56 (In Russ.)].
46. Пальцев М.А., Иванов А.А. *Межклеточные взаимодействия*. М.: Медицина, 1995. 224 с. Pal'tsev M.A., Ivanov A.A. *Mezhkletochnye vzaimodejstviya*. M.: Medicina, 1995. 224 s. [Paltsev M.A., Ivanov A.A. *Intercellular interactions*. Moscow: Publishing house Medicine, 1995, 224 p. (In Russ.)].
47. Savilov P. Hyperoxic sanogenesis of lung Gas exchange function in SARS-Co-2-associated pneumonia // *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021. Vol. 65, No. 1. P. 29–40. doi: 10.24412/3453-9875-2021-65-1-29-40.
48. Zaugg H. Thromboplastic activity of human arterial walls and its interactions with the plasmatic coagulation system // *J. Clin. Chem. and Clin. Biochem.* 1980. Vol. 18. P. 545–549.
49. Johnson U.L.H., Lyberg T., Galdel K.S., Prydz H. Platelets stimulate thromboplastin synthesis in human endothelial cells // *Thromb. Haemost.* 1983. Vol. 49. P. 69–72.
50. Lyberg T. Intracellular signal mechanisms in the induction of thromboplastin synthesis // *Hemostasis*. 1984. Vol. 14. P. 393–399.
51. Tore G., Rolf S. Plasma fibronectin contributes to fibronectin in Tissues // *Acta Chir. Scand.* 1985. Vol. 151. P. 143–149.
52. Whatley R.E., Zimmerman G.A., Meityre T.M. et al. Production platelet-activating factor by endothelial cells // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1987. Vol. 13. P. 445–453.
53. Петрищев Н.Н. *Тромборезистентность сосудов*. СПб.: АНТ-М, 1994. 130 с. Petrishchev N.N. *Tromboresistentnost' sosudov*. SPb.: ANT-M, 1994. 130 s. [Petrishchev N.N. *Thromboresistance of vessels*. St. Petersburg: Publishing house ANT-M, 1994, 130 p. (In Russ.)].
54. Groot P.G., Sixma J.J. Role of von Willebrand factor in the vessel wall // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1987. Vol. 13, No. 4. P. 416–424.

Сведения об авторе:

Савилов Павел Николаевич — врач анестезиолог-реаниматолог Тамбовского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Тамбовская центральная районная больница»; 392624, Тамбовская область, Тамбовский р-н, с. Покрово-Пригородное, Полевая ул., д. 4; e-mail: p_savilov@mail.ru; ORCID 0000-0003-0506-8939; SPIN-код 2394-0924.