

## **МЕДИКО-ФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ОКСИДОМ АЗОТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ**

*Д.Г. Папитан, Д.А. Рогаткин, В.М. Свистушкин, Е.А. Шевчик,  
А.В. Ратова, Г.А. Голубовский*

*Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского, Москва*

Рассматриваются вопросы влияния экзогенного оксида азота (NO) на систему микроциркуляции крови при лечении заболеваний ЛОР-органов путем воздействия на ткани человеческого организма потока низкотемпературной газовой смеси с высокой концентрацией молекул NO. В эксперименте показано стимулирующее действие NO на микроциркуляцию крови в барабанной перепонке при обдуве кожи заушной области, а также в слизистой оболочке полости носа при непосредственном обдуве носовой полости. Проведено теоретическое моделирование процесса диффузии молекул NO через кожу и слизистую оболочку. Подтверждено, что NO может диффундировать через слизистую оболочку полости носа, достигая микроциркуляторного русла. Однако механизм черезкожного действия NO на микроциркуляцию крови в барабанной перепонке при обдуве кожи заушной области остается пока непонятным.

*Ключевые слова: микроциркуляция, оксид азота, барабанная перепонка, слизистая оболочка полости носа, диффузия, лазерная доплеровская флоуметрия, численное моделирование, диффузионное уравнение*

### **Введение**

Оксид азота (NO) является простейшим химическим соединением, непрерывно продуцирующимся в клетках организма человека и выполняющим роль универсального регулятора-мессенджера [1]. В качестве такового NO участвует в регуляции сосудистого тонуса, передаче нервного импульса, адаптации при иммунных нарушениях, инфекции, воспалении, опухолевом росте. Данное соединение также играет важную роль в течении раневого процесса. Ранее было отмечено, что при снижении выработки эндогенного NO, снижается синтез коллагена в ране, уменьшается прочность рубца, нарушаются процессы реэпителизации [2]. NO способен усиливать секрецию активированными макрофагами цитокинов, усиливающих рост фибробластов, продукцию факторов ангиогенеза, хемокинов, а так же индуцирует фагоцитоз бактерий и некро-

тического детрита нейтрофилами и макрофагами. Благодаря вышеперечисленным свойствам, оксид азота оказывает опосредованное благоприятное действие на раневой и воспалительный процесс. Одним из преимуществ NO-терапии в отличие от большинства других физических и медикаментозных лечебных факторов является воздействие полифункционального NO на все фазы единого воспалительно-регенераторного процесса [3]. Другим достоинством NO-терапии является возможность локального воздействия на патологический очаг.

В ходе исследований, посвященных влиянию экзогенного NO на раневое заживление, был обнаружен выраженный биостимулирующий эффект газообразного монооксида азота. Он проявлялся в ускорении заживления ран и трофических язв. Развитие этого направления в нашей стране привело к созданию аппарата "ПЛАЗОН" [3]. Лечение с помощью аппарата

“ПЛАЗОН” осуществляется путем воздействия на ткани человеческого организма потока низкотемпературной газовой смеси с высокой концентрацией молекул NO, образованной за счет охлаждения воздушной плазмы.

Одним из свойств экзогенного NO, по данным литературы, является нормализация микроциркуляции в зоне воздействия за счет вазодилатации. Считается, что NO также оказывает антиагрегантное и антикоагулянтное воздействие, стимулирует неогенез. Все это приводит к улучшению микроциркуляции и оказывает благоприятное влияние на раневое заживление [3]. Однако большинство таких заключений было сделано авторами на основе клинических наблюдений за пациентами без прямых измерений параметров микроциркуляции в зоне воздействия во время процедуры обдува.

Целью нашего исследования явилась экспериментальная объективизация методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) реакции системы микроциркуляции крови на действие экзогенного NO при лечении заболеваний ЛОР-органов и теоретические оценки диффузии NO в ткани ЛОР-органов за время процедуры для физической интерпретации наблюдаемых результатов. В нашей работе мы применили метод ЛДФ, поскольку он обладает высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле и имеет неоспоримое преимущество перед другими методиками исследования микроциркуляции – возможность оценивать состояние функционирования механизмов управления кровотоком [4].

## Материал и методы

Нами рассматривалось применение экзогенного NO после тимпаноластики для стимуляции репаративных процессов, а также исследование возможности применения NO в комплексной терапии полипозного риносинусита.

В настоящее время наиболее эффективным является хирургическое лечение данных заболеваний. Однако далеко не всегда результаты хирургического вмешательства остаются удовлетворительными, а иногда сопровождаются осложнениями, что ведет к снижению результата и развитию рецидивов заболевания. Существуют различные способы повышения эффективности хирургического вмешательства, один из которых – стимуляция репаративных процессов в после-

операционном периоде. В нашем случае с этой целью был применен газообразный NO.

Объектами исследования в нашей работе явились барабанная перепонка и носовая раковина. В работах других авторов ранее было показано, что NO, видимо, может проникать в сосудистое русло не только через раневую поверхность, но и через неповрежденные кожу и слизистые оболочки органов [5, 6]. На основе этих данных нами было высказано предположение о возможности проведения NO-терапии с первых суток послеоперационного периода на слизистую оболочку полости носа в случае риносинусита и на кожу заушной области в случае тимпаноластики. Поскольку в литературе отсутствуют данные по возможности и эффективности такой NO-терапии, а также по необходимым дозировкам воздействия NO в этих ситуациях, первой задачей нашего исследования была объективная оценка с помощью метода ЛДФ уровня изменений микроциркуляции крови в барабанной перепонке при воздействии на заушную область NO-содержащего газового потока. Второй задачей нашего исследования стала, соответственно, объективная оценка изменений уровня микроциркуляции крови в носовой раковине при воздействии NO-содержащего газового потока на ее слизистую оболочку. Для оценки плацебо-составляющей воздействия мы решили провести дополнительное исследование и обдувать обследуемые области воздушным потоком с аналогичными параметрами, но не содержащим молекулы NO.

В исследовании были включены здоровые добровольцы обоего пола. Возраст испытуемых составил от 20 до 60 лет. Диагностика проводилась без анестезии. Испытуемые были распределены на 4 группы. Первую группу составили 25 человек, которым производился обдув газовым потоком, содержащим NO, на заушную область. Вторую группу составили 25 человек, которым производился обдув воздухом на заушную область. В третью группу вошли 25 человек, которым обдували слизистую оболочку полости носа оксидом азота. И в четвертую группу вошли 27 человек, которым обдували слизистую воздухом. Всего в исследовании было задействовано 102 человека. В качестве средства, генерирующего NO-содержащий газовый поток, использовался аппарат “ПЛАЗОН”. Микроциркуляция измерялась при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока “ЛАКК-02” (“ЛАЗМА”, Россия) в инфракрасной области спектра ( $\lambda=890$  нм).

В исследовании микроциркуляции крови в полости носа световодный зонд устанавли-

вался перпендикулярно поверхности слизистой оболочки в контакте, но без давления, для устранения воздействия на сосуды и для избежания неприятных ощущений у испытуемого (рис. 1). Точкой измерения являлась медиальная поверхность переднего отдела нижней носовой раковины. В исследовании барабанной перепонки зонд устанавливали перпендикулярно поверхности барабанной перепонки в ее задних квадрантах.

Измеряли уровень микроциркуляции до воздействия NO-содержащего газового потока, а также во время и после воздействия. Первые 2 минуты записывали исходный уровень микроциркуляции, далее производили обдув исследуемой области NO-содержащим газовым потоком, и после этого ещё 2 минуты записывали последующую реакцию организма на воздействие NO. Обдув слизистой полости носа длился 2 минуты, а обдув заушной области – 3 минуты. Световод при этом был постоянно установлен в одной и той же анатомо-топографической точке и не перемещался. Содержание NO в газовом потоке составило 2500 ppm. Методика обдува воздухом была аналогичная.

### Результаты экспериментальных исследований

При обдуве носовой полости и барабанной перепонки NO-содержащим газовым потоком у 30 испытуемых из 50 наблюдалась явная стимуляция микроциркуляции, у 8 наблюдалась слегка заметная стимуляция и у 12 человек она отсутствовала. На рис. 2 показан пример явной стимуляции микроциркуляции для одного из испытуемых. Вертикальными пунктирными линиями показаны начальный и конечный моменты обдува.

На рис. 3 показан пример ЛДФ-граммы, записанной при обдуве носовой полости воздушным потоком. Как видно из рисунков, при обдуве обследуемой области NO-содержащим газовым потоком часто наблюдается явное увеличение уровня микроциркуляции, при воздействии же воздухом такого увеличения не наблюдается. Далее в программе записи и обработки показателя микроциркуляции были рассчитаны средние арифметические значения показателя перфузии на начальном фрагменте ЛДФ-граммы длительностью 2 минуты (до обдува) – исходный уровень микроциркуляции – и на конечном фрагменте длительностью также



Рис. 1. Расположение световодного зонда в измерении микроциркуляции носовой раковины

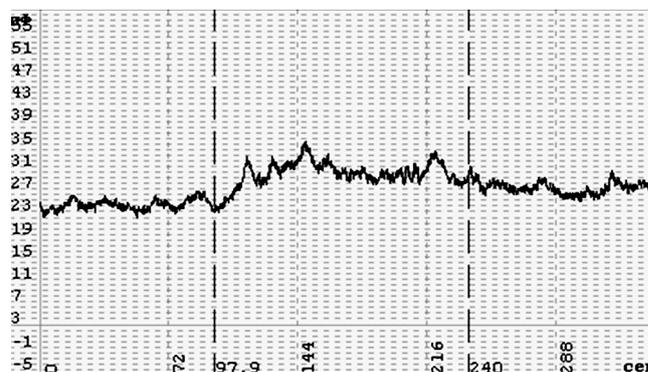


Рис. 2. ЛДФ-грамма, записанная при воздействии NO-содержащего газового потока на носовую полость. По вертикальной оси отложен уровень микроциркуляции, выраженный в перфузионных единицах (пф. ед.); по горизонтальной – время

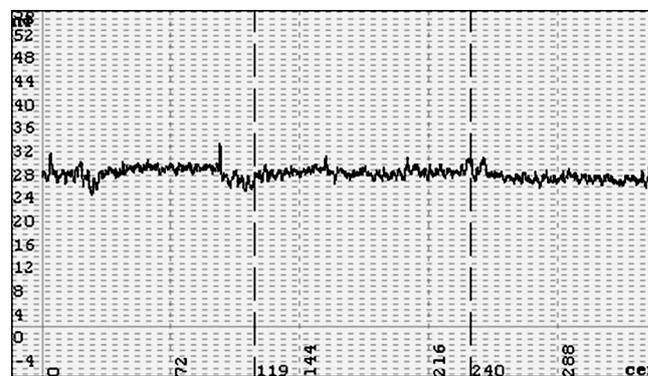


Рис. 3. ЛДФ-грамма, записанная при воздействии воздушного потока на носовую полость

Таблица 1

Результаты измерений уровня микроциркуляции до и после воздействия NO/воздухом и значения критериев значимости различий в группах

Показатели	1-ая группа (обдув NO на заушную область, n=25)	2-ая группа (обдув воздухом на заушную область, n=25)	3-я группа (обдув NO слизистой полости носа, n=25)	4-ая группа (обдув слизистой полости носа воздухом, n=27)
Исходный уровень микроциркуляции, пф. ед.	18,35±8,05	17,34±8,87	23,39±7,56	22,39±3,85
Уровень микроциркуляции после воздействия NO/воздуха, пф. ед.	23,24±10,11	17±9,47	28,11±9,82	22,87±3,94
t-критерий Стьюдента, в скобках указан уровень значимости	3,99 (достоверно при $p < 0,001$ )	0,52 (не достоверно)	3,94 (достоверно при $p < 0,001$ )	1,31 (не достоверно)
Критерий Уилкоксона	41 (достоверно при $p < 0,005$ )	147,5 (не достоверно)	45 (достоверно при $p < 0,005$ )	128,5 (не достоверно)

2 минуты (после обдува). Полученные значения были усреднены по всем испытуемым в каждой группе и сведены в табл. 1.

Достоверность различий между значениями уровня микроциркуляции до и после воздействия NO/воздухом была оценена при помощи критериев Стьюдента и Уилкоксона. Как видно из табл. 1, проверка по данным критериям дала положительные результаты в группах, где обдув осуществлялся NO (1-я и 3-я группы). В группах же, где обдув осуществлялся воздухом (2-я и 4-я), различий между уровнем микроциркуляции до и после обдува нет. Это говорит о том, что действующим фактором в данном случае является именно оксид азота, и что, возможно, действие NO на микроциркуляцию основано на диффузии молекул NO через кожу и слизистую оболочку и их прямом воздействии на эндотелий сосудов микроциркуляторного русла, что и приводит к быстрой вазодилатации и увеличению кровотока.

## Методы и результаты теоретического моделирования

Для теоретического обоснования выказанного по результатам эксперимента предположения о диффузии NO мы провели теоретическое моделирование процесса диффузии молекул NO через кожу и слизистую оболочку полости носа. Такое моделирование позволяет в

общем случае оценить зависимость концентрации молекул NO от координат и времени внутри клеточной биоткани и сравнить их с результатами эксперимента. Нами для оценочных расчетов рассматривался простейший одномерный случай, где концентрация NO меняется вдоль одной оси  $x$ , направленной вглубь ткани к сосудистому руслу.

### А) Диффузия через кожу

При диффузии через кожу рассматривался обдув потоком NO рогового слоя кожи заушной области (рис. 4).

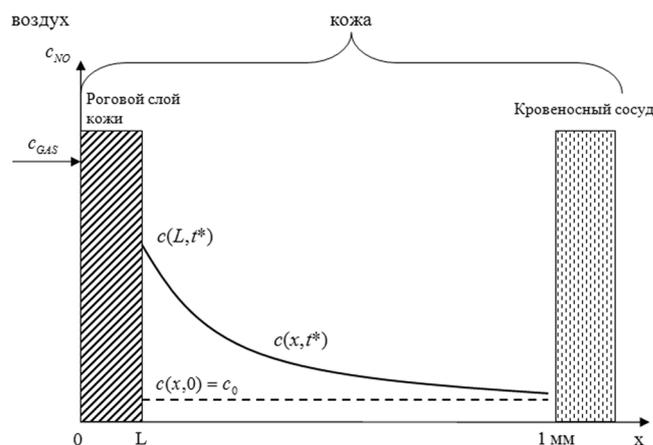


Рис. 4. Схематическое изображение процесса диффузии оксида азота через кожу

Принятые обозначения понятны из рисунка:  $c_{GAS}=0,09$  моль/м<sup>3</sup> – концентрация NO в газовом потоке, создаваемом аппаратом “Плазон”,  $c(x,t)$  – зависимость концентрации NO от координаты и времени; на рис. 4 условно показана зависимость  $c(x,t^*)$  для определенного момента времени  $t^*$ , не равного нулю.  $L \approx 30$  мкм – толщина рогового слоя кожи,  $c(L,t^*)$  – концентрация оксида азота, прошедшего роговой слой,  $c_0=10^{-5}$  моль/м<sup>3</sup> – фоновый уровень NO в ткани [7].

Согласно [8] диффузия оксида азота через “барьер” толщиной  $L$  из одной среды в другую описывается уравнением:

$$\frac{d}{dt}c(L,t) = \frac{P}{L} \cdot (c_{GAS} - c(L,t)), \quad (1)$$

где  $P$  – проницаемость рогового слоя кожи,  $P=4,2 \cdot 10^{-4}$  м/с [9].

Начальное условие уравнения (1) следующее:

$$c(L,0) = c_0.$$

Решение уравнения (1):

$$c(L,t) = c_0 \cdot e^{-\frac{Pt}{L}} + c_{GAS} \cdot \left(1 - e^{-\frac{Pt}{L}}\right). \quad (2)$$

Однако, очевидно, что не весь оксид азота из газового потока перейдет в кожу при динамическом обдуве. Большая его часть отразится от поверхности кожи, и только небольшое количество молекул успеет за время столкновения проникнуть в роговой слой кожи. С учетом этого уравнение (2) может быть записано в виде:

$$c(L,t) = c_0 \cdot e^{-\frac{Pt}{L}} + \rho \cdot c_{GAS} \cdot \left(1 - e^{-\frac{Pt}{L}}\right), \quad (3)$$

где  $\rho \ll 1$  – коэффициент, показывающий какая часть молекул NO из потока продиффундирует в роговой слой кожи.

Для описания процесса дальнейшей диффузии NO в коже мы использовали следующее стандартное дифференциальное уравнение диффузии с потерями на объемные реакции [10]:

$$\frac{d}{dt}c(x,t) = D \cdot \frac{d^2}{dx^2}c(x,t) - k \cdot c(x,t), \quad (4)$$

где  $D$  – коэффициент диффузии,  $k$  – коэффициент реакции оксида азота с возможными субстратами по пути его движения, в частности с супероксид-ионом  $O_2^-$  в результате которого образуется пероксинитрит. По данным [11]  $k$  приблизительно равен  $0,1 \text{ с}^{-1}$ .

Коэффициент диффузии по разным источникам имеет разное значение. Согласно

работе [12] он равен  $5,1 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$ , согласно [13] он равен  $3,3 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$ . В своих расчетах мы использовали значение  $2,6 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$  по данным работы [9].

Начальное условие уравнения (4), очевидно, следующее:

$$c(x,0) = c_0. \quad (5)$$

Граничные условия для (4) для правой границы среды проще всего определяются условиями для полубесконечного слоя:

$$c(\infty,t) = c_0. \quad (6)$$

Пренебрегая толщиной рогового слоя кожи по сравнению с рассматриваемой общей толщиной кожи до глубины залегания сосудов (см. ниже), граничное условие на внешней границе следует взять из уравнения (3):

$$c(0,t) = \rho \cdot c_{GAS} + (c_0 - \rho \cdot c_{GAS}) \cdot e^{-\frac{Pt}{L}}.$$

С учетом (5) и (6) решение уравнения (4) будет следующее [10]:

$$c(x,t) = c_0 + \left(\frac{x}{2\sqrt{\pi D}}\right) \times \int_0^t \exp\left[\frac{-x^2}{4D \cdot (t-\tau)}\right] \cdot \exp[k \cdot (t-\tau)] \times \times \frac{\rho \cdot c_{GAS} + (c_0 - \rho \cdot c_{GAS}) \cdot e^{-\frac{P\tau}{L}}}{(t-\tau)^{\frac{3}{2}}} d\tau. \quad (7)$$

В уравнении (7) нам неизвестны параметры  $\rho$  и  $x$  (глубина залегания сосудов). Для оценочных расчетов было принято значение  $x=1$  мм (средняя глубина залегания кровеносных сосудов в коже) и для него в программе Mathcad было построено семейство графиков  $c(t)$  при разных значениях коэффициента  $\rho$  ( $\rho=0,01; 0,1; 0,3$ ). Данные графики представлены на рис. 5.

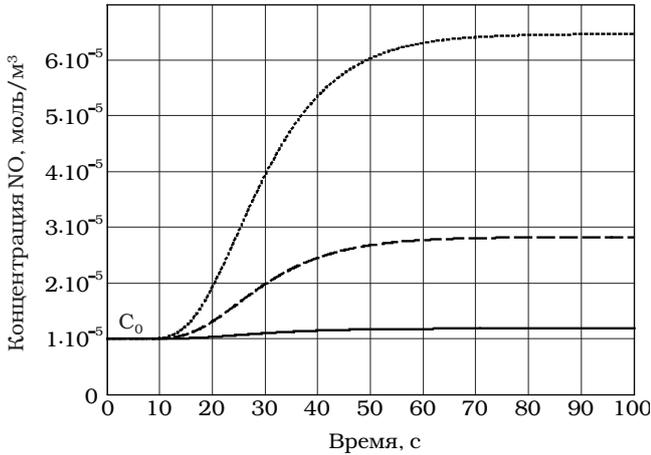
### **Б) Диффузия через слизистую оболочку полости носа**

При диффузии через слизистую оболочку полости носа рассматривалась аналогичная схема обдува потоком NO, но без рогового слоя кожи (рис. 6).

В слизистой оболочке нет рогового слоя ( $L \rightarrow 0$ ), поэтому граничное условие на левой границе можно упростить и записать в виде:

$$c(0,t) = \rho \cdot c_{GAS},$$

В этом случае решение уравнения диффузии принимает вид [10]:



**Рис. 5.** Зависимости концентраций NO от времени в коже на глубине 1 мм для разных значений  $\rho$ . Сплошной линией обозначен график  $c(t)$  при  $\rho=0,01$ , пунктирной при  $\rho=0,1$  и штриховой при  $\rho=0,3$

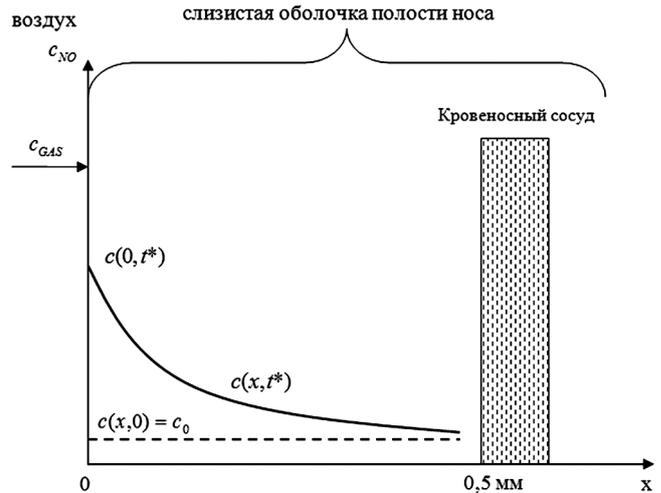
$$c(x,t) = c_0 + \left( \frac{x \cdot c_{GAS} \cdot \rho}{2\sqrt{\pi D}} \right) \times \int_0^t \exp\left[ \frac{-x^2}{4D \cdot (t-\tau)} \right] \cdot \frac{\exp[k \cdot (t-\tau)]}{(t-\tau)^{\frac{3}{2}}} d\tau.$$

Для численных оценок здесь было принято значение  $x=0,5$  мм, т.к. в слизистой оболочке кровеносные сосуды располагаются на меньшей глубине, чем в коже. Далее также было построено семейство графиков  $c(t)$  при  $\rho=0,01; 0,05; 0,1$  (рис. 7).

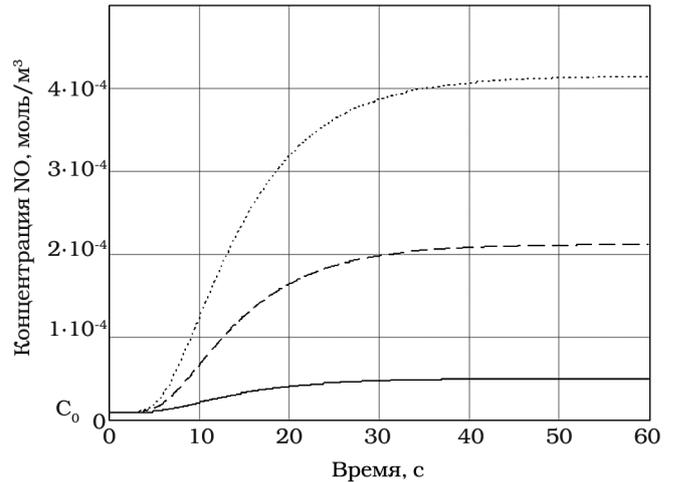
**Обсуждение полученных результатов**

Согласно литературным данным для выраженной стимуляции микроциркуляции необходимым условием является увеличение содержания NO в ткани в 5–10 раз по сравнению с фоновым значением концентрации  $c_0=10^{-5}$  ммоль/м³ [11].

В случае слизистой полости носа такое увеличение по данным теоретического моделирования за счет диффузии NO может достигаться при обдуве слизистой уже через 30 с при  $\rho=0,01$  (рис. 7), когда только 1 % NO проникнет из воздушного потока внутрь слизистой. Важно, что это характерное время (30 с) можно отметить и на нашем экспериментально полученном графике рис. 2. Таким образом, при обдуве полости носа чисто теоретически



**Рис. 6.** Схематичное изображение процесса диффузии NO через слизистую оболочку полости носа



**Рис. 7.** Зависимости концентраций NO от времени в слизистой оболочке на глубине 0,5 мм. Сплошной линией обозначен график  $c(t)$  при  $\rho=0,01$ , пунктирной при  $\rho=0,05$  и штриховой при  $\rho=0,1$

возможен механизм стимуляции микроциркуляции за счет прямой диффузии молекул NO через слизистую оболочку.

В случае же кожи аналогичное увеличение концентрации на глубине залегания сосудов в коже достигается только через минуту и лишь при  $\rho=0,3$  (рис. 5), что представляется практически не реальным (30 % потока NO проникает в роговой слой кожи и только 70 % отражается от нее). Кроме того, речь здесь идет о сосудах кожи, а не о барабанной перепонке. Т.е. прямое увеличение концентрации молекул NO в 5–10 раз в области микрососудистого русла

барабанной перепонки за счет прямой диффузии молекул NO через кожу заушной области во время сеанса NO-терапии практически исключено.

Поскольку результаты эксперимента показали достоверное усиление микроциркуляции крови и в барабанной перепонке, причем именно для NO, а не для воздуха, механизм стимуляции микроциркуляции в этом эксперименте, реализуемый через действие молекул NO, следует признать непонятным. Можно предположить, что при работе в комнате аппарата "ПЛАЗОН" испытуемый вдыхает воздух, пересыщенный молекулами NO (и образующимися молекулами NO<sub>2</sub>), и через газообмен в легких реализуется увеличение концентрации NO в сосудах барабанной перепонки. В этом случае усиление микроциркуляции, очевидно, должно быть системным и наблюдаться по всему организму. Для этого нужно в эксперименте вдохнуть и усвоить порядка  $8 \cdot 10^{-6}$  моль NO, что при продукции NO аппаратом "ПЛАЗОН" в  $2,7 \cdot 10^{-4}$  моль за 2 минуты обдува в использовавшемся режиме работы теоретически возможно.

Другой вариант – некий рефлекторный механизм, например, за счет физико-химического действия молекул NO на рецепторы кожи заушной области с последующим «прицельным» образованием уже эндогенного NO именно в системе микроциркуляции крови барабанной перепонки. Правда биофизика и биохимия такого процесса нам не известны. Но при этом интересно отметить, что ни тот, ни другой вариант не противоречат результатам работы [6]. В той работе авторы изучали внутриорганное увеличение концентрации NO при внешнем обдуве кожи брюха крысы и сделали вывод о прямой диффузии NO через неповрежденную кожу брюшины. Однако можно заметить, что какой бы из указанных нами двух вариантов не реализовывался, они оба ведут, в конечном счете, к увеличению концентрации NO в тканях и органах внутри животного, что легко можно принять за результат прямой диффузии газов через кожу, если не использовать теоретические оценочные расчеты. Одним словом, идентичный экспериментально зафиксированный результат может реализовываться через разные механизмы.

## Заключение

Таким образом, в ходе проведения исследований было экспериментально показано достоверное усиление микроциркуляции крови как в слизистой полости носа при непосредственном обдуве полости носа NO-содержащим газовым потоком, так и в барабанной перепонке при обдуве NO-содержащим газовым потоком кожи заушной области. Эксперимент «плацебо» с аналогичным обдувом воздухом подтвердил, что стимуляция микроциркуляции в данном случае происходит именно за счет действия молекул NO. Т.е. основная цель данной работы – объективно доказать возможность проведения NO-терапии, стимулирующей микроциркуляцию ЛОР-органов, – была достигнута.

Результаты же теоретического моделирования диффузии молекул NO в коже и в слизистой оболочке полости носа показали, что, если в слизистой оболочке диффузия молекул NO в нужном количестве и возможна в область микроциркуляторного русла в рамках условий эксперимента, то в случае кожи заушной области диффузия молекул NO не дает увеличение концентрации NO на глубине микрососудов кожи в нужном для запуска процесса вазодилатации количестве. Тем более не может быть такого увеличения концентрации NO в барабанной перепонке. Т.е. механизм усиления микроциркуляции в барабанной перепонке никак не может быть связан с прямой диффузией молекул NO через кожу. Не исключено, что усиление микроциркуляции в данном случае реализуется за счет вдыхания испытуемым молекул NO, которые находятся в окружающем его воздухе при работе аппарата "ПЛАЗОН", или через рефлекторный механизм, например, за счет физико-химического действия молекул NO на рецепторы кожи заушной области с последующим образованием уже эндогенного NO в системе микроциркуляции крови барабанной перепонки. Однако прямые доказательства этим предположениям в рамках данной работы не искались, поэтому представляет интерес продолжение данных исследований в направлении изучения механизма действия молекул NO в эксперименте.

В целом, по нашему мнению, полученные результаты имеют принципиальное значение для обоснования применения метода NO-терапии в клинической практике с целью активации регенеративных процессов у больных, перенесших различные операции, в том числе в полости носа, околоносовых пазухах и ухе.

### Список литературы

1. Ванин А.Ф., Манухина Е.Б., Лапшин А.В. и соавт. // Бюл. exper. биол., 1993, № 8, С. 142–144.
2. Schaffer M.R., Tantry U., Gross S.S. et al. Nitric oxide regulates wound healing. // Surg. Res., 1996, **63**, No. 1, P. 237–240.
3. Шехтер А.Б., Грачев С.В., Милованова З.П. и соавт. Применение экзогенного оксида азота в медицине: медико-биологические основы, клинко-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы. // Материалы научно-практ. конф. “НО-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине.” Моск. мед. академия им. И.М. Сеченова, Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана. – М., 2001, С. 27–33.
4. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под ред. А.И. Крупаткина и В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005.
5. Shekhter A.B. et al. Beneficial effect of gaseous nitric oxide on the healing of skin wounds. // Nitric oxide, 2005, P. 210–219.
6. Серезенков В.А., Ванин А.Ф., Шехтер А.Б. и соавт. Динамика уровня эндогенного и экзогенного оксида азота в тканях раны и органах крыс (ЭПР-спектроскопическая оценка). // Русский врач, – М., 2001, С. 35–39.
7. Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме (Часть 1). // Нефрология и диализ, 2000, **2**.
8. Dobrynin D., Arjunan K., Fridman A. et al. Direct and controllable nitric oxide delivery into biological media and living cells by a pin-to-hole spark discharge (PHD) plasma. // Journal of Physics D: Applied Physics, 2011, **44**, P. 1–10.
9. Han T.H., Hyduke D.R., Vaughn M.W. et al. Nitric oxide reaction with red blood cells and hemoglobin under heterogeneous conditions. // Proc. Natl. Acad. Sci. 2002, **99**, P. 7763–7768.
10. Полянин А.Д., Вязьмин А.В., Журов А.И., Казенин Д.А. Справочник по точным решениям уравнений тепло- и массопереноса. – М.: Факториал, 1998, 368 с.
11. Partha Srinivasan. Reaction-diffusion of Nitric Oxide. Cleveland State University.
12. Chen B., Keshive M., Deen W.M. Diffusion and reaction of nitric oxide in suspension cell cultures. // Biophysical Journal, 1998, **75**, P. 745–754.
13. Malinski T., Taha Z., Grunfeld S. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, **193**, P. 1076–1082.

### MEDICAL AND PHYSICAL ASPECTS OF STIMULATION OF BLOOD MICROCIRCULATION BY EXOGENOUS NO IN A TREATMENT OF ENT DISEASES

*D.G.Lapitan, D.A.Rogatkin, V.M.Svistushkin, E.A.Shevchik, A.V.Ratova, G.A.Golubovsky  
Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky*

Questions of influence of exogenous nitric oxide (NO) on the blood microcirculation system by exposure low-temperature gas flow with high concentrations of NO on the tissues of the human body at treatment of ENT diseases are discussed. The stimulative effect of NO on the eardrum blood microcirculation by blowing the skin of postauricular area and on the nasal cavity blood microcirculation by blowing a mucosa of the nasal cavity was shown in the experiment. Theoretical modeling of diffusion of NO through the skin and mucosa was performed. It was shown that NO can diffuse through the mucosa of the nasal cavity and reach a microcirculatory bed. But mechanism of transcutaneous effect of NO on the eardrum blood microcirculation by blowing the postauricular skin area is still remaining incomprehensible.

*Key words: microcirculation, nitric oxide, eardrum, mucosa of the nasal cavity, diffusion, laser Doppler flowmetry, numerical simulation, diffusion equation*

E-mail: [lapitandenis@mail.ru](mailto:lapitandenis@mail.ru)