

Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с COVID-19

С. С. Петриков, А. К. Евсеев, О. А. Левина, А. К. Шабанов, В. В. Кулабухов,
Н. Ю. Кутровская, Н. В. Боровкова, Е. В. Клычникова, И. В. Горончаровская,
Е. В. Тазина, К. А. Попугаев, Д. А. Косолапов, Д. С. Слободенюк

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with COVID-19

Sergey S. Petrikov, Anatoly K. Evseev, Olga A. Levina, Aslan K. Shabanov,
Vladimir V. Kulabukhov, Natalia Yu. Kutrovskaya, Natalia V. Borovkova,
Elena V. Klychnikova, Irina V. Goroncharovskaya, Elizaveta V. Tazina,
Konstantin A. Popugaev, Denis A. Kosolapov, Daria S. Slobodeniuk

N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090 Moscow, Russia

Для цитирования: С.С. Петриков, А.К. Евсеев, О.А. Левина, А.К. Шабанов, В.В. Кулабухов, Н.Ю. Кутровская, Н.В. Боровкова, Е.В. Клычникова, И.В. Горончаровская, Е.В. Тазина, К.А. Попугаев, Д.А. Косолапов, Д.С. Слободенюк. Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 4–18. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-4-18>. [На русск. и англ.]

For citation: Sergey S. Petrikov, Anatoly K. Evseev, Olga A. Levina, Aslan K. Shabanov, Vladimir V. Kulabukhov, Natalia Yu. Kutrovskaya, Natalia V. Borovkova, Elena V. Klychnikova, Irina V. Goroncharovskaya, Elizaveta V. Tazina, Konstantin A. Popugaev, Denis A. Kosolapov, Daria S. Slobodeniuk. Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (6): 4–18. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-4-18>. [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: изучение эффективности гипербарической оксигенотерапии и ее влияния на показатели окислительного стресса и апоптоза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Обследовали 90 пациентов с диагнозом новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2. Курсы гипербарической оксигенотерапии проводили у 57 человек (38 в тяжелом состоянии (КТ 3–4), 19 в состоянии средней тяжести (КТ 1–2)). Процедуры осуществляли при режиме 1,4–1,6 АТА в течение 40 минут, всего провели 247 сеансов. Влияние гипербарической оксигенации (ГБО) оценивали на основании измерения уровня насыщения гемоглобина кислородом, выраженности окислительного стресса и апоптоза лимфоцитов крови.

Результаты. У всех обследованных пациентов на фоне проведения курса ГБО отметили положительную динамику в виде уменьшения одышки и улучшения общего самочувствия. Уровень насыщения гемоглобина кислородом после окончания курса ГБО составлял $95,0 \pm 1,6\%$ (до проведения курса — $91,3 \pm 5,9\%$), что позволило перевести практически всех пациентов на спонтанное дыхание без необходимости дальнейшей оксигенотерапии. Проведение ГБО не вызывало снижения общей антиоксидантной активности, однако приводило к снижению концентрации малонового диальдегида с $4,34 \pm 0,52$ мкмоль/л до $3,98 \pm 0,48$ мкмоль/л и величины потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода с $-22,78 \pm 24,58$ мВ до $-37,69 \pm 17,4$ мВ. Кроме того, положительное влияние ГБО выразилось в нормализации процессов апоптоза клеток крови.

Заключение. ГБО у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является эффективным методом и оказывает мультифакторное действие, приводящее как к улучшению субъективных показателей состояния обследованных пациентов, так и к повышению насыщения гемоглобина кислородом, снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов, активации антиоксидантной системы организма, восстановлению баланса про- и антиоксидантов, нормализации процессов апоптоза.

Ключевые слова: COVID-19; гипербарическая оксигенация; респираторная поддержка; окислительный стресс; апоптоз

Summary

The aim of the study is to evaluate the efficacy of hyperbaric oxygen therapy and its effect on oxidative stress and apoptosis in patients with new coronavirus infection COVID-19.

Адрес для корреспонденции:

Анатолий Константинович Евсеев
E-mail: evseevak@sklif.mos.ru

Correspondence to:

Anatoly K. Evseev
E-mail: evseevak@sklif.mos.ru

Materials and methods. 90 patients diagnosed with new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus were examined. Hyperbaric oxygen therapy sessions were conducted in 57 patients (38 in severe condition (CT 3–4), 19 in moderate condition (CT 1–2)). The procedures were performed in 1.4–1.6 ATA mode for 40 minutes, 247 sessions in total were performed. The effect of hyperbaric oxygenation was assessed by measuring the level of oxygen saturation, the severity of oxidative stress and apoptosis of blood lymphocytes.

Results. In all examined patients with new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, positive changes such as dyspnea reduction and improvement of general well-being were registered after hyperbaric oxygen therapy sessions. The level of oxygen saturation after the end of the hyperbaric oxygen therapy course was $95.0 \pm 1.6\%$ (before the course — $91.3 \pm 5.9\%$), which allowed to return almost all patients to spontaneous respiration without the need for further oxygenation therapy. Hyperbaric oxygen therapy did not reduce the total antioxidant activity, however, it was associated with a decrease in the blood malone dialdehyde from $4.34 \pm 0.52 \mu\text{mol/l}$ to $3.98 \pm 0.48 \mu\text{mol/l}$ and a decrease in open circuit potential of platinum electrode from $-22.78 \pm 24.58 \text{ mV}$ to $-37.69 \pm 17.4 \text{ mV}$. Besides, the positive effect of hyperbaric oxygen therapy was manifested in normalization of blood cell apoptosis.

Conclusion. Hyperbaric oxygen therapy in patients with new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is an effective treatment method with multiple effects resulting in improvement of subjective indicators of the patients' condition, increase of hemoglobin oxygen saturation, decrease of lipid peroxidation intensity, activation of antioxidant system, restoration of pro- and antioxidant balance and apoptosis normalization.

Keywords: *apoptosis; COVID-19; hyperbaric oxygen therapy; respiratory support; oxidative stress.*

https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-4-18

Введение

Впервые идентифицированная в декабре 2019 года в городе Ухань провинции Хубэй (КНР) новая острая респираторная инфекция COVID-19, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCov), в настоящее время охватила все континенты [1]. На момент подготовки материала статьи число случаев заражения превышало 21 млн. человек, из них более 770 тыс. случаев со смертельным исходом.

Из-за прогрессирования тяжелой пневмонии, включающей повреждение ткани легких, массивный альвеолярный коллапс и острый респираторный дистресс-синдром, до 10% пациентов требуют терапии в условиях реанимации и механической вентиляции [1, 2]. У пациентов в критическом состоянии также отмечали развитие неконтролируемого иммунного ответа, так называемого «цитокинового шторма» [3–5], и таких тромботических осложнений, как тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) (20–30%), тромбоз глубоких вен голени, катетер-ассоциированный тромбоз, а также артериальный тромбоз и ишемический инсульт [3, 6–8]. Дополнительно, возможны микроваскулярные тромбозы, синдром капиллярной утечки, повреждения легких, почек и сердца, приводящие к полиорганной недостаточности [3, 7].

Однако, несмотря на широкий спектр поражения систем организма, затрагиваемых при коронавирусной инфекции, ведущей причиной в патогенезе данного заболевания является развитие у больного гипоксии [2, 9], которое идет по нескольким путям [9]:

— в результате развития воспалительного процесса в легочной ткани, приводящего к нарушению диффузии кислорода через альвеоло-капиллярный барьер;

Introduction

First identified in December 2019 in Wuhan City, Hubei Province, China, the new acute respiratory infection COVID-19 caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (2019-nCov) has now spread to all continents [1]. At the time of writing, the number of cases of infection exceeded 21 million people, of which more than 770,000 were fatal.

Due to the progression of severe pneumonia, which includes damage to lung tissue, massive alveolar collapse and acute respiratory distress syndrome, up to 10% of patients require intensive care and mechanical ventilation [1, 2]. Patients with critical illness also demonstrated uncontrolled immune response, the so-called «cytokine storm» [3–5], and such thrombotic complications as pulmonary embolism (20–30%), deep vein or catheter-associated thrombosis, as well as arterial thrombosis and ischemic stroke [3, 6–8]. In addition, microvascular thrombosis, capillary leak syndrome, respiratory, renal, and cardiac damage leading to multiorgan failure are among possible complications [3, 7].

However, despite the wide range of organs affected by coronavirus infection, the leading factor in the pathogenesis of disease and its complications is hypoxia [2, 9], which follows several pathways [9]:

— resulting from inflammatory process in the lung tissue, causing disruption of oxygen diffusion through the alveolar-capillary barrier;

— due to impaired hemoglobin oxygen transport function caused by direct exposure to viral proteins;

— because of alteration of microcirculation arising from microthrombus formation in capillaries. This process is multi-stage and involves several mechanisms [2].

The combination of these factors explains the low efficiency, in some cases, of normobaric oxygen

— из-за нарушения кислородтранспортной функции гемоглобина, вызванного прямым воздействием на него вирусных белков;

— вследствие нарушения микроциркуляции из-за образования микротромбов в капиллярах. Данный процесс является многостадийным и включает несколько механизмов [2].

Совокупность этих факторов объясняет низкую эффективность, в ряде случаев, нормобарической оксигенотерапии, включая и инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), применяемых при гипоксемии, вызванной SARS-CoV-2 [9].

Одним из вариантов решения данной проблемы является обход легких с помощью использования технологии экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), т.е. прямого насыщения гемоглобина кислородом с помощью специального оборудования, однако использование ЭКМО связано с рядом существенных недостатков и применяется, как правило, в качестве крайнего средства.

С другой стороны, повысить содержание кислорода в тканях и преодолеть диффузионные барьеры позволяет гипербарическая оксигенотерапия. Причем, в отличие от ЭКМО, при которой нормализуется только содержание кислорода в плазме и эритроцитах, гипербарическая оксигенация (ГБО) безопасна, имеет минимум противопоказаний и побочных эффектов и оказывает мультифакторное действие за счет повышения:

- диффузии кислорода через альвеолокапиллярный барьер,
- растворимости кислорода в плазме крови,
- насыщения гемоглобина кислородом,
- доставки кислорода в микроциркуляторное русло и к тканям [10].

Эффективность ГБО уже была показана в отношении пациентов с нарушением функции дыхания, например, в комплексной терапии больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких [11]. Однако в отношении COVID-19 важным аспектом использования ГБО является высокая эффективность при инфекционных осложнениях, когда другие методы оказались неэффективными или непригодными, что было продемонстрировано у пациентов с анаэробной плевропульмональной инфекцией [12] и после трансплантации легких [13, 14].

Также известно, что ГБО приводит к снижению содержания цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [15–19], что является еще одной из ключевых точек приложения ГБО применительно к пациентам с COVID-19.

Кроме того, в условиях микротромбозов, описано положительное влияние ГБО на улуч-

therapy, including invasive lung ventilation, used for hypoxemia caused by SARS-CoV-2 [9].

One of the options for addressing this issue is to bypass the lungs using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) technology, i.e. direct oxygen saturation of hemoglobin using special equipment. The utilization of ECMO, however, is associated with several significant shortcomings and is usually used as a last resort.

On the other hand, hyperbaric oxygen therapy allows to increase oxygen content in tissues and overcome diffusion barriers. Moreover, unlike ECMO, which normalizes only the oxygen content in plasma and red blood cells, hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is safe, has a minimum of contraindications and side effects and has a multifactorial effect by increasing:

- diffusion of oxygen through the alveolar-capillary barrier,
- oxygen solubility in plasma,
- hemoglobin oxygen saturation,
- delivery of oxygen to the microcirculation system and tissues [10].

The efficacy of HBOT has already been shown in patients with respiratory dysfunction, for example, as an adjuvant to the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease [11]. Importantly for COVID-19 treatment, HBOT has shown high efficacy in infectious complications when other methods have proved ineffective or inappropriate, as has been demonstrated in patients with anaerobic pleural pulmonary infection [12] and after lung transplantation [13, 14].

Hyperbaric oxygen therapy is also known to reduce the cytokine levels (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [15–19], which is another key point of HBOT prescription for patients with COVID-19.

In addition, a positive effect of HBOT on improvement of capillary proliferation and density of capillaries in microthrombosis has been described [20]. HBOT increases production of vascular endothelial growth factor (VEGF) [21], as well as accelerates the induction of collateral blood flow in thrombosis [22].

At the same time, failure to understand the mechanism of action of hyperbaric oxygen therapy leads to misconceptions about its ineffectiveness and limits its implementation in clinical practice. Thus, there is a widespread opinion about the activation of free-radical processes and the depletion of the body's antioxidant protection system by HBOT, although, on the contrary, under therapeutic modes (no more than 2 ATA) HBOT does not cause oxidative stress [18, 19], and, moreover, reduces lipid peroxidation processes [23, 24] and stimulates antioxidant production [25].

Thus, the effectiveness of HBOT in various conditions suggests this method as a promising one for inclusion in the comprehensive therapy of patients with

шение капиллярной пролиферации и плотности капилляров [20]. ГБО вызывает увеличение синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [21], а также ускорение включения коллатерального кровотока при тромбозах [22].

При этом непонимание механизма действия гипербарической оксигенации приводит к ошибочным прогнозам ее неэффективности и ограничению внедрения в клиническую практику. Так, достаточно широко бытует мнение об активации свободнорадикальных процессов и истощении антиоксидантной системы защиты организма, хотя, напротив, при терапевтических режимах (не более 2 АТА) ГБО не только не приводит к развитию окислительного стресса [18, 19], но и вызывает снижение процессов перекисного окисления липидов [23, 24] и стимулирование выработки антиоксидантов [25].

Таким образом, эффективность ГБО при различных патологических состояниях позволяет рекомендовать данный метод в качестве перспективного для включения в комплексную терапию пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В пользу данного предложения свидетельствуют предварительные исследования по лечению пациентов с COVID-19, показавшие положительные результаты [10, 26].

Цель работы — изучение эффективности гипербарической оксигенотерапии и ее влияния на показатели окислительного стресса и апоптоза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материал и методы

Обследовали 90 пациентов (44 мужчины, 46 женщин, средний возраст $60,7 \pm 13,5$ лет) с диагнозом новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, проходивших лечение в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ. Все пациенты получали стандартную терапию в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ и внутренними протоколами. Пациентов распределили на 2 группы методом конвертов в соотношении 1:2 (контрольная:исследуемая). Из исследуемой группы 3-х пациентов исключили в связи с отказом от проведения процедур.

Из 87 пациентов, 57 (которым проводили сеансы ГБО) составили исследуемую группу, а 30 пациентов, которым не проводили — контрольную группу (табл. 1).

В исследуемой группе у 19 (33,3%) пациентов состояние оценивали как средней тяжести (КТ 1–2) и у 38 (66,7%) — как тяжелое (КТ 3–4), 43 (75,4%) пациента нуждались в респираторной поддержке в виде инсуффляции кислорода через носовую канюлю или лицевую маску с потоком 3–6 л/мин, а в тяжелых случаях — с использованием высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) или неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ). В контрольной группе пациентов одинаково распределили по тяжести состояния, из них в респираторной поддержке нуждались 24 (80,0%) пациента.

new coronavirus infection. This proposal is supported by preliminary studies of treatment of patients with COVID-19, which showed positive results [10, 26].

The aim of this study was to examine the efficacy of hyperbaric oxygen therapy and its effect on oxidative stress and apoptosis in patients with new coronavirus infection COVID-19.

Materials and Methods

We examined 90 patients (44 men, 46 women, mean age 60.7 ± 13.5 years) diagnosed with new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus admitted to N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. All patients received standard therapy in accordance with the guidelines of the Ministry of Health of Russian Federation and internal protocols. Patients were divided into 2 groups using the envelope method in the ratio of 1:2 (control:study group). Three patients were excluded from the study group due to their refusal from procedures.

Out of 87 patients, 57 (who underwent HBOT sessions) comprised the study group, and 30 patients who were not subjected to HBOT sessions represented the control group (table 1).

In the study group, 19 (33.3%) patients were assessed as having moderate severity disease (CT 1–2) and 38 (66.7%) were recognized as patients with severe disease (CT 3–4), 43 (75.4%) participants needed respiratory support (oxygen through the nasal cannula or face mask with a flow of 3–6 l/min, in severe cases using high-flow oxygen therapy (HFOT) or non-invasive lung ventilation (NILV). The control group patients were distributed according to the severity of condition, 24 (80.0%) of them needed respiratory support.

The HBOT procedures were performed in the resuscitation chamber Sechrist 2800 (USA) in 1.4–1.6 ATA mode for 40 minutes. Depending on the timing of HBOT with respect to the moment of patients' admission, the study group was further divided into two additional subgroups (table 2). In total, the patients received 247 sessions of HBOT. Before and after each session of HBOT, hemoglobin oxygen saturation (SpO_2) was measured.

The markers of oxidative stress and apoptosis of blood lymphocytes were analyzed in 18 patients of the study group. Blood was drawn using a vacuum system (Vacutainer® Hemogard™, Vacutainer® SST™ II Advance and Vacutainer® EDTA (BD, UK)).

To assess the severity of oxidative stress, the products of lipid peroxidation (LPO), the antioxidant system status before the HBOT session and the platinum electrode open circuit potential (OCP) before and immediately after the HBOT session were measured. The content of LPO products was estimated based on serum malonaldehyde (MDA) [27]. The antioxidant system status was assessed by the serum total antioxidant activity (TAA) measured by the spectrophotometry using AU 2700 biochemical analyzer (Beckman Coulter, USA) with the TAS kit (Randox, UK). Measurements of OCP of platinum electrode in blood serum were carried out with IPC Compact potentiostat (NTF «Volta» Ltd., Russia) according to the predefined technique [28].

The concentration of apoptotic lymphocytes was determined by flow cytometry using the CYTOMIC FC500 (Beckman Coulter, USA). The apoptotic lymphocyte count was determined using the Annexin V-FITC/7AAD

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов в группах.
Table 1. Characteristics of the study participants.

Parameter	Group	
	Control	Study
Number of patients	30	57
Sex		
Male	13 (43.3%)	30 (52.6%)
Female	17 (56.7%)	27 (47.4%)
Age, years	64.5±12.7	58.8±13.6
Stage according to the chest computed tomography		
CT-1	2 (6.7%)	4 (7.0%)
CT-2	13 (43.3%)	15 (26.3%)
CT-3	12 (40.0%)	24 (42.1%)
CT-4	3 (10.0%)	14 (24.6%)
Respiratory support, days	24 (80.0%)	43 (75.4%)
Hospital stay, days	25.0±10.6	22.5±9.2
Treated with monoclonal antibodies against IL-6 receptor	17 (56.7%)	33 (57.9%)
Dropped out due to		
Claustrophobia		1 (1.8%)
Pain in the ears		4 (7.0%)

Примечание. Для табл. 1, 2: number of patients — число пациентов; sex — пол; male — мужской; female — женский; age, years — возраст, лет; stage according to the chest computed tomography — данные компьютерной томографии легких; respiratory support, days — респираторная поддержка, дни; hospital stay, days — койко-дни; treated with monoclonal antibodies against IL-6 receptor — терапия моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6; group — группа; control — контрольная; study — исследуемая; dropped out due to — выбывшие пациенты по причине; claustrophobia — клаустрофобия; pain in the ears — боль в ушах.

Таблица 2. Характеристика пациентов, которым проводили сеансы ГБО, в зависимости от сроков начала курса ГБО.

Table 2. Characteristics of patients who underwent HBOT sessions with respect to the timing of treatment start.

Parameter	Study subgroup	
	1	2
Start of HBOT sessions (days after admission)	≤7	>7
Number of patients	28	24
Age, years	60.5±15.0	57.3±11.9
Sex		
Male	13 (46.4%)	16 (55.2%)
Female	17 (56.7%)	27 (47.4%)
Age, years	15 (53.6%)	13 (44.8%)
Stage based on chest computed tomography		
CT-1	1 (3.6%)	2 (6.9%)
CT-2	12 (42.9%)	2 (13.8%)
CT-3	13 (46.4%)	9 (41.4%)
CT-4	2 (7.1%)	11 (37.9%)
Hospital stay, days	17.6±4.6	28.7±9.8
Respiratory support, days	24 (85.7%)	15 (62.5%)
Treated with monoclonal antibodies against IL-6 receptor	17 (60.7%)	15 (62.5%)
The day of HBOT initiation from the day of admission	3.5±1.7	14.6±6.6
Number of HBOT sessions	5.1±2.5	4.2±2.0

Примечание. Study subgroup — исследуемая подгруппа; start of HBOT sessions (days after admission) — срок начала курса ГБО (сутки с от момента поступления); the day of HBOT initiation from the day of admission — сутки начала курса ГБО от момента поступления; для табл. 2, рис. 1: number of HBOT sessions — число сеансов ГБО в курсе.

Процедуры ГБО осуществляли в реанимационной барокамере Sechrist 2800 (США) при режиме 1,4–1,6 АТА в течение 40 минут. В зависимости от сроков начала курса ГБО с момента поступления пациентов исследуемой группы дополнительно разделили на две подгруппы (табл. 2). Всего пациенты получили 247 сеансов ГБО. До и после каждого сеанса ГБО измеряли насыщение гемоглобина кислородом (SpO₂).

У 18 пациентов исследуемой группы анализировали маркеры окислительного стресса и апоптоза лимфоцитов крови. Забор крови производили с помощью вакуумной системы (Vacutainer® Немогард™,

Kit (Beckman Coulter, USA); the number of lymphocytes in the early stages of apoptosis (EA) (Annexin V+/ 7AAD-) and lymphocytes in the late stages of apoptosis (LA) (Annexin V+/ 7AAD-) were calculated. Expression of Fas-receptor on lymphocytes (CD95+ lymphocytes) and HLA-DR on CD14 monocytes was also determined. apoptosis parameters were determined prior to 1, 2, 3, 5, 7 sessions and after the HBOT course.

Statistical data analysis was performed using the Statistica 10 software package (StatSoft, Inc., USA). Descriptive statistics of quantitative features were presented as $M \pm m$. The groups under study were compared using the Mann-Whitney *U*-criterion and the Wilcoxon crite-

Vacutainer® SSTTM II Advance и Vacutainer® EDTA (BD, Великобритания).

Для оценки выраженности окислительного стресса определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояние антиоксидантной системы до проведения сеанса ГБО и величину потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ) — до и сразу после проведения сеанса ГБО. Содержание продуктов ПОЛ изучали по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [27]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по показателю общей антиоксидантной активности (ОАА) сыворотки крови, которую измеряли спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе AU 2700 (Beckman Coulter, США) с использованием набора реактивов TAS kit (Randox, Великобритания). Измерение ПРЦ платинового электрода в сыворотке крови проводили на потенциостате IPC Compact (ООО «НТФ «Вольта», Россия) по методике [28].

Методом проточной цитометрии на приборе СУТОМІС FC500 (Beckman Coulter, США) определяли концентрацию апоптотических лимфоцитов. Концентрацию лимфоцитов, находящихся в процессе апоптотической гибели, определяли с помощью набора Annexin V-FITC/7AAD Kit (Beckman Coulter, США): подсчитывали число лимфоцитов на ранних стадиях апоптоза (РА) (Annexin V+/ 7AAD-) и лимфоцитов на поздних стадиях апоптоза (ПА) (Annexin V+/ 7AAD+). Также определяли экспрессию Fas-рецептора на лимфоцитах (CD95+лимфоциты) и HLA-DR на моноцитах CD14. Параметры апоптоза определяли до 1, 2, 3, 5, 7 сеанса и после окончания курса ГБО.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описательную статистику количественных признаков представили в виде $M \pm m$. Сопоставление исследуемых групп проводили с использованием *U*-критерия Манна–Уитни и критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех обследованных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне проведения курса ГБО отметили положительную динамику в виде уменьшения одышки и улучшения общего самочувствия.

Как и следовало ожидать, включение ГБО в комплексную терапию приводило к существенному увеличению SpO₂ как в ходе сеанса, так и по мере проведения курса ГБО (рис. 1). Так, если после 1-го сеанса ГБО, показатель насыщения гемоглобина кислородом увеличился с 91,3±5,9% до 98,4±3,0%, то после 4-го сеанса — с 93,4±4,6% до 98,8±2,1%. При этом значительное увеличение SpO₂ (выше 90%) отмечали даже у пациентов со значениями SpO₂ ниже 80% до сеанса ГБО при дыхании атмосферным воздухом. Положительную динамику показателя насыщения гемоглобина кислородом отмечали и после окончания курса

ГБО. Differences at values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results and Discussion

All examined patients with new coronavirus infection COVID-19 had positive progress manifested as reduced shortness of breath and improved overall health.

As might be expected, the inclusion of HBOT as a part of comprehensive treatment plan led to a significant increase in SpO₂ both during the session and over the HBOT course (fig. 1, a). Thus, after the 1st session of HBOT, the hemoglobin oxygen saturation increased from 91.3±5.9% to 98.4±3.0%, while after the 4th session further increase was recorded, from 93.4±4.6% to 98.8±2.1%. At the same time, a significant increase in SpO₂ (above 90%) was observed even in patients with SpO₂ values below 80% prior to the HBOT session when breathing ambient air. Positive changes in hemoglobin oxygen saturation were noted even after the end of the HBOT sessions, as evidenced by the values of SpO₂, which averaged 95% and more. The graphs reflecting changes in values for the study group were limited to 7 sessions of HBOT, which corresponded to the course completion in 86,5% of patients.

In the control group and study subgroup 1 we compared the changes in hemoglobin oxygen saturation (table 3), the severity of condition and the required type of respiratory support (table 4). To assess the severity of the condition in the control group, days 4 and 10 were chosen as reference points correlated with the beginning and end of HBOT course in the study subgroup 1 (table 4).

From the presented data (table 3) we can see that in the control group the hemoglobin oxygen saturation remained practically unchanged for 2 weeks. According to Henry's law, the concentration of oxygen in the lung blood is proportional to the partial oxygen pressure. The oxygen absorption and its binding by hemoglobin in the pulmonary capillaries depends on the diffusion of dissolved oxygen following the pathway «alveolar wall→pulmonary interstitium→capillary wall→blood plasma→erythrocyte membrane→erythrocyte cytoplasm→hemoglobin». Inhibiting the pathway at any stage leads to reduced rate of oxygen diffusion through the alveolar-capillary barrier. During normobaric therapy, even by increasing the oxygen concentration in the alveoli, it is not possible to overcome the diffusion barriers in the lungs [10], which is reflected in the SpO₂ level.

In the study subgroup 1, SpO₂ increased by almost 5% after 2 weeks. At the same time, a considerable difference in hemoglobin oxygen saturation in the control and subgroup 1 was observed by Day 14. The absence of differences at earlier dates (up to 7 days) may be due to the fact that the most prominent effect of HBOT began to appear after the

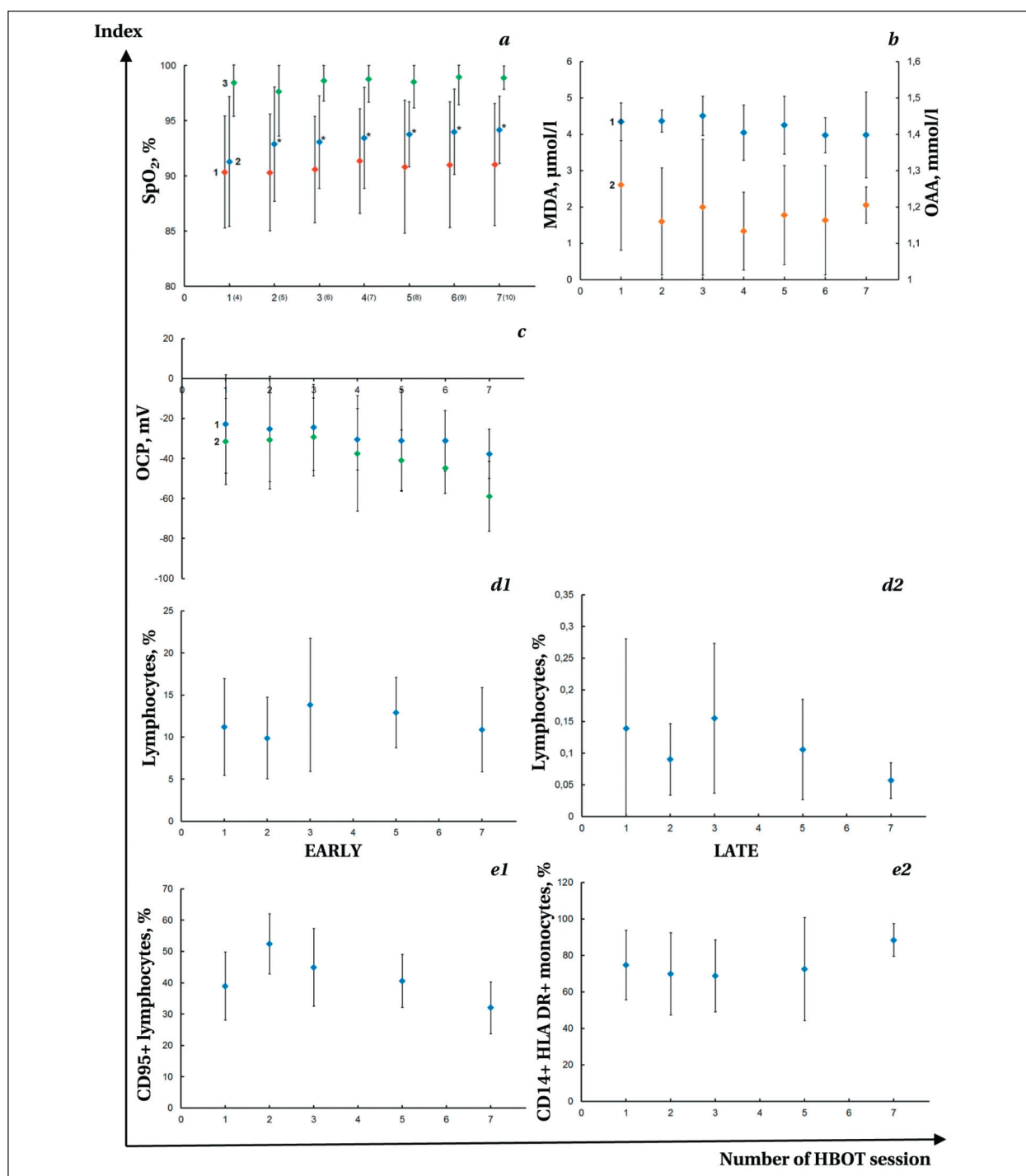


Рис. 1. Влияние терапии ГБО на исследуемые показатели у пациентов с COVID-19.

Fig. 1. Effect of HBOT on the study indexes in patients with COVID-19.

Note. *a* — hemoglobin oxygen saturation; 1 — control group ($n=30$); 2 — the study group ($n=57$) after the HBOT session. * — the difference from the baseline in the group (Wilcoxon criterion, $P < 0.05$). In brackets on the ordinate axis the day from the moment of the control group patients admission is indicated. *b* — serum MDA, $\mu\text{mol/l}$, and serum OAA, mmol/l ($n=18$). *c* — OCP of platinum electrode in blood serum ($n=18$). 1 — before and 2 — after HBOT session. *d* — percentage of apoptotic lymphocytes in early (*d1*) and late (*d2*) stages of apoptosis ($n=18$). *e* — percentage of CD95+ lymphocytes (*e1*) and CD14+ HLA DR+ (*e2*) monocytes ($n=18$).

Примечание. Index — показатель. *a* — насыщение гемоглобина кислородом; 1 — контрольная группа ($n=30$); 2 — исследуемая группа ($n=57$) после сеанса ГБО; 3 — исследуемая группа ($n=57$) после сеанса ГБО. * — отличие от исходного показателя в группе (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$). В скобках на оси ординат указаны сутки с момента поступления для пациентов контрольной группы. *b* — концентрации МДА, $\mu\text{моль/л}$ и ОАА, ммоль/л в сыворотке крови ($n=18$). *c* — величина ПРЦ платинового электрода в сыворотке крови ($n=18$); 1 — до и 2 — после сеанса ГБО. *d* — концентрация лимфоцитов, находящихся в процессе апоптотической гибели, на ранних (*d1*) и поздних (*d2*) стадиях апоптоза ($n=18$). *e* — содержание CD95+ лимфоцитов (*e1*) и CD14+ HLA DR+ (*e2*) моноцитов ($n=18$).

Таблица 3. Динамика показателя насыщения гемоглобина кислородом.**Table 3. Changes in hemoglobin oxygen saturation.**

Group	SpO ₂ while breathing ambient air, %			
	Day 1	Day 3	Day 7	Day 14
Control, n=30	92.6±4.2	90.4±4.9*	91.3±4.8	93.4±4.7
Study subgroup 1, n=28	91.9±5.3	91.4±3.8	92.1±3.9	96.1±2.8**

Note. * — difference from the baseline in group (Wilcoxon criterion, $P<0.05$); # — difference from the control group value (Mann–Whitney U -criterion, $P<0.05$).

Примечание. while breathing ambient air — при дыхании атмосферным воздухом; для табл. 3, 4: Day — сутки. * — отличие от исходного показателя в группе (критерий Вилкоксона, $p<0,05$); # — отличие от показателя в контрольной группе (U -критерий Манна–Уитни, $p<0,05$).

Таблица 4. Динамика степени тяжести и необходимости респираторной поддержки.**Table 4. Changes in severity and the need for respiratory support.**

Parameter	Control group, n=30		Study subgroup 1, n=28	
	Day 4	Day 10	Before HBOT course	After HBOT course
NEWS2, points	4.7±2.3	4.0±2.3	4.4±2.2	1.2±1.7**
Ordinal scale for clinical improvement [29], points	4.1±0.7	3.9±0.8	4.2±0.7	3.0±0.6**
Respiratory support				
NILV/HFOT	10 (33.3%)	8 (26.7%)	9 (32.1%)	0 (0.0%)
Oxygen insufflation with the flow rate 3–6 l/min	14 (46.7%)	13 (43.3%)	15 (53.6%)	5 (17.9%)
Not required	6 (20.0%)	9 (30.0%)	4 (14.3%)	23 (82.1%)

Note. * — difference from the baseline in the group (Wilcoxon criterion, $P<0.05$); # — difference from the control group value (Mann–Whitney U -criterion, $P<0.05$).

Примечание. Points — баллы; ordinal scale for clinical improvement — порядковая шкала клинического улучшения; respiratory support NILV/HFOT — респираторная поддержка НИВЛ/ВПО; oxygen insufflation with the flow rate — инсуффляция кислородом с потоком; not required — поддержка не требуется. * — отличие от исходного показателя в группе (критерий Вилкоксона, $p<0,05$); # — отличие от показателя в контрольной группе (U -критерий Манна–Уитни, $p<0,05$).

ГБО, о чем свидетельствуют величины SpO₂, в среднем составлявшие не ниже 95%. Представленные графические данные по динамике величин для исследуемой группы ограничены 7 сеансами ГБО, что соответствовало завершению курса у 86,5% пациентов.

В контрольной группе и исследуемой подгруппе 1 провели сравнение динамики насыщения гемоглобина кислородом (табл. 3), тяжести состояния и требуемого способа респираторной поддержки (табл. 4). Для оценки тяжести состояния в контрольной группе в качестве реперных точек были выбраны 4-е и 10-е сутки, соотносящиеся с началом и окончанием курса ГБО в исследуемой подгруппе 1 (табл. 4).

Из представленных данных (табл. 3) видно, что в контрольной группе показатель насыщения гемоглобина кислородом за 2 недели практически не изменился. Согласно закону Генри, концентрация кислорода в легочной крови пропорциональна парциальному давлению кислорода. Поглощение кислорода и его связывание гемоглобином в легочных капиллярах зависит от диффузии растворенного кислорода по пути: стенка альвеол → легочный интерстиций → стенка капилляра → плазма крови → мембрана эритроцита → цитоплазма эритроцита → гемоглобин. Препятствия данному процессу на любой из стадий приводит к снижению скорости диффузии кислорода через альвеоло-капиллярный барьер. В условиях нормобарической терапии, даже за счет уве-

4th session, i. e. already in the second week after hospitalization.

The incorporation of HBOT in the comprehensive therapy plan in patients with COVID-19 allowed for the transfer of all patients receiving respiratory support in NILV mode or high flow oxygen therapy to conventional oxygen insufflation through the nasal cannula or face mask with a flow rate of 3–6 l/min. Later, 19 (67.9%) patients were returned to spontaneous respiration and did not require further oxygenation therapy. While in the control group only 2 (6.7%) patients were transferred from «hard» oxygen therapy modes and 3 (10%) patients were transferred to spontaneous breathing. Thus, the use of HBOT significantly enhances the efficacy of treatment, which helps to withdraw respiratory support in a shorter time, but our data require a separate, more detailed analysis.

Based on the specific nature of HBOT, special attention should be paid to the study of the balance between the prooxidant system that generates free radicals (reactive oxygen and nitrogen species), and the antioxidant system that neutralizes these free radicals. Under physiological conditions, free radicals significantly contribute to cell signal transmission, regulation of cytokines and growth factors, serve as immunomodulators and participate in the natural human aging. However, if this balance is altered, free radicals are harmful for biomolecules and cause oxidative stress.

личения концентрации кислорода в альвеолах, не удается преодолеть диффузионные барьеры в легких [10], что отражается на уровне SpO_2 .

В исследуемой подгруппе 1 за 2 недели SpO_2 увеличился почти на 5 %. При этом заметную разницу показателей насыщения гемоглобина кислородом в контрольной и исследуемой подгруппе 1 наблюдали к 14 суткам. Отсутствие различий на более ранних сроках (до 7 суток) может быть связано с тем, что наиболее выраженный эффект ГБО начинал проявляться после 4-го сеанса, т. е. уже на второй неделе с момента госпитализации.

Включение ГБО в комплексную терапию пациентов с COVID-19 позволило перевести всех пациентов, получающих респираторную поддержку в режиме НИВЛ или высокопоточную оксигенотерапию на обычную инсуффляцию кислорода через носовую канюлю или лицевую маску с потоком 3–6 л/мин. В дальнейшем 19 (67,9%) пациентов были переведены на спонтанное дыхание и не требовали дальнейшей оксигенотерапии. Тогда как в контрольной группе с «жестких» режимов оксигенотерапии перевели только 2 (6,7%) пациентов, на спонтанное дыхание — 3 (10%) пациентов. Таким образом, включение ГБО позволяет значительно усилить эффект проводимой терапии, что позволяет в более короткие сроки отказаться от респираторной поддержки, однако полученные нами данные требуют отдельного, более детального анализа.

Исходя из специфики ГБО терапии, особого внимания заслуживало исследование состояния баланса между прооксидантной системой, состоящей в основном из свободных радикалов, активных форм кислорода (ROS) и активных форм азота (RNS), и антиоксидантной системой, которая нейтрализует эти свободные радикалы. В физиологических условиях свободные радикалы играют важную роль в передаче сигналов клетками, регуляции цитокинов, факторов роста, в качестве иммуномодуляторов, участвуют в естественном старении организма человека. Однако, при нарушении данного баланса свободные радикалы могут оказывать вредное воздействие на все биомолекулы и являться, в том числе, причиной развития окислительного стресса.

У пациентов с COVID-19 разрушение как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток легких коронавирусом SARS-CoV-2 и выделение альвеолярного воспалительного инфильтрата приводит к увеличению провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) [4, 5]. В свою очередь, выработка цитокинов, воспаление, гибель клеток и другие патофизиологические процессы, характеризующие респираторные вирусные инфекции, могут быть связаны с

In patients with COVID-19, the destruction of both respiratory epithelial and endothelial cells by coronavirus SARS-CoV-2 and the secretion of alveolar inflammatory infiltrate lead to an increase in pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) [4, 5]. In turn, cytokine production, inflammation, cell death and other pathophysiological events characterizing respiratory viral infections may be associated with a redox imbalance or oxidative stress. For example, a relationship has been established between inflammation and oxidative stress [30]. For coronavirus infection, an experimental model of severe acute respiratory syndrome previously showed an increase in active oxygen species and a breakdown in antioxidant protection during SARS-CoV infection [31]. The onset of severe lung damage in patients infected with SARS-CoV is assumed to depend on the activation of an oxidative stress mechanism, which is associated with innate immunity and upregulation of transcription factors such as transcription factor NF- κ B, which further enhances the host's pro-inflammatory responses [32]. Thus, the development of oxidative stress in patients with SARS-CoV may promote immune dysfunction causing more severe lung damage.

While studying oxidative stress markers in patients, it was found that in the serum MDA level prior to HBOT was $4.34 \pm 0.52 \mu\text{mol/l}$, which did not exceed normal references for persons over 60 years of age ($5.02 \pm 1.31 \mu\text{mol/l}$). During the first 3 sessions there was a slight increase in MDA level up to $4.51 \pm 0.76 \mu\text{mol/l}$, and then, along with the other HBOT sessions, MDA level was constantly decreasing and by the 7th session reached $3.98 \pm 0.48 \mu\text{mol/l}$ (fig. 2). In the study of total antioxidant activity, the opposite picture was observed, when prior to HBOT this value was $1.26 \pm 0.28 \text{ mmol/l}$ (with normal reference $1.58 \pm 0.12 \text{ mmol/l}$), dropped by the 4th session to $1.13 \pm 0.11 \text{ mmol/l}$ and then grew again by the 7th session to reach $1.21 \pm 0.05 \text{ mmol/l}$ (fig. 1, b).

When studying the balance of pro- and antioxidants by measuring OCP of platinum electrode in blood serum during the first 3 sessions, this value did not change prior to HBOT session, whereas after the 3rd session, there was a shift toward a more negative potential region as the sessions of HBOT were held (fig. 1, c), which, in general, is in the line with MDA and OAA changes.

As with the MDA and OAA, it was noticed that the values of OCP of platinum electrode in patients prior to 1 session of HBOT were $-22.78 \pm 24.58 \text{ mV}$, which slightly differed from the range of values typical for apparently healthy people ($-33.7 \pm 22.5 \text{ mV}$ [33]). However, after the 3rd session the changes in OCP became more intensive and by the 4th session the values of OCP were $-30.45 \pm 15.32 \text{ mV}$, which practically corresponded to the normal references.

In general, in almost all cases HBOT was shown to cause a shift in OCP values toward a more

окислительно-восстановительным дисбалансом или окислительным стрессом. Так, например, была установлена взаимосвязь воспаления и окислительного стресса [30]. В отношении коронавирусной инфекции, ранее на экспериментальной модели тяжелого острого респираторного синдрома было показано повышение содержания активных форм кислорода (АФК) и нарушение антиоксидантной защиты во время инфекции SARS-CoV [31]. При этом предполагают, что начало тяжелого повреждения легких у пациентов, инфицированных SARS-CoV, зависит от активации механизма окислительного стресса, который связан с врожденным иммунитетом, и активирует такие факторы транскрипции, как транскрипционный фактор NF- κ B, что в дальнейшем приводит к усилению провоспалительного ответа хозяина [32]. Таким образом, развитие окислительного стресса у больных с SARS-CoV может способствовать иммунной дисфункции и более тяжелому повреждению легких.

При исследовании показателей окислительного стресса было обнаружено, что у обследованных пациентов концентрация МДА в сыворотке крови до ГБО составляла $4,34 \pm 0,52$ мкмоль/л, что не превышало норму для лиц старше 60 лет ($5,02 \pm 1,31$ мкмоль/л). В течение первых 3-х сеансов отмечали незначительное повышение концентрации МДА до $4,51 \pm 0,76$ мкмоль/л, а затем по мере проведения сеансов ГБО концентрация МДА постоянно снижалась и к 7-му сеансу концентрации МДА составляла $3,98 \pm 0,48$ мкмоль/л (рис. 2). При исследовании общей антиоксидантной активности наблюдали прямо противоположную картину, когда до ГБО величина ОАА составляла $1,26 \pm 0,28$ ммоль/л (при норме $1,58 \pm 0,12$ ммоль/л) со снижением к 4-му сеансу до $1,13 \pm 0,11$ ммоль/л и последующим ростом к 7-му сеансу до $1,21 \pm 0,05$ ммоль/л (рис. 2).

При исследовании баланса про- и антиоксидантов с помощью измерения потенциала при разомкнутой цепи (ПРЦ) платинового электрода в сыворотке крови в течение первых 3-х сеансов величина ПРЦ до сеанса ГБО практически не изменялась, а после 3-го сеанса отметили смещение величин ПРЦ в область более отрицательных величин потенциалов по мере проведения сеансов ГБО (рис. 3), что, в целом, совпадало с характером измерения МДА и ОАА.

Как и в случае МДА и ОАА, обращало на себя внимание то, что величины ПРЦ у пациентов до 1-го сеанса ГБО составляли $-22,78 \pm 24,58$ мВ, что несколько отличалось от диапазона значений ПРЦ, характерных для практически здоровых людей ($-33,7 \pm 22,5$ мВ [33]). Однако после 3-го сеанса динамика ПРЦ стала интенсивней и уже к 4-му сеансу величины ПРЦ составили

negative potential region (fig. 2, 3), which may indicate a shift of the balance towards antioxidants. Moreover, the magnitude of the shift during a HBOT session, which can be interpreted as a criterion of efficiency, increased with the number of sessions. Thus, if after the first sessions Δ OCP did not exceed 8 mV, by the 7th session Δ OCP already reached more than 20 mV. The observed increase in OCP change coincided with MDA reduction and OAA increase, i.e., the use of hyperbaric oxygen therapy did not cause the activation of free-radical processes and exhaustion of the body's antioxidant protection system. Thus, at the level of redox processes, the prominent effect of HBOT starts to develop after 3–4 sessions. This effect fits into the adaptive-metabolic concept of therapeutic action of HBOT proposed by A. N. Leonov [34], according to which during the evolution the body developed stereotypic reactions of cells and functional-metabolic systems to oxygen hypersaturation, which not only ensure its safe presence in a hyperoxic environment, but also increase its resistance to noxious factors [34, 35].

A study of intravascular lymphocyte apoptosis (fig. 1, d) showed moderate increase in early apoptotic cell counts in patients with coronavirus-induced pneumonia before HBOT sessions. On average, the apoptotic lymphocyte count in patients with COVID-19 was $10.6 \pm 1.2\%$, while the norm was $3.4 \pm 0.8\%$. The variability of changes in the count of apoptotic lymphocytes in patients should be noted. Thus, in 30% of patients the apoptotic lymphocyte content in the venous blood corresponded to the values seen in healthy donors, and in another 30% of patients apoptotic lymphocyte numbers were significantly increased (15–23.4%). In the remaining 40% of patients there was a moderate increase in this parameter, typical for inflammatory process. After the HBOT sessions, the apoptotic lymphocyte count in blood did not change significantly. In all patients with initially low level of apoptotic lymphocytes after HBOT sessions the level of apoptotic cells in the venous blood increased. The content of cells already dead through apoptosis (AnnexinV+/7AAD+), initially increased in the studied patients, decreased after HBOT sessions and corresponded to the normal reference ranges.

The percentage of venous blood lymphocytes expressing Fas-receptor prior to HBOT initiation was also reduced in half of the patients examined and ranged from 22 to 34% with the normal range 37–47%, and only in 20% of the patients it was elevated. The HBOT sessions helped to increase the number of CD95+ lymphocytes in the first day after the session and to normalize this value on further observation (fig. 1, e).

The ability to express HLA-DR molecule on the surface is normal for 85–98% of monocytes circulating in blood. Prior to the HBOT initiation, the

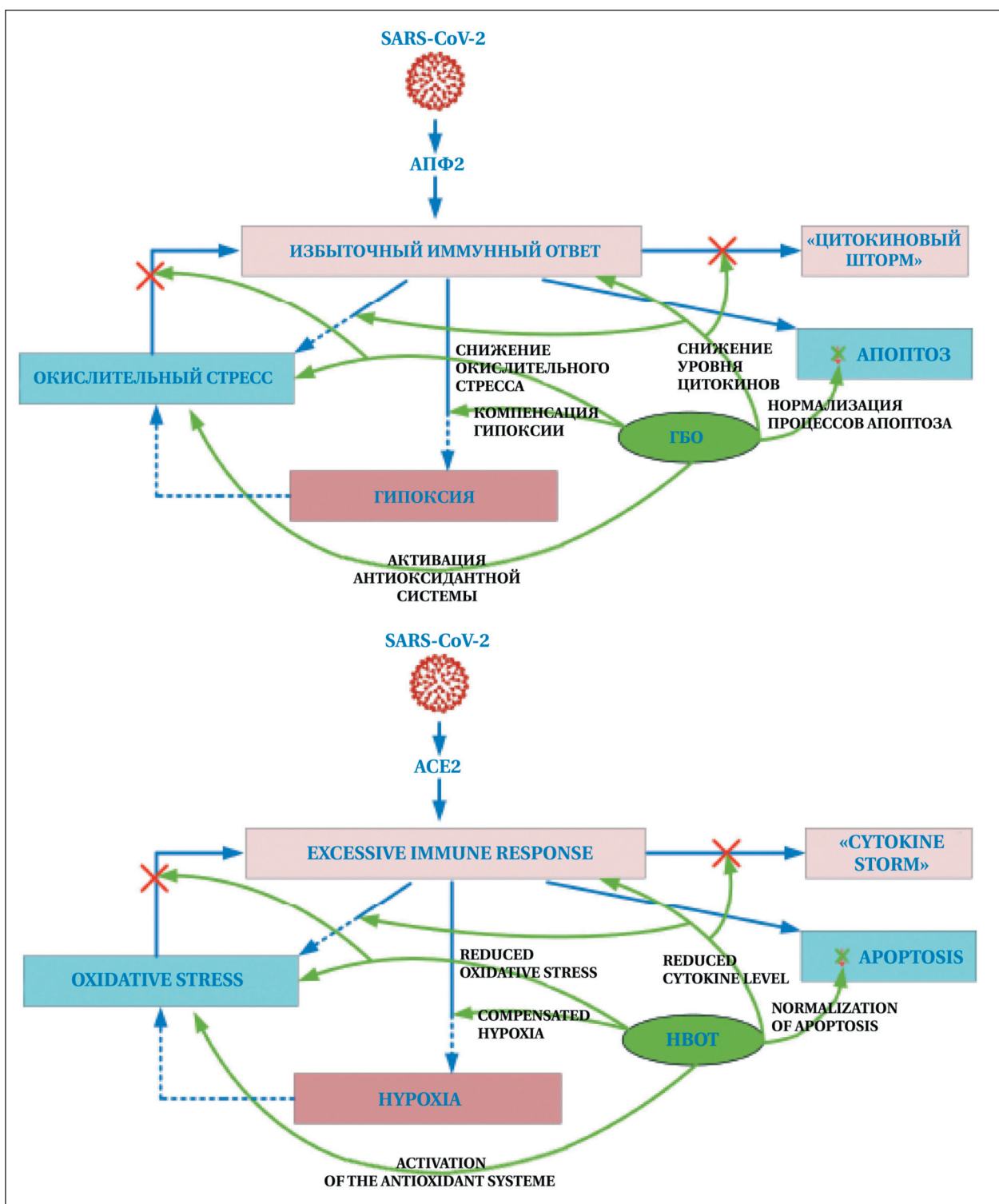


Рис. 2. Точки приложения ГБО на ответ окислительно-восстановительной системы и процессов апоптоза у пациентов с COVID-19.

Fig. 2. Use of HBOT to counteract the redox system response and apoptosis in patients with COVID-19.

-30,45±15,32 мВ, что уже практически соответствовало референсным значениям.

В целом, было показано, что практически во всех случаях проведение ГБО приводит к смещению величин ПРЦ в область более отрицательных значений потенциалов (рис. 2, 3), что

percentage of HLA-DR positive monocytes (CD14+) in patients with viral pneumonia caused by COVID-19 was reduced in 60% of patients and varied from 48 to 82%. HBOT has assisted in restoring the ability of monocytes to express HLA-DR on their surface (fig. 5). After the end of the sessions, the percentage

может свидетельствовать о смещении баланса в сторону антиоксидантов. Причем, величина смещения ПРЦ за время сеанса ГБО, которая может быть интерпретирована как критерий эффективности сеанса, увеличивалась по мере проведения курса ГБО. Так, если после первых сеансов Δ ПРЦ не превышало 8 мВ, то к 7-му сеансу Δ ПРЦ уже достигала более 20 мВ. Наблюдаемое увеличение смещения ПРЦ совпадало со снижением МДА и увеличением АОА, т. е. использование гипербарической оксигенации не вызвало активации свободнорадикальных процессов и истощения антиоксидантной системы защиты организма. Таким образом, на уровне окислительно-восстановительных процессов в организме выраженный эффект ГБО начинает проявляться после 3–4-го сеанса. Указанный эффект укладывается в адапционно-метаболическую концепцию терапевтического действия ГБО предложенную Леоновым А. Н. [34], согласно которой в процессе эволюции в организме развились стереотипные реакции клеток и функционально-метаболических систем на сверхнасыщение кислородом, обеспечивающие не только его безопасное нахождение в гипероксической среде, но и повышающие его устойчивость к действию патогенных факторов [34, 35].

Исследование внутрисосудистого апоптоза лимфоцитов (рис. 4) показало умеренное увеличение клеток на ранних стадиях апоптотической гибели в крови больных пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией, перед проведением сеансов ГБО. В среднем, количество апоптотических лимфоцитов составило у пациентов с COVID-19 $10,6 \pm 1,2\%$, при норме $3,4 \pm 0,8\%$. Следует отметить вариабельность изменений содержания апоптотических лимфоцитов у пациентов. Так, у 30% пациентов содержание лимфоцитов в процессе апоптотической гибели в венозной крови соответствовало показателям здоровых доноров, а еще у 30% пациентов показатели апоптоза лимфоцитов были значительно повышены ($15\text{--}23,4\%$). У остальных 40% пациентов отметили умеренное увеличение этого показателя, характерное для воспалительного процесса. На фоне сеансов ГБО содержание апоптотических лимфоцитов в крови значимо не менялось. У всех пациентов с исходно низким уровнем апоптоза лимфоцитов после сеансов ГБО отметили рост концентрации апоптотических клеток в венозной крови. Содержание клеток уже погибших в результате апоптоза (AnnexinV+/7AAD+), исходно повышенное у обследуемых больных, после сеансов ГБО снижалось и соответствовало границам физиологической нормы.

Относительное число лимфоцитов венозной крови, экспрессирующих Fas-рецептор, до

of CD14+/HLA-DR+ monocytes corresponded to the normal reference in all the studied patients.

Induction of apoptosis in viral diseases is usually regarded as a protective mechanism to prevent the spread of infection [36]. In influenza, apoptosis induction has been shown to be the main factor inhibiting the spread of infection and aims to remove infected cells without developing a local inflammatory response. The progression of infectious mononucleosis is associated with reduced Fas-receptor expression on T-lymphocytes and their spontaneous apoptosis. At the same time, extensive intravascular lymphocyte apoptosis in patients with viral infections, including COVID-19 coronavirus infection, is considered to be the main factor causing immunosuppression and lymphopenia in severe and extremely severe disease [37, 38].

However, our study has demonstrated multidirectional changes in lymphocyte apoptosis intensity. In patients with severe respiratory failure, the concentration of apoptotic lymphocytes was the lowest. It should be noted that the examination of patients was performed as late as on days 10–12 after the first symptoms of the disease, so we can assume that in the late period, an increase in percentage of lymphocytes undergoing programmed cell death is physiological and aims at the elimination of activated lymphocytes. In this case, normalization of Fas-receptor expression on the lymphocyte surface and induction of their apoptosis under HBOT exposure indicates restoration of immune system function.

The favorable effect of HBOT on the restoration of normal activity of the immune system is also evidenced by the recovery of monocytes' ability to express HLA-DR on their surface. The IL-6 is known to inhibit the expression of HLA-DR, and the immune system studies of patients with new coronavirus infection COVID-19 revealed an inverse correlation between the serum level of IL-6 and the count of HLA-DR molecules on CD14 monocytes [39]. Specific IL-6 blocker tocilizumab was also found to be able to partially restore HLA-DR expression on monocytes of patients with immune dysregulation. Most likely, HBOT inhibits the production of proinflammatory cytokines and the development of «cytokine storm».

In general, based on our data, we can assume that HBOT has a multifactorial effect on the body in COVID-19. Specifically, it causes an increase in hemoglobin oxygen saturation, reduces the intensity of lipid peroxidation processes, activates the body antioxidant system, restores the balance of pro- and antioxidants, helps normalize apoptosis processes, etc. (fig. 2).

Conclusion

Incorporation of hyperbaric oxygen therapy into the comprehensive treatment plan of patients

начала ГБО у половины обследованных пациентов также было снижено и варьировало от 22 до 34% при норме 37–47%, и лишь у 20% больных было повышенным. Проведение ГБО способствовало увеличению числа CD95+ лимфоцитов в первые сутки после сеанса и нормализации этого показателя при дальнейшем наблюдении (рис. 5).

Способностью экспрессировать на поверхности молекулы HLA второго типа (HLA-DR) в норме обладают 85–98% моноцитов, циркулирующих в крови. Перед началом ГБО терапии концентрация HLA-DR позитивных моноцитов (CD14+) у больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19, была снижена у 60% пациентов и варьировала от 48 до 82%. ГБО терапия способствовала восстановлению способности моноцитов экспрессировать на поверхности HLA-DR (рис. 5). После окончания сеансов у всех обследуемых пациентов концентрацию CD14+/HLA-DR+ моноцитов регистрировали в пределах физиологической нормы.

Индукция апоптоза при вирусных заболеваниях обычно рассматривается как защитный механизм, препятствующий распространению инфекции [36]. Доказано, что при гриппе запуск апоптоза является основным фактором, сдерживающим распространение инфекции, и направлено на удаление инфицированных клеток, без развития локальной воспалительной реакции. Прогрессирование инфекционного мононуклеоза сопряжено со снижением экспрессии Fas-рецептора на Т-лимфоцитах и их спонтанным апоптозом. В тоже время экстенсивный внутрисосудистый апоптоз лимфоцитов у больных с вирусными инфекциями, и в том числе, с коронавирусной инфекцией COVID-19, рассматривают в качестве основного фактора, вызывающего иммуносупрессию и лимфопению при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания [37, 38].

Однако наше исследование продемонстрировало разнонаправленное изменение интенсивности апоптоза лимфоцитов. У больных в тяжелом состоянии с наиболее выраженной дыхательной недостаточностью концентрация апоптотических лимфоцитов была наименьшей. Отметим, что обследование пациентов проводили не ранее 10–12-х суток от появления первых симптомов заболевания, поэтому можно предположить, что в позднем периоде увеличение концентрации лимфоцитов в процессе программированной клеточной гибели является физиологическим, направленным на элиминацию активированных лимфоцитов. В этом случае нормализация экспрессии Fas-рецептора на поверхности лимфоцитов и индукция их апоптоза при воздействии ГБО свидетельствует о восстановлении функции иммунной системы.

with new coronavirus infection COVID-19 has demonstrated its effectiveness in increasing the hemoglobin oxygen saturation, as well as in improving subjective indicators of patients' condition.

The use of HBOT does not cause activation of free-radical processes and exhaustion of the body antioxidant system.

Apoptotic parameters during HBOT were brought back to the physiological normal ranges, which manifested in a decrease in the number of cells that died through apoptosis, restoration of the monocyte ability to express HLA-DR on their surface.

The marked effect of HBOT manifesting as normalization of redox and apoptotic processes in the body begins to appear after 3–4 sessions.

О благоприятном действии ГБО на восстановление нормальной активности иммунной системы свидетельствует также восстановление способности моноцитов, экспрессировать на своей поверхности HLA-DR. Известно, что IL-6 ингибирует экспрессию HLA-DR, а в работах, посвященных исследованию иммунной системы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, выявлена обратная корреляция между уровнем IL-6 в сыворотке крови больных и абсолютным количеством HLA-DR молекул на моноцитах CD14 [39]. Отмечено также, что специфический блокатор IL-6 тоцилизумаб способен частично восстанавливать экспрессию HLA-DR на моноцитах больных с иммунной дисрегуляцией. Вероятнее всего, ГБО терапия тормозит продукцию провоспалительных цитокинов и развитие «цитокинового шторма».

В целом, основываясь на полученных нами данных, можно предположить, что ГБО оказывает мультифакторное действие на организм при COVID-19, а именно, приводит к повышению насыщения гемоглобина кислородом, снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов, активации антиоксидантной системы организма, восстановлению баланса про- и антиоксидантов, нормализации процессов апоптоза и др. (рис. 6).

Заключение

Включение гипербарической оксигенации в комплексную терапию пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 показало свою эффективность, выражающуюся в увеличении насыщения гемоглобина кислородом, а также — улучшении субъективных показателей состояния пациентов.

Использование ГБО не вызывает активации свободнорадикальных процессов и истощения антиоксидантной системы защиты организма.

Параметры апоптоза на фоне проведения ГБО приходили к физиологической норме, что выражалось в снижении числа клеток, погибших в результате апоптоза, восстановлении способности моноцитов экспрессировать на поверхности HLA-DR.

Выраженный эффект ГБО на уровне нормализации окислительно-восстановительных и апоптотических процессов в организме начинает проявляться после 3–4-го сеанса.

Литература

- Guan W, Ni Z, Hu Yu, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang Jin-lin, Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Ya-hua, Peng P., Wang Jian-ming, Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013
- Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06088-1. PMID: 32415314
- Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Der Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favalaro E.J., Fareed J., Caprini J.A., Tafur A.J., Burton J.R., Francese D.P., Wang E.Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg L., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Steg P.G., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.J., Lip G.Y.H. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (23): 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. PMID: 32311448
- Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., Wang J., Qin Y., Zhang X., Yan X., Zeng X., Zhang S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393. PMID: 32224666
- Tu W.J., Cao J., Yu L., Hu X., Liu Q. Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1117–1120. DOI: 10.1007/s00134-020-06023-4. PMID: 32253448
- Klok F.A., Kruijff M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. PMID: 32291094
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., XaDe-labranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Gandet F.F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x. PMID: 32367170
- Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studd J.D., Sacco C., Alexia B., Sandri M.T., Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. PMID: 32353746
- Savilov P. On the possibilities of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2 infected patients. *Znanstvena misel journal.* 2020; 42 (2): 55–60. ISSN 3124-1123
- Harch P.G. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. *Med. Gas Res.* 2020; 10 (2): 61–62. DOI: 10.4103/2045-9912.282177. PMID: 32541128
- Грицова А.А., Ладария Е.Г., Боева И.А., Дмитриенко В.В., Денисенко А.Ф. Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии пациентов с профессиональным ХОЗЛ. *Университетская клиника.* 2015; 11 (2): 52–54.
- Mathieu D. (ed.) *Handbook of Hyperbaric Medicine.* Dordrecht: Springer; 2006: 816. DOI: 10.1007/1-4020-4448-8. ISBN 978-1-4020-4448-9
- Higuchi T., Oto T., Millar I.L., Levvey B.J., Williams T.J., Snell G.I. Preliminary Report of the Safety and Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy for Specific Complications of Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (11): 1302–1309. DOI: 10.1016/j.healun.2006.08.006. PMID: 17097493
- Шабунин А.В., Митрохин А.А., Воднева М.М., Готье С.В., Попцов В.Н., Головинский С.В., Цирьулникова О.М., Спирина Е.А., Ахаладзе Д.Г., Нечаев Н.Б., Латыпов Р.А. Гипербарическая оксигенация при трансплантации органов (клинический опыт на примере трансплантации легких). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016; 18 (5): 71. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-0
- Qi Z., Gao C.J., Wang Y.B., Ma X.M., Zhao L., Liu F.J., Liu X.H., Sun X.J., Wang X.J. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on ischemia-reperfusion inflammation and skin flap survival. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126 (20): 3904–3909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121165. PMID: 24157154
- Muralidharan V., Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy and liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2007; 9 (3): 174–182. DOI: 10.1080/13651820601175926. PMID: 18333218
- Memar M.Y., Yekani M., Alizadeh N., Baghi H.B. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for in-

References

- Guan W, Ni Z, Hu Yu, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang Jin-lin, Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Ya-hua, Peng P., Wang Jian-ming, Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013
- Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06088-1. PMID: 32415314
- Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Der Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favalaro E.J., Fareed J., Caprini J.A., Tafur A.J., Burton J.R., Francese D.P., Wang E.Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg L., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Steg P.G., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.J., Lip G.Y.H. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (23): 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. PMID: 32311448
- Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., Wang J., Qin Y., Zhang X., Yan X., Zeng X., Zhang S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393. PMID: 32224666
- Tu W.J., Cao J., Yu L., Hu X., Liu Q. Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1117–1120. DOI: 10.1007/s00134-020-06023-4. PMID: 32253448
- Klok F.A., Kruijff M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. PMID: 32291094
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., XaDe-labranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Gandet F.F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x. PMID: 32367170
- Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studd J.D., Sacco C., Alexia B., Sandri M.T., Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. PMID: 32353746
- Savilov P. On the possibilities of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2 infected patients. *Znanstvena misel journal.* 2020; 42 (2): 55–60. ISSN 3124-1123
- Harch P.G. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. *Med. Gas Res.* 2020; 10 (2): 61–62. DOI: 10.4103/2045-9912.282177. PMID: 32541128
- Grintsova A.A., Ladaria E.G., Boeva I.A., Dmitrienko V.V., Denisenko A.F. Application of hyperbaric oxygenation in complex therapy of patients with professional COPD. *Universitetskaya klinika.* 2015; 11 (2): 52–54 [In Russ.].
- Mathieu D. (ed.) *Handbook of Hyperbaric Medicine.* Dordrecht: Springer; 2006: 816. DOI: 10.1007/1-4020-4448-8. ISBN 978-1-4020-4448-9
- Higuchi T., Oto T., Millar I.L., Levvey B.J., Williams T.J., Snell G.I. Preliminary Report of the Safety and Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy for Specific Complications of Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (11): 1302–1309. DOI: 10.1016/j.healun.2006.08.006. PMID: 17097493
- Shabunin A.V., Mitrokhin A.A., Vodneva M.M., Gauthier S.V., Poptsov V.N., Golovinsky S.V., Tsurulnikova O.M., Spirina E.A., Akhaladze D.G., Nechaev N.B., Lатыпов Р. А. Hyperbaric oxygenation in organ transplantation (clinical experience on the example of lung transplantation). *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2016; 18 (5): 71 [In Russ.]. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-0
- Qi Z., Gao C.J., Wang Y.B., Ma X.M., Zhao L., Liu F.J., Liu X.H., Sun X.J., Wang X.J. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on ischemia-reperfusion inflammation and skin flap survival. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126 (20): 3904–3909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121165. PMID: 24157154
- Muralidharan V., Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy and liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2007; 9 (3): 174–182. DOI: 10.1080/13651820601175926. PMID: 18333218
- Memar M.Y., Yekani M., Alizadeh N., Baghi H.B. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for in-

- fections. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109: 440–447. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.142. PMID: 30399579
18. Benkó R, Miklós Z, Ágoston VA, Ithonvien K, Répás C, Csépanyi-Kömi R, Kerék M, Béres N.J., Horváth E.M. Hyperbaric Oxygen Therapy Dampens Inflammatory Cytokine Production and Does Not Worsen the Cardiac Function and Oxidative State of Diabetic Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8 (12): 607. DOI: 10.3390/antiox8120607. PMID: 31801203
 19. 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; 7: 36. DOI: 10.1186/1471-2431-7-36. PMID: 18005455
 20. Francis A., Baynosa R.C. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Compromised Graft or Flap. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2017; 6 (1): 23–32. DOI: 10.1089/wound.2016.0707. PMID: 28116225
 21. Sheikh A.Y., Gibson J.J., Rollins M.D., Hopf H.W., Hussain Z., Hunt T.K. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg.* 2000; 135 (11): 1293–1297. DOI: 10.1001/archsurg.135.11.1293. PMID: 11074883
 22. Mazariegos G.V., O'Toole K., Miele L.A., Dvorchik I., Meza M., Briassoulis G., Arzate J., Osorio G., Fung J.J., Reyes J. Hyperbaric Oxygen Therapy for Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation in Children. *Liver Transpl. Surg.* 1999; 5 (5): 429–436. DOI: 10.1002/lt.500050518. PMID: 10477845
 23. Godman C.A., Joshi R., Giardina C., Perdrizet G., Hightower L.E. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1197: 178–183. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x. PMID: 20536847
 24. Gurer A., Ozdogan M., Gomceli I., Demirag A., Gulbahar O., Arikok T., Kulacoglu H., Dundar K., Ozlem N. Hyperbaric oxygenation attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant. Proc.* 2006; 38 (10): 3337–3340. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.10.184. PMID: 17175266
 25. Ozden T.A., Uzun H., Bohloli M., Toklu A.S., Paksoy M., Simsek G., Durak H., Issever H., Ipek T. The Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Oxidant and Antioxidants Levels During Liver Regeneration in Rats. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; 203 (4): 253–265. DOI: 10.1620/tjem.203.253. PMID: 15297730
 26. Zhong X., Tao X., Tang Y., Chen R. The outcomes of hyperbaric oxygen therapy to retrieve hypoxemia of severe novel coronavirus pneumonia: first case report. *Zhonghua Hanghai Yixue yu Gaoqiya Yixue Zazhi*. 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2020.0001
 27. Tug T., Karatas F., Terzi S.M., Ozdemir N. Comparison of Serum Malondialdehyde Levels Determined by Two Different Methods in Patients With COPD: HPLC or TBARS Methods. *Lab Med.* 2005; 36 (1): 41–44. DOI: 10.1309/WTEET9TJ2LUMB3C3
 28. Khubutiya M.S., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G., Stepanov A.A. Measurements of platinum electrode potential in blood and blood plasma and serum. *Russ. J. Electrochem.* 2010; 46 (5): 537–541. DOI: 10.1134/S1023193510050071
 29. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf
 30. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002. PMID: 25588755
 31. Van den Brand J.M.A., Haagsmans B.L., van Riel D. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J. Comp. Pathol.* 2014; 151 (1): 83–112. DOI: 10.1016/j.jcpa.2014.01.004. PMID: 24581932
 32. Smith J.T., Willey N.J., Hancock J.T. Low dose ionizing radiation produces too few reactive oxygen species to directly affect antioxidant concentrations in cells. *Biol. Lett.* 2012; 8 (4): 594–597. DOI: 10.1098/rsbl.2012.0150. PMID: 22496076
 33. Goldin Michael M., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Goldin M.M., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Tarabrin Y.A., Hall P.J. Noninvasive diagnosis of dysfunctions in patients after organ transplantation by monitoring the redox potential of blood serum. *Transplantation.* 2015; 99 (6): 1288–1292. DOI: 10.1097/tp.0000000000000519. PMID: 25606793
 34. Леонов А.Н. Гипероксия: Адаптация. Саногенез. — Воронеж: ВГМА, 2006. — 192 с. ISBN 5-91132-003-7
 35. Савилов П.Н. Генетические механизмы гипероксического саногенеза. Бюллетень гипербарической биологии и медицины. 2007; 15 (1–4): 3–56.
 36. Сомова Л.М., Беседнова Н.Н., Плехова Н.Г. Апоптоз и инфекционные болезни. *Инфекция и иммунитет.* 2014; 4 (4): 303–318. DOI: 10.15789/2220-7619-2014-4-303-318
 37. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggemann M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364. PMID: 32396996
 38. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol. Int.* 2020; 1–6. DOI: 10.1002/cbin.11403. PMID: 32458561
 39. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., Gkavogianni T., Adami M.E., Katsaounou P., Ntaganou M., Kyriakopoulou M., Dimopoulos G., Koutsodimitropoulos I., Velissaris D., Koutfargyris P., Karageorgos A., Katrini K., Lekakis V., Lupse M., Kotsaki A., Renieris G., Theodoridou D., Panou V., Koukaki E., Koulouris N., Gogos C., Koutsoukou A. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020; 27 (6) 992–1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009. PMID: 32320677
 40. Benkó R, Miklós Z, Ágoston VA, Ithonvien K, Répás C, Csépanyi-Kömi R, Kerék M, Béres N.J., Horváth E.M. Hyperbaric Oxygen Therapy Dampens Inflammatory Cytokine Production and Does Not Worsen the Cardiac Function and Oxidative State of Diabetic Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8 (12): 607. DOI: 10.3390/antiox8120607. PMID: 31801203
 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; 7: 36. DOI: 10.1186/1471-2431-7-36. PMID: 18005455
 42. Francis A., Baynosa R.C. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Compromised Graft or Flap. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2017; 6 (1): 23–32. DOI: 10.1089/wound.2016.0707. PMID: 28116225
 43. Sheikh A.Y., Gibson J.J., Rollins M.D., Hopf H.W., Hussain Z., Hunt T.K. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg.* 2000; 135 (11): 1293–1297. DOI: 10.1001/archsurg.135.11.1293. PMID: 11074883
 44. Mazariegos G.V., O'Toole K., Miele L.A., Dvorchik I., Meza M., Briassoulis G., Arzate J., Osorio G., Fung J.J., Reyes J. Hyperbaric Oxygen Therapy for Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation in Children. *Liver Transpl. Surg.* 1999; 5 (5): 429–436. DOI: 10.1002/lt.500050518. PMID: 10477845
 45. Godman C.A., Joshi R., Giardina C., Perdrizet G., Hightower L.E. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1197: 178–183. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x. PMID: 20536847
 46. Gurer A., Ozdogan M., Gomceli I., Demirag A., Gulbahar O., Arikok T., Kulacoglu H., Dundar K., Ozlem N. Hyperbaric oxygenation attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant. Proc.* 2006; 38 (10): 3337–3340. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.10.184. PMID: 17175266
 47. Ozden T.A., Uzun H., Bohloli M., Toklu A.S., Paksoy M., Simsek G., Durak H., Issever H., Ipek T. The Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Oxidant and Antioxidants Levels During Liver Regeneration in Rats. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; 203 (4): 253–265. DOI: 10.1620/tjem.203.253. PMID: 15297730
 48. Zhong X., Tao X., Tang Y., Chen R. The outcomes of hyperbaric oxygen therapy to retrieve hypoxemia of severe novel coronavirus pneumonia: first case report. *Zhonghua Hanghai Yixue yu Gaoqiya Yixue Zazhi*. 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2020.0001
 49. Tug T., Karatas F., Terzi S.M., Ozdemir N. Comparison of Serum Malondialdehyde Levels Determined by Two Different Methods in Patients With COPD: HPLC or TBARS Methods. *Lab Med.* 2005; 36 (1): 41–44. DOI: 10.1309/WTEET9TJ2LUMB3C3
 50. Khubutiya M.S., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G., Stepanov A.A. Measurements of platinum electrode potential in blood and blood plasma and serum. *Russ. J. Electrochem.* 2010; 46 (5): 537–541. DOI: 10.1134/S1023193510050071
 51. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf
 52. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002. PMID: 25588755
 53. Van den Brand J.M.A., Haagsmans B.L., van Riel D. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J. Comp. Pathol.* 2014; 151 (1): 83–112. DOI: 10.1016/j.jcpa.2014.01.004. PMID: 24581932
 54. Smith J.T., Willey N.J., Hancock J.T. Low dose ionizing radiation produces too few reactive oxygen species to directly affect antioxidant concentrations in cells. *Biol. Lett.* 2012; 8 (4): 594–597. DOI: 10.1098/rsbl.2012.0150. PMID: 22496076
 55. Goldin Michael M., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Goldin M.M., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Tarabrin Y.A., Hall P.J. Noninvasive diagnosis of dysfunctions in patients after organ transplantation by monitoring the redox potential of blood serum. *Transplantation.* 2015; 99 (6): 1288–1292. DOI: 10.1097/tp.0000000000000519. PMID: 25606793
 56. Leonov A. N. Hyperoxia: Adaptation. Sanogenesis. — Voronezh; Voronezh State University of Medicine, 2006. — 192 p. [In Russ.]. ISBN 5-91132-003-7
 57. Savilov P.N. Genetic mechanisms of hyperoxic sanogenesis. *Byulleten' giperbaricheskoy biologii i meditsiny.* 2007; 15 (1–4): 3–56 [In Russ.].
 58. Somova L.M., Besednova N.N., Plekhova N.G. Apoptosis and infectious diseases. *Infektsiya i immunitet.* 2014; 4 (4): 303–318 [In Russ.]. DOI: 10.15789/2220-7619-2014-4-303-318
 59. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggemann M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364. PMID: 32396996
 60. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol. Int.* 2020; 1–6. DOI: 10.1002/cbin.11403. PMID: 32458561
 61. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., Gkavogianni T., Adami M.E., Katsaounou P., Ntaganou M., Kyriakopoulou M., Dimopoulos G., Koutsodimitropoulos I., Velissaris D., Koutfargyris P., Karageorgos A., Katrini K., Lekakis V., Lupse M., Kotsaki A., Renieris G., Theodoridou D., Panou V., Koukaki E., Koulouris N., Gogos C., Koutsoukou A. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020; 27 (6) 992–1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009. PMID: 32320677

Поступила 9.09.20

Received 9.09.20