

Первый опыт комбинированного применения оксида азота и молекулярного водорода в обеспечении операций на сердце у пациентов высокого риска

В.В.Пичугин¹ ✉, А.В.Дерюгина², С.Е.Домнин¹, А.С.Ширишин³, С.А.Федоров¹, С.Н.Буранов³, С.А.Журко¹, М.В.Рязанов¹, Ю.Д.Бричкин¹, Д.А.Данилова²

- ¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 603022, Россия, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
- ³ Федеральное государственное унитарное предприятие «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики»: 607188, Россия, Нижегородская обл., Саров, пр. Мира, 37

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности миокардиальной защиты при комбинированной подаче оксида азота (NO) (40 ppm) и водорода (1,2 ppm) в магистраль доставки газовой смеси аппарата искусственного кровообращения (ИК) в течение всего периода ИК. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 91$), у которых были выполнены операции на сердце в условиях ИК и фармакоологической кардиopleгии. Больные рандомизированы на 3 группы: 1-я ($n = 30$) (контрольная); пациентам 2-й ($n = 33$) и 3-й ($n = 28$) групп в экстракорпоральный контур ИК вводилась изолированная подача NO (40 ppm) и комбинированная подача NO (40 ppm) и водорода (1,2 ppm) соответственно. На этапах послеоперационного периода исследовались клинико-функциональные показатели (динамика сократительной функции миокарда по данным ультразвукового исследования); продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ); сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), стационаре; летальность; уровень маркера повреждения миокарда (ПМ) – сердечного тропонина I (сTnI). Для оценки степени ПМ рассчитывался индекс ПМ (ИПМ). **Результаты.** Установлено, что уровень сTnI в послеоперационном периоде статистически значимо возрастал у больных всех групп, однако был статистически значимо ниже у больных 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й группой на этапе окончания операции и через 12 и 24 ч после операции; у пациентов 3-й группы – на всех этапах исследования по сравнению с 1-й группой и через 12, 24 и 48 ч – по сравнению со 2-й группой. Выявлены статистически значимо более низкие значения ИПМ на всех этапах послеоперационного периода у больных 3-й группы по сравнению с таковыми у пациентов 1-й и 2-й группы. Изменения показателей сократительной функции миокарда свидетельствуют о более раннем и полноценном ее восстановлении у пациентов 2-й и 3-й группы (статистически значимо выше такового показателя у больных 1-й группы). У пациентов 2-й и 3-й групп по точному критерию Фишера отмечена статистически значимо более низкая частота развития острой сердечной недостаточности ($p = 0,046$) по сравнению с 1-й группой. Статистически значимых различий по частоте острой дыхательной и полиорганной недостаточности у пациентов 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й группой не выявлено. Также у пациентов 2-й и 3-й группы не отмечено каких-либо осложнений в раннем послеоперационном периоде. У пациентов 3-й группы отмечено статистически значимое снижение продолжительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ после операции по сравнению с таковыми у пациентов 2-й группы. **Заключение.** Изолированная подача NO в контур ИК оказывает дополнительный кардиопротективный эффект, что подтверждается статистически более низкими уровнями тропонина I и более сохраненными показателями сократительной функции миокарда на этапах послеоперационного периода по сравнению с таковыми при использовании стандартной технологии. При комбинированном применении NO и молекулярного водорода, подаваемых в контур ИК, показан более выраженный защитный эффект на миокард – выявлены статистически более низкие уровни тропонина I и ИПМ в послеоперационном периоде по сравнению с изолированным применением NO.

Ключевые слова: оксид азота, водород, искусственное кровообращение, операции на сердце.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и одобрено Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева» (протокол № 1 от 12.01.23). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

© Пичугин В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е., Ширишин А.С., Федоров С.А., Буранов С.Н., Журко С.А., Рязанов М.В., Бричкин Ю.Д., Данилова Д.А. Первый опыт комбинированного применения оксида азота и молекулярного водорода в обеспечении операций на сердце у пациентов высокого риска. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 32–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41

The first experience of the combined use of nitric oxide and molecular hydrogen for cardiac surgery in high-risk patients

Vladimir V. Pichugin¹ ✉, Anna V. Deryugina², Stepan E. Domnin¹, Alexander S. Shirshin³, Sergey A. Fedorov¹, Sergey N. Buranov³, Sergey A. Jourko¹, Michail V. Ryazanov¹, Yuriy D. Brichkin¹, Darya A. Danilova²

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”: ul. Vaneyeva 209, Nizhny Novgorod, 603136, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: pr. Gagarina 23, Nizhny Novgorod, 603022, Russia

³ Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics”: pr. Mira 37, Nizhegorodskaya obl., Sarov, 607188, Russia

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of myocardial protection with a combined supply of nitric oxide (NO) (40 ppm) and hydrogen (1.2 ppm) into the gas-air mixture delivery line of the cardiopulmonary bypass (CPB) machine during the entire period of CPB. **Methods.** The study included patients ($n = 91$) who had cardiac surgery under cardiopulmonary bypass and pharmacological cold cardioplegia. Patients were randomized into 3 groups. The Group 1 ($n = 30$) was control. Groups 2 ($n = 28$) and 3 ($n = 33$) received an isolated supply of NO (40 ppm) and a combined supply of NO (40 ppm) and hydrogen (1.2 ppm) into the extracorporeal IR circuit, respectively. During the postoperative period, clinical and functional indicators were studied (dynamics of myocardial contractile function according to ultrasound data); duration of artificial pulmonary ventilation (ALV); stay in the intensive care unit; hospital stay; mortality; level of marker of myocardial injury – troponin I (cTnI). Myocardial injury index (MII) was calculated to assess the degree of injury. **Results.** It was found that the level of cTnI in the postoperative period increased statistically significantly in all groups but was statistically significantly lower in Groups 2 and 3 compared to Group 1 at the end of the surgery and 12 and 24 hours after the surgery. Also, level of cTnI was statistically significantly lower in Group 3 at all stages of the study compared to Group 1 and after 12, 24 and 48 hours compared to Group 2. Statistically significantly lower MII values were revealed at all stages of the postoperative period in Group 3 compared with Groups 1 and 2. Changes in indicators of myocardial contractile function suggest an earlier and more complete recovery in Groups 2 and 3 (the changes were statistically significantly higher than that in Group 1). In Groups 2 and 3, the incidence of acute heart failure was statistically significantly lower ($p = 0.046$) compared to Group 1, according to Fisher's exact test. There were no statistically significant differences in the incidence of acute respiratory and multiple organ failure in Groups 2 and 3 compared to Group 1. Also, patients of Groups 2 and 3 did not experience any complications in the early postoperative period. In Group 3, there was a statistically significant decrease in the duration of mechanical ventilation and stay in the intensive care unit after surgery compared to Group 2. **Conclusion.** Isolated supply of NO into the IR circuit has an additional cardioprotective effect, which is confirmed by statistically lower levels of troponin I and smaller changes in the indicators of myocardial contractile function during the postoperative period compared to standard technology. A more pronounced protective effect on the myocardium was shown with the combined supply of NO and molecular hydrogen to the IR circuit as seen by statistically lower levels of troponin I and MII in the postoperative period compared with the isolated supply of NO.

Key words: nitric oxide, hydrogen, cardiopulmonary bypass, heart surgery.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev” (protocol No.1 dated January 12, 2023). Written informed consent was obtained from all patients prior to inclusion in the study.

© Pichugin V.V. et al., 2024

For citation: Pichugin V.V., Derugina A.V., Domnin S.E., Shirshin A.S., Fedorov S.A., Buranov S.N., Jourko S.A., Ryazanov M.V., Brichkin Yu.D., Danilova D.A. The first experience of the combined use of nitric oxide and molecular hydrogen for cardiac surgery in high-risk patients. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 32–41 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41

Совершенствование оперативной техники, анестезиологического обеспечения операций, повышение физиологичности методик искусственного кровообращения (ИК) сделали вмешательства на сердце относительно безопасными процедурами с летальностью, не превышающей 1–1,5 % в ведущих кардиохирургических центрах. Тем не менее до сих пор сохраняется проблема интраоперационного ишемически-реперфузионного повреждения миокарда (ИРПМ), актуальная вследствие определяющего влияния на клиническое течение раннего послеоперационного периода. Именно интраоперационное повреждение миокарда (ПМ) в первую очередь определяет развитие острой сер-

дечной недостаточности (ОСН) после 15–20 % вмешательств на сердце и нарушений ритма после 30 % этих процедур [1–3].

Миокардиальные осложнения в послеоперационном периоде связаны с комплексом факторов, которые включают ИРПМ [4, 5], а также активацию системного воспалительного ответа [6, 7]. Частота осложнений побуждает клиницистов на разработку эффективных способов защиты пациентов.

J. Gianetti et al. (2004) впервые опубликована работа об успешном клиническом применении ингаляционного оксида азота (iNO) при кардиохирургических вмешательствах [8]. По результатам исследования

влияния iNO (20 ppm), назначаемого в течение 8 ч во время и после ИК, сделан вывод о том, что iNO в низкой концентрации способен снижать высвобождение маркеров ПМ и противодействовать развитию субклинической левожелудочковой (ЛЖ) дисфункции во время и сразу после ИК. По результатам дальнейших исследований [9–11] также отмечено, что при включении газообразного NO в контур ИК подтверждено кардиопротективное действие NO, которое было связано с более низкими уровнями VIS и кардиоспецифическими маркерами крови – сердечного тропонина I (сTnI) и креатинфосфокиназы (СК-МВ).

В настоящее время наиболее популярным методом адьювантной кардиопротекции при проведении операций на сердце в условиях фармакоолодовой кардиоплегии и ИК является доставка NO в дозе 40 ppm в контур экстракорпоральной циркуляции на протяжении всего периода проведения ИК [12]. Недостатком данного способа является относительно невысокая эффективность в предупреждении ИРПМ. Тем не менее известно, что молекулярный водород связывает свободные радикалы гидроксила и пероксинитрита. Повреждающее воздействие этих радикалов на критически важные биомолекулы нуклеиновых кислот, липопротеидов мембран клеток и клеточных органелл приводит к ПМ при операциях в условиях ИК [13].

Актуальность данного исследования определена отсутствием в настоящее время в литературе результатов клинических исследований, посвященных комбинированному применению NO и водорода при операциях в условиях ИК.

Целью исследования явилась оценка эффективности миокардиальной защиты при комбинированной подаче NO (40 ppm) и водорода (1,2 ppm) в магистраль доставки газовой смеси аппарата ИК на протяжении всего периода проведения ИК.

Материалы и методы

Проведен анализ течения интра- и послеоперационного периодов у пациентов ($n = 91$), у которых были выполнены операции на клапанах сердца и сочетан-

ные операции в условиях ИК и комбинированной фармакоолодовой кардиоплегии. Всеми пациентами подписано информированное согласие о включении в исследование. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиника имени академика Б.А. Королева» (протокол № 1 от 12.01.23).

Больные по случайному принципу (метод конвертов) рандомизированы на 3 группы:

- 1-ю ($n = 30$) (контрольную) группу составили больные, у которых использовался стандартный протокол ИК с подачей в оксигенатор кислородно-воздушной смеси;
- 2-ю ($n = 33$) – лица, у которых в ходе ИК проводилась изолированная подача в экстракорпоральный контур NO (40 ppm);
- 3-ю ($n = 28$) – пациенты, у которых в ходе ИК проводилась комбинированная подача в экстракорпоральный контур NO (40 ppm) и водорода (1,2 ppm).

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту и тяжести состояния не выявлено.

У всех пациентов выполнены оперативные вмешательства на клапанах сердца или сочетанные операции на клапанах и коронарных артериях сердца. Все операции выполнялись в условиях нормотермического ИК, а с целью защиты миокарда использовалась комбинированная кристаллоидная фармакоолодовая кардиоплегия раствором *Custadiol* (Германия).

Длительность ИК (среднее \pm стандартное отклонение) у пациентов 1-й группы составила $100,3 \pm 30,3$ мин, 2-й – $124,6 \pm 39,9$ мин, 3-й – $117,4 \pm 45,1$ мин.

Время пережатия аорты у пациентов 1-й группы составило $75,6 \pm 23,1$ мин, 2-й – $93,1 \pm 31,9$ мин, 3-й – $89,3 \pm 31,8$ мин.

Статистически значимых различий между группами не выявлено. У пациентов 1-й группы (контроль) ИК выполнялось согласно протоколу, принятому в Государственном бюджетном учреждении здраво-

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов
Table 1
Clinical characteristics of the patients

Показатель	1-я группа ($n = 30$)	2-я группа ($n = 33$)	3-я группа ($n = 28$)
Пол, n (%):			
• мужской	12 (40,0)	16 (48,5)	17 (60,7)
• женский	18 (60,0)	17 (51,5)	11 (39,3)
Возраст, годы	$54,1 \pm 1,4$	$59,5 \pm 1,4$	$58,5 \pm 1,1$
Функциональный класс по NYHA, n (%):			
• III	28 (93,3)	26 (78,8)	21 (75,0)
• IV	2 (6,6)	7 (21,1)	7 (25,0)
Фракция выброса ЛЖ, %	$56,0 \pm 1,5$	$54,4 \pm 1,4$	$50,4 \pm 1,6$

Примечание: NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ЛЖ – левый желудочек.

охранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева». У пациентов 2-й группы подача газообразного NO (40 ppm) осуществлялась в линию доставки газов в оксигенатор аппарата ИК. В качестве генератора газообразного NO использовался аппарат «Тианокс» (Федеральное государственное унитарное предприятие «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», Россия), дозирование NO осуществлялось с помощью встроенного монитора генерирующего устройства (рис. 1). Подача NO в контур ИК начиналась с момента выхода на расчетную производительность перфузии и продолжалась до момента окончания ИК. У пациентов 3-й группы комбинированная подача газообразного NO (40 ppm) и молекулярного водорода (1,2 ppm) осуществлялась в линию доставки газов в оксигенатор аппарата ИК. В качестве генератора газообразного NO использовался аппарат «Тианокс», а в качестве генератора водорода – аппарат *BozonH2/O3 UVcontrol* (Econika Medical Engineering) (рис. 2). Дозирование газов осуществлялось с помощью встроенных мониторов генерирующих их устройств. Схема подключения подачи газов в экстракорпоральный контур представлена на рис. 3.

После достижения расчетной объемной скорости перфузии в контур экстракорпоральной циркуляции осуществлялась подача NO в дозе 40 ppm и водорода в дозе 1,2 ppm. Данный протокол подачи NO и водорода сохранялся на протяжении всего периода проведения ИК. Подача газов в контур экстракорпоральной циркуляции прекращалась после восстановления эффективной сердечной деятельности за 5 мин до окончания ИК.

Для оценки эффективности миокардиальной защиты при комбинированной подаче NO (40 ppm) и водорода (1,2 ppm) в интра- и послеоперационном периоде использовались клиничко-функциональные показатели (динамика сократительной функции миокарда по данным ультразвукового исследования, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), продолжительность госпитализации, летальность) и уровень маркера ПМ (сTnI) на следующих этапах послеоперационного периода:

- I – при поступлении пациента в операционную (исходно);
- II – через 12 ч после операции;
- III – через 24 ч после операции;
- IV – через 48 ч после операции.

Индекс ПМ (ИПМ) для оценки степени ПМ рассчитывался при помощи следующей формулы [14]:

$$\text{ИПМ} = \text{TnI}_{\text{поздний}} / \text{TnI}_{\text{ранний}}$$

Исследование высокочувствительного тропонина I в плазме проводилась с помощью тест-системы PATHFAST cTnI, предназначенной для диагности-



Рис. 1. Генератор оксида азота «Тианокс»
Figure 1. Nitrogen oxide generator Tianox



Рис. 2. Генератор молекулярного водорода аппарат *BozonH2/O3 UVcontrol* (Econika Medical Engineering)
Figure 2. Molecular hydrogen generator *BozonH2/O3 UVcontrol* (Econika Medical Engineering)

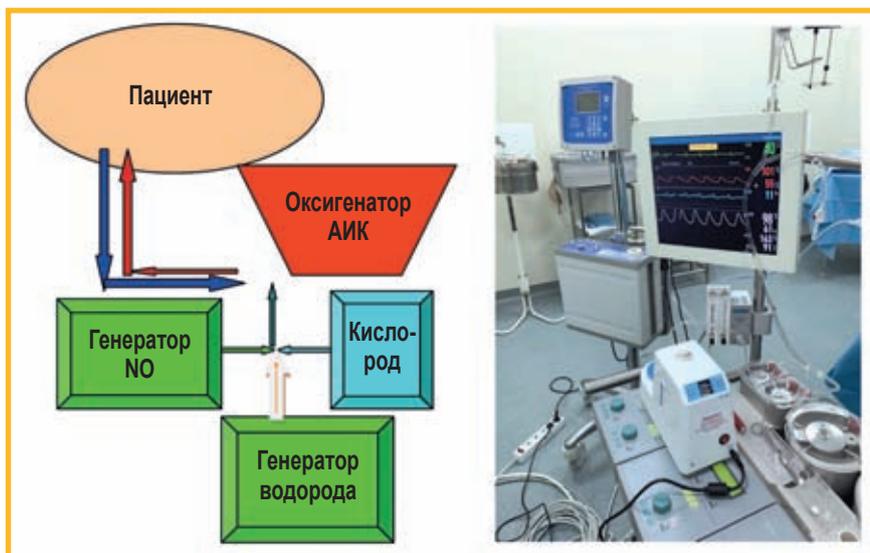


Рис. 3. Схема и фото комбинированного подключения генератора оксида азота и генератора молекулярного водорода
Примечание: NO – оксид азота; АИК – аппарат искусственного кровообращения.
Figure 3. Diagram and photo of a combined connection of a nitrogen oxide generator and a molecular hydrogen generator

ки на анализаторе PATHFAST (*Mitsubishi Chemical Medience Corp.*, Япония). Процедура проведения анализа основана на методе хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием технологии *Magtration*[®]. Моноклональные антитела к сTnI, связанные со щелочной фосфатазой и моноклональные антитела к сTnI на магнитных частицах смешивались с образцами гепаринизированной крови или плазмы. сTnI образца связывается с антителами к сTnI, образуя иммунокомплекс с мечеными ферментом антителами и антителами на магнитных частицах. После удаления несвязавшегося материала к иммунному комплексу добавлялся хемилюминесцентный субстрат. После короткой инкубации под воздействием ферментной реакции в смеси начиналась люминесценция, интенсивность которой зависела от концентрации сTnI в образце. Расчет результата проводится по стандартной калибровочной кривой.

Эхокардиографическое исследование проводилось при помощи ультразвуковой системы PHILIPSCX50 с датчиком X7-2t и включало определение систолической функции ЛЖ, измерение конечных диастолического и систолического объемов ЛЖ, определение фракции выброса ЛЖ по модифицированному методу Симпсона. Указанные измерения проводились 3 раза, брался средний результат.

Исследование указанных функциональных показателей сердца осуществлялось на следующих этапах:

- 1-й – после перевода в ОРИТ;
- 2-й – через 12 ч после операции;
- 3-й – через 24 ч после операции;
- 4-й – через 48 ч после операции.

Для оценки клинического течения послеоперационного периода изучались частота развития послеоперационной ОСН, продолжительность респираторной поддержки с момента поступления пациента в ОРИТ, продолжительность пребывания пациента в ОРИТ, наличие других послеоперационных осложнений (острая дыхательная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности, острое нарушение мозгового кровообращения, кровотечение), госпитальная летальность.

Статистический анализ проведен при помощи программ *Microsoft Excel 2003*, *Statistica 6*, расчет точного критерия Фишера для анализа четырехпольных таблиц проводился онлайн (<https://medstatistic.ru/>). Характер распределения данных оценивался с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, т. к. данные тесты дают в основном сходную, но нередко различную статистику. Для статистического анализа данных, соответствующих закону о нормальном распределении, использовались дисперсионный анализ ANOVA (*ANalysis Of VAriance*) и критерий Даннета, при проведении которого учитывается эффект множественных сравнений с контрольной группой (*Algina J., Olejnik S.*, 2003). Результаты всех тестов считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика уровня тропонина (TnI) и ИПМ после операции представлены в табл. 2, 3. ИПМ для оценки степени ПМ рассчитывался при помощи указанной выше формулы [14].

Статистически значимых различий по исходным уровням сTnI у пациентов всех исследуемых групп не выявлено. По окончании операции отмечено статистически значимое возрастание уровня сTnI у больных всех групп:

- $\leq 2,62 \pm 0,20$ нг / мл – в 1-й группе;
- $\leq 1,21 \pm 0,46$ нг / мл – во 2-й группе;
- $\leq 1,50 \pm 0,20$ нг / мл – в 3-й группе.

Необходимо отметить статистически значимо более низкий уровень сTnI у больных 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й, различия между больными 2-й и 3-й группы не выявлено.

Через 12 ч после операции у пациентов 1-й и 2-й группы отмечено статистически значимое возрастание уровня сTnI по сравнению с предыдущим этапом: $\leq 3,41 \pm 0,40$ нг / мл – в 1-й группе, $\leq 1,89 \pm 0,30$ – во 2-й, при этом уровень сTnI у пациентов 2-й группы был статистически значимо ниже, чем у больных 1-й группы. У больных 3-й группы отмечено снижение уровня сTnI до $1,20 \pm 0,15$ нг / мл, при

Таблица 2
Динамика содержания тропонина I в послеоперационном периоде; нг / мл
Table 2
Troponin I levels in the postoperative period; ng/ml

Группа	Период				
	исходно	после операции	через 12 ч	через 24 ч	через 48 ч
1-я	0,020 ± 0,003	2,62 ± 0,20	3,41 ± 0,40	2,54 ± 0,26	1,65 ± 0,15
2-я	0,010 ± 0,002	1,21 ± 0,46*	1,89 ± 0,30*	1,70 ± 0,25*	1,40 ± 0,15
3-я	0,030 ± 0,005	1,50 ± 0,20*	1,20 ± 0,15 ^{*,**}	1,3 ± 0,30 ^{*,**}	0,70 ± 0,07 ^{*,**}

Примечание: статистически значимое различие с пациентами: * – 1-й группы; ** – 2-й группы.

Note: statistically significant difference compared to: *, Group 1; **, Group 2.

Таблица 3
Динамика уровня индекса повреждения миокарда после операции
Table 3
Changes in the myocardial injury index after surgery

Группа	Через 12 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
1-я	1,30 ± 0,15	0,97 ± 0,04	0,63 ± 0,05
2-я	1,56 ± 0,25	1,40 ± 0,18	1,16 ± 0,10
3-я	0,80 ± 0,11*	0,86 ± 0,05*	0,47 ± 0,05*

Примечание: * – статистически значимое различие с пациентами 1-й и 2-й групп.

Note: *, statistically significant difference compared to Groups 1 and 2.

этом данный показатель был статистически значимо ниже по сравнению с таковым у пациентов 1-й и 2-й группы.

Через 24 ч после операции у пациентов всех групп отмечено снижение уровня сТnI:

- $\leq 2,54 \pm 0,26$ нг / мл – в 1-й группе;
- $\leq 1,70 \pm 0,25$ нг / мл – во 2-й группе;
- $\leq 1,30 \pm 0,30$ нг / мл – в 3-й группе.

На данном этапе исследования уровень сТnI был статистически значимо ниже у пациентов 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й, а также у больных 3-й группы по сравнению со 2-й.

Через 48 ч после операции установлено дальнейшее снижение уровня сТnI во всех группах больных:

- $\leq 1,65 \pm 0,15$ нг / мл – в 1-й группе;
- $\leq 1,40 \pm 0,15$ нг / мл – во 2-й группе;
- $\leq 0,70 \pm 0,07$ нг / мл – в 3-й группе.

На данном этапе исследования уровень сТnI также был статистически значимо ниже у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группой. Статистически значимой разницы по данному показателю между пациентами 1-й и 2-й группы не выявлено.

Таким образом, при исследовании уровня тропонина I в послеоперационном периоде у пациентов всех 3 групп выявлено статистически значимое увеличение его содержания. При этом необходимо отметить, что уровень сТnI статистически значимо ниже у больных 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й на этапе окончания операции и через 12 и 24 ч после операции; у пациентов 3-й группы – на всех этапах исследования по сравнению с 1-й группой и через 12, 24 и 48 ч – по сравнению со 2-й группой.

Динамика уровня ИПМ (см. табл. 3) после операции свидетельствует о статистически значимо более низких значениях показателя на всех этапах послеоперационного периода у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й группы.

Изменения показателей сократительной функции миокарда на этапах ближайшего послеоперационного периода представлены в табл. 4. Приведенные данные свидетельствуют о более раннем и полноценном восстановлении сократительной функции миокарда у пациентов 2-й и 3-й группы. Фракция выброса ЛЖ как интегральный показатель сократимости миокарда была статистически значимо выше у пациентов 1-й группы на всех этапах послеоперационного периода.

Клинические исходы представлены в табл. 5. У пациентов 2-й и 3-й группы отмечена статистически значимо более низкая частота развития ОШН ($p = 0,046$) по точному критерию Фишера по сравнению с пациентами 1-й группы. Статистически значимых различий по частоте острой дыхательной и полиорганной недостаточности у пациентов 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й группой не выявлено. При этом у пациентов 2-й и 3-й группы каких-либо осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено.

Как следует из представленных в табл. 5 данных, у пациентов 3-й группы отмечено статистически значимое снижение продолжительности ИВЛ после операции и продолжительности пребывания в ОРИТ по сравнению со 2-й группой.

Таким образом, при комбинированном применении NO и молекулярного водорода в ходе ИК позволило существенно снизить уровень маркера ПМ – тропонина I – через 12, 24 и 48 ч после операции, обеспечивало статистически значимое снижение ИПМ и более высокую фракцию выброса ЛЖ на этапах послеоперационного периода.

Обсуждение

Клинических исследований, посвященных протективному эффекту NO на миокард, в настоящее время крайне мало. По данным опубликованных работ, посвященных в основном подаче газообразного NO в оксигенатор в ходе ИК, подтверждено дополнительное кардиопротективное действие NO, которое было связано с более низкими уровнями освобождения маркеров

Таблица 4
Показатели сократительной функции миокарда на этапах ближайшего послеоперационного периода
Table 4
Indicators of myocardial contractile function during the immediate postoperative period

Показатель	Группа больных	Этап исследования			
		поступление в ОРИТ	через 12 ч	через 24 ч	через 48 ч
КДО, мл	1-я	131,9 ± 12,1	172,4 ± 11,9*	180,6 ± 11,1*	160,9 ± 12,7*
	2-я	130,6 ± 12,3	160,0 ± 11,3*	158,9 ± 12,3*	142,6 ± 11,5
	3-я	128,9 ± 10,0	138,0 ± 11,5**	147,5 ± 11,5**	139,9 ± 11,0
КСО, мл	1-я	69,9 ± 6,1	94,7 ± 5,8*	84,4 ± 6,3	76,9 ± 6,6
	2-я	62,9 ± 6,2	81,7 ± 6,1*	75,1 ± 5,9*	67,9 ± 6,2
	3-я	63,1 ± 6,8	68,1 ± 6,3**	70,8 ± 5,4**	65,1 ± 5,8
ФВ ЛЖ, %	1-я	49,1 ± 1,3	46,0 ± 1,0*	45,2 ± 1,1*	50,0 ± 1,0
	2-я	52,1 ± 1,1	50,1 ± 0,9**	50,7 ± 1,0**	52,1 ± 1,1
	3-я	51,2 ± 1,0	53,3 ± 0,9**	54,3 ± 1,1**	53,8 ± 1,0**

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; КДО – конечный диастолический, КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; статистически значимые изменения ($p \leq 0,05$): * – по сравнению с исходным этапом; ** – по сравнению с 1-й группой на аналогичном этапе.

Note: statistically significant changes ($p \leq 0.05$): *, compared to baseline; **, compared to Group 1 at the same stage.

Таблица 5
Клинические исходы у больных
Table 5
Clinical outcomes in patients

Характеристики	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Продолжительность ИВЛ после операции, ч	8,0 ± 0,5	6,9 ± 0,7	4,7 ± 0,5**
ОСН, n (%)	4 (13,3)	0*	0*
ОДН, n (%)	3 (10,0)	0	0
Полиорганная недостаточность, n (%)	2 (6,7)	0	0
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	40,0 ± 2,3	33,2 ± 1,1	27,1 ± 1,5**
Летальность, %	0	0	0
Сроки пребывания в стационаре, койко-дни	11,0 ± 2,7	10,1 ± 2,1	9,5 ± 2,0

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОСН – острая сердечная недостаточность; ОДН – острая дыхательная недостаточность; статистически значимое различие: * – по сравнению с 1-й группой, ** – между пациентами 2-й и 3-й группы.

Note: statistically significant difference: *, compared to Group 1, **, between patients of Groups 3 and 2.

ПМ (сTnI и СК-МВ) [9–12]. Считается, что защитный эффект iNO на сердце связан с увеличением количества метаболитов NO в крови до уровня, достаточного для снижения ИРПМ. В связи с накоплением максимально возможного уровня метаболитов NO рекомендуется применять ингаляции NO в высоких концентрациях (80 ppm), что позволяет повысить уровни RSNO и NO-гема, нитрата в плазме и сердце в течение 30–180 мин соответственно [15]. Каждый из этих метаболитов может быть преобразован обратно в NO и, таким образом, служить резервуаром NO. Метаболиты NO могут действовать как до, так и после фармакологического кондиционирующего агента, что объясняет кардиозащиту, обеспечиваемую iNO.

По данным клинических исследований, посвященных применению iNO при кардиохирургических вмешательствах [16], показано, что iNO также оказывает клинически выраженный эффект фармакологического прекодиционирования миокарда, а его эффективность зависит от продолжительности назначения ингаляций.

По результатам проведенных исследований изолированной подачи NO в газонесущую линию ИК (2-я группа больных) также установлен кардиопротективный эффект NO, что подтверждается статистически более низкими уровнями сTnI и более сохранными показателями сократительной функции миокарда на этапах послеоперационного периода.

По данным клинического исследования, посвященного изолированному применению молекулярного водорода в ходе операции в условиях ИК [17], выявлено снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в послеоперационном периоде, что связывается с проявлением прямого антиоксидантного действия молекулярного водорода и возможным опосредованным влиянием его через модуляцию концентрации активных форм кислорода, являющихся естественными сигнальными мессенджерами и имеющих важное значение для регуляции деятельности клеток.

Наблюдались также увеличение электрофоретической подвижности, усиление метаболизма эритро-

цитов, снижение агрегации эритроцитов по сравнению с соответствующими показателями у пациентов контрольной группы [18]. Кроме этого, снижение проявлений оксидативного стресса под влиянием молекулярного водорода сопровождалось более благоприятным течением раннего послеоперационного периода. Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии защитных свойств молекулярного водорода.

Таким образом, по результатам анализа клинических исследований, посвященных изолированному применению NO и молекулярного водорода при выполнении операций на сердце в условиях ИК, сделан вывод о кардиопротективном эффекте указанных агентов. Необходимо отметить, что механизм их воздействия различен: они оказывают эффект на различные звенья повреждения, возникающего при ИК, что позволило выдвинуть гипотезу об их комбинированном применении с расчетом на потенцирующий эффект. Клинических исследований, посвященных комбинированному применению NO и молекулярного водорода при операциях с ИК, в доступной литературе не обнаружено.

Гипотеза подтверждена по данным проведенного пилотного клинического исследования. При сравнительной оценке изолированного и комбинированного, в сочетании с молекулярным водородом, применения NO, показан более выраженный защитный эффект на миокард исследуемой комбинации. В частности, выявлены статистически более низкие уровни сTnI и ИПМ в послеоперационном периоде при комбинированном применении NO и молекулярного водорода. Безусловно, для подтверждения эффективности данной технологии необходимо проведение расширенных многоцентровых рандомизированных исследований.

Заключение

При изолированной подаче NO в контур ИК отмечен дополнительный кардиопротективный эффект, что подтверждается статистически более низкими уровнями тропонина I и более сохранными показателями сократительной функции миокарда на этапах послеоперационного периода по сравнению со стандартной технологией.

При комбинированном применении NO и молекулярного водорода, подаваемых в контур ИК, показан более выраженный защитный эффект на миокард: выявлены статистически более низкие уровни тропонина I и ИПМ в послеоперационном периоде при сравнении с изолированным применением NO.

Литература

- Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб: НП-Принт; 2013.
- Лалетин Д.А., Баутин А.Е., Рубинчик В.Е. и др. Параллели между гемодинамическим профилем и активностью биомаркеров при различных формах острой сердечной недостаточности в раннем периоде после коронарного шунтирования. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 12 (2): 27–33. Доступно на: <https://www.vair-journal.com/jour/article/view/16>
- Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G. et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PProject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection [PREVENT] IV). *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (5): 546–551. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.069.
- Borhetti V., Piccin C., Luciani G.B. et al. Postperfusionssyndrom. In: Tschaut R.J., ed. *Extrakorporale zirkulation in theorie und praxis*. Lengerich, Berlin, Dusseldorf, Leipzig, Riga, Scottsdale (USA), Wien, Zagreb: Pabst; 1999: 467–488.
- Локшин Л.С., Лурье Г.О., Дементьева И.И. Искусственное и вспомогательное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии: практическое пособие. М.; 1998.
- Меньшугин И.Н. Искусственное кровообращение у детей в условиях ганглионарной блокады и пульсирующего потока: руководство для врачей. СПб: Специальная литература; 1998.
- Hanssen S.J., Derikx J.P., Vermeulen Windsant I.C. et al. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann. Surg.* 2008; 248 (1): 117–125. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181784cc5.
- Камешников Н.О., Подоксенов Ю.К., Мандель И.А. и др. Способ проведения искусственного кровообращения при обеспечении кардиохирургических вмешательств: Патент RU 2611938. Оpubл. 01.03.17. Доступно на: https://patents.s3.yandex.net/RU2611938C1_20170301.pdf
- Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127 (1): 44–50. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2002.08.001.
- Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146 (3): 530–536. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100.
- James Ch., Millar J.C., Horton S. et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (11): 1744–1752. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6.
- Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157 (6): 2328–2336.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
- Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д., Медведев А.П. и др. Использование молекулярного водорода при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09.
- Дорофейков В.В., Шешурина Т.А., Вавилова Т.В. Способ оценки повреждения миокарда и риска развития осложнений после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: Патент RU 2760242. Оpubл. 01.03.21. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2760242C1_20211123
- Nagasaka Y., Fernandez B.O., Steinbicker A.U. et al. Nitric oxide pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): Organ-specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites. *Nitric Oxide*. 2018; 80: 52–60. DOI: 10.1016/j.niox.2018.08.006.
- Пичугин В.В., Сейфетдинов И.Р., Рязанов М.В. и др. Клиническая оценка эффективности фармакологического preconditionирования миокарда оксидом азота при операциях с искусственным кровообращением. *Клиническая физиология кровообращения*. 2020; 17 (3): 203–211. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-203-211.
- Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д., Медведев А.П. и др. Использование молекулярного водорода при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09.
- Deryugina A.V., Danilova D.A., Brichkin Y.D. et al. Molecular hydrogen exposure improves functional state of red blood cells in the early postoperative period: a randomized clinical study. *Med. Gas Res.* 2023; 13 (2): 59–66. DOI: 10.4103/2045-9912.356473.

Поступила: 01.11.23

Принята к печати: 11.12.24

References

- Shlyakhto E.V., Petrishchev N.N., Galagudza M.M. [Cardioprotection: fundamental and clinical aspects]. St. Petersburg: NP-Print; 2013 (in Russian).
- Laletin D.A., Bautin A.E., Rubinchik V.E. et al. [Between the hemodynamic profile and biomarkers activity in different forms of acute heart failure in the early period after aortocoronary bypass]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2015; 12 (2): 27–33. Available at: <https://www.vair-journal.com/jour/article/view/16> (in Russian).
- Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G. et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PProject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection [PREVENT] IV). *Am. J. Cardiol*. 2008; 102 (5): 546–551. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.069.
- Borhetti V., Piccin C., Luciani G.B. et al. Postperfusionssyndrom. In: Tschart R.J., ed. *Extracorporale zirkulation in theorie und praxis*. Lengerich, Berlin, Dusseldorf, Leipzig, Riga, Scottdale (USA), Wien, Zagreb: Pabst; 1999: 467–488.
- Lokshin L.S., Lur'e G.O., Dement'eva I.I. [Artificial and assisted circulation in cardiovascular surgery: Practice guideline]. Moscow; 1998 (in Russian).
- Men'shugin I.N. [Artificial circulation in children under conditions of ganglion blockade and pulsatile flow: Guide]. St. Petersburg: Spetsial'naya literatura; 1998 (in Russian).
- Hanssen S.J., Derikx J.P., Vermeulen Windsant I.C. et al. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann. Surg*. 2008; 248 (1): 117–125. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181784cc5.
- Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Mandel' I.A. [Method of performing artificial blood circulation when providing cardiac surgery]: Patent RU 2611938. Print: March 01, 2017. Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2611938C1_20170301.pdf (in Russian).
- Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2004; 127 (1): 44–50. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2002.08.001.
- Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013; 146 (3): 530–536. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100.
- James Ch., Millar J.C., Horton S. et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (11): 1744–1752. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6.
- Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2019; 157 (6): 2328–2336.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
- Danilova D.A., Brichkin Yu.D., Medvedev A.P. [The use of molecular hydrogen in cardiac surgery under conditions of artificial circulation]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09 (in Russian).
- Dorofeykov V.V., Sheshurina T.A., Vavilova T.V. [A method for assessing myocardial damage and the risk of complications after heart surgery under artificial circulation]: Patent RU 2760242. Print: March 01, 2021. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2760242C1_20211123 (in Russian).
- Nagasaka Y., Fernandez B.O., Steinbicker A.U. et al. Nitric oxide pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): Organ-specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites. *Nitric Oxide*. 2018; 80: 52–60. DOI: 10.1016/j.niox.2018.08.006.
- Pichugin V.V., Seyfetdinov I.R., Ryazanov M.V. et al. [A clinical evaluation of the effectiveness of pharmacological preconditioning of the myocardium with nitric oxide in operations with cardiopulmonary bypass]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2020; 17 (3): 203–211. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-203-211 (in Russian).
- Danilova D.A., Brichkin Yu.D., Medvedev A.P. et al. [Application of molecular hydrogen in heart surgery under cardiopulmonary bypass]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09 (in Russian).
- Deryugina A.V., Danilova D.A., Brichkin Y.D. et al. Molecular hydrogen exposure improves functional state of red blood cells in the early postoperative period: a randomized clinical study. *Med. Gas Res*. 2023; 13 (2): 59–66. DOI: 10.4103/2045-9912.356473.

Received: November 01, 2023

Accepted for publication: December 11, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Пичугин Владимир Викторович – д. м. н., профессор, научный руководитель отделения анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (920) 026-77-22; e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>)

Vladimir V. Pichugin, Doctor of Medicine, Professor, Scientific Director, Department of Anesthesiology and Resuscitation, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (920) 026-77-22; e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>)

Дерюгина Анна Вячеславовна – д. б. н., доцент, заведующая кафедрой физиологии и анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (910) 396-59-43; e-mail: derugina69@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8812-8559>)

Anna V. Deryugina, Doctor of Biology, Associate Professor, Head of the Department of Physiology and Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (910) 396-59-43; e-mail: derugina69@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8812-8559>)

Домнин Степан Евгеньевич – к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (962) 508-35-05; e-mail: stepan.domnin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7146-5927>)

Stepan E. Domnin, Candidate of Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (962) 508-35-05; e-mail: stepan.domnin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7146-5927>)

Ширшин Александр Сергеевич – к. т. н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики»; тел.: (910) 879-10-16; e-mail: sailshir@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3636-6210>)

Alexander S. Shirshin, Candidate of Engineering, Leading Researcher, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (910) 879-10-16; e-mail: sailshir@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3636-6210>)

Федоров Сергей Андреевич – к. м. н., врач-сердечно-сосудистый хирург Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (987) 080-46-23; e-mail: sergfeodorov1991@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>)

Sergey A. Fedorov, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (987) 080-46-23; e-mail: sergfeodorov1991@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>)

Буранов Сергей Николаевич – к. т. н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики»; тел.: (908) 166-01-12; e-mail: staff@vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4166-5960>)

Sergey N. Buranov, Candidate of Engineering, Leading Researcher, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (908) 166-01-12; e-mail: staff@vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4166-5960>)

Журко Сергей Александрович – к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (903) 609-34-15; e-mail: zhurkoser@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>)

Sergey A. Jourko, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, Head of Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (903) 609-34-15; e-mail: zhurkoser@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>)

Рязанов Михаил Валерьевич – к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (951) 919-48-07; e-mail: riazanov_mv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-3608>)

Michail V. Ryazanov, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, Head of Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (951) 919-48-07;

e-mail: riazanov_mv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-3608>)

Бричкин Юрий Дмитриевич – д. м. н., профессор-консультант Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (903) 609-04-01; e-mail: y.d.brichkin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-9652>)

Yuriy D. Brichkin, Doctor of Medicine, Professor-consultant, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (903) 609-04-01; e-mail: y.d.brichkin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-9652>)

Данилова Дарья Андреевна – старший преподаватель кафедры физиологии и анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (910) 396-59-43; e-mail: danilova@ibbm.unn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7511-5123>)

Darya A. Danilova, Senior Lecturer, Department of Physiology and Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (910) 396-59-43; e-mail: danilova@ibbm.unn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7511-5123>)

Участие авторов

Пичугин В.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

Дерюгина А.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

Домнин С.Е. – сбор и обработка материала, статистическая обработка материала

Ширшин А.С. – сбор и обработка материала, статистическая обработка материала

Федоров С.А. – сбор и обработка материала

Буранов С.Н. – статистическая обработка материала

Журко С.А. – сбор и обработка материала

Рязанов М.В. – сбор и обработка материала

Бричкин Ю.Д. – написание текста

Данилова Д.А. – концепция и дизайн исследования

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Pichugin V.V. – concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text

Deryugina A.V. – concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text

Domnin S.E. – collection and processing of the material, statistical processing of the material

Shirshin A.S. – collection and processing of the material, statistical processing of the material

Fedorov S.A. – collection and processing of the material

Buranov S.N. – statistical processing of the material

Jourko S.A. – collection and processing of the material

Ryazanov M.V. – collection and processing of the material

Brichkin Yu.D. – writing the text

Danilova D.A. – concept and design of the study

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.