

Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние внутренних органов: экспериментальное исследование

А.Е.Баутин¹ ✉, А.М.Радовский¹, А.О.Маричев¹, В.В.Осовских¹, Н.Ю.Семенова¹, З.Е.Артюхина¹, С.Е.Воронин¹, Л.А.Мурашова², Н.А.Котин¹, В.А.Цинзерлинг¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме

Целью исследования являлась оценка влияния оксида азота (NO), добавляемого в оксигенатор в период искусственного кровообращения (ИК), на печень и почки свиней. **Материалы и методы.** Эксперимент проводился на свиньях ($n = 10$), которым выполнялась операция на сердце с использованием ИК. Животным экспериментальной группы во время ИК в оксигенатор добавлялся NO в концентрации 100 ppm (группа «ИК-NO») ($n = 5$). Животные контрольной группы («ИК-контроль») ($n = 5$) NO не получали. Длительность операции составила 4 ч, после чего следовало послеоперационное наблюдение в течение 12 ч. Для оценки повреждения печени и почек определялись уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, креатинина и липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL), исходно, при отлучении от ИК и через 6 и 12 ч после отлучения от ИК. Также проводилось патоморфологическое исследование печени и почек. **Результаты.** При проведении эксперимента намеренно использовался длительный период ИК, после которого у свиней обнаружено повреждение печени. У животных группы «ИК-контроль» выявлено повышение концентрации АЛТ – с 43 (34; 44) ед. / л исходно до 82 (53; 99) ед. / л – через 12 ч после ИК ($p < 0,05$). Концентрация АСТ в группе «ИК-контроль» увеличилась с 25 (17; 26) ед. / л исходно до 269 (164; 376) ед. / л – через 12 ч после ИК ($p < 0,05$). Статистически значимого повышения концентрации АЛТ и АСТ в группе «ИК-NO» не отмечено. Значимых различий в концентрациях АЛТ и АСТ между группами «ИК-NO» и «ИК-контроль» не обнаружено. У свиней группы «ИК-контроль» выявлено повышение уровня креатинина со 131 (129; 133) мкмоль / л исходно до 273 (241; 306) мкмоль / л – через 12 ч после ИК ($p < 0,05$). Значительного повышения уровня креатинина в группе «ИК-NO» не установлено. Через 12 ч после отлучения от ИК концентрация креатинина в группе «ИК-NO» была значимо ниже, чем в группе «ИК-контроль» (183 (168; 196) мкмоль / л vs 273 (241; 306) мкмоль / л соответственно; $p = 0,008$). Значимых различий между исследуемыми группами по уровню NGAL не установлено. При патоморфологическом исследовании обнаружены характерные альтеративные изменения в тканях, нарушение кровообращения, воспалительная инфильтрация разной степени выраженности, что в комплексе является проявлением острого повреждающего действия ИК на ткани. В группе «ИК-NO» степень выраженности патологических изменений, измеряемая в баллах, была ниже, чем в контрольной группе, однако статистически значимых различий не отмечено. **Заключение.** В случае длительного ИК при добавлении в оксигенатор NO повреждения печени и почек были значимо меньшими, однако требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: оксид азота, искусственное кровообращение, острое почечное повреждение, повреждение печени, кардиохирургия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке и в сотрудничестве со специалистами Федерального государственного университета «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики».

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Биоэтическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № ПЗ_22_6_Баутин А.Е._V2 от 08.06.22).

© Баутин А.Е. и соавт., 2024

Для цитирования: Баутин А.Е., Радовский А.М., Маричев А.О., Осовских В.В., Семенова Н.Ю., Артюхина З.Е., Воронин С.Е., Мурашова Л.А., Котин Н.А., Цинзерлинг В.А. Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние внутренних органов: экспериментальное исследование. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 350–363. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-350-363

The effect of nitric oxide supplied to the oxygenator of the cardiopulmonary bypass on the functions and morphology of internal organs: experimental animal study

Andrey E. Bautin¹ ✉, Aleksey M. Radovskiy¹, Aleksandr O. Marichev¹, Victor V. Osovskikh¹, Natalya Y. Semenova¹, Zoya E. Artyukhina¹, Stepan E. Voronin¹, Lada A. Murashova², Nikolay A. Kotin¹, Vsevolod A. Zinserling¹

¹ Federal State Budgetary Institution “V.A.Almazov National Medical Research Center”, Ministry of Health of the Russian Federation; ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russia

² World-Class Research Centre for Personalized Medicine: ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russia

Abstract

To evaluate the effect of NO added to the oxygenator during CPB on the liver and kidneys in pigs. **Methods.** The experiment was conducted on 10 pigs undergoing cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB). Animals of the experimental group (CPB-NO; $n = 5$) received NO with the gas mixture supplied to the oxygenator at 100 ppm. Animals of the control group (CPB-control; $n = 5$) did not receive NO via the oxygenator. The surgery lasted 4 hours and was followed by 12-hour postoperative monitoring. To assess the liver and kidney injury, the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubin, creatinine, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) were determined at baseline, at weaning from the CPB, 6 and 12 hours after weaning from the CPB. A pathomorphological study of the liver and kidneys was also performed. **Results.** A long period of CPB deliberately used in our experiment caused liver injury. In the CPB-control group, an increase in the ALT concentration was found: 43 (34; 44) U/l at baseline to 82 (53; 99) U/l 12 hours after CPB, $p < 0.05$. AST concentration in the CPB-control group increased from 25 (17; 26) U/l at baseline to 269 (164; 376) U/l 12 hours after CPB ($p < 0.05$). We found no significant increase in ALT and AST concentrations in the CPB-NO group. There were no significant differences in ALT and AST concentrations between CPB-NO and CPB-control groups at all study time points. In the CPB-control group, an increase in the creatinine level was found from 131 (129; 133) $\mu\text{mol/l}$ at baseline to 273 (241; 306) $\mu\text{mol/l}$ 12 hours after CPB ($p < 0.05$). We found no significant increase in creatinine levels in the CPB-NO group. Creatinine levels in the CPB-NO group were significantly lower than in the CPB-control group 12 h after weaning from CPB: 183 (168; 196) vs 273 (241; 306) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.008$). We found no significant differences between the study groups by the NGAL level. Morphology revealed characteristic alternative changes in tissues, circulatory disorders, and inflammatory infiltration of varying degrees of severity, which in combination is a manifestation of the acute damaging effect of CPB. In the CPB-NO group, the severity of pathological changes, measured in points, was lower than in the CPB-control group, but no statistically significant differences were found. **Conclusion.** NO added to the oxygenator gas mixture reduces liver and kidney injury during prolonged CPB. Further research is required.

Key words: nitric oxide, cardiopulmonary bypass, acute kidney injury, liver injury, cardiac surgery.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. The research was carried out with the support and collaboration of the Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics”.

Ethical review. The study was approved by the bioethical committee of the Federal State Budgetary Institution “V.A.Almazov National Medical Research Center”, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No.PZ_22_6_Bautin A.E._V2 dated 06.08.22).

© Bautin A.E. et al., 2024

For citation: Bautin A.E., Radovskiy A.M., Marichev A.O., Osovskih V.V., Semenova N.Y., Artyuhina Z.E., Voronin S.E., Murashova L.A., Zinslerling V.A. The effect of nitric oxide supplied to the oxygenator of the cardiopulmonary bypass on the functions and morphology state of internal organs: experimental animal study. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 350–363 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-350-363

Значительная часть операций на сердце выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК). Согласно данным литературы, повреждение печени в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств с использованием ИК встречается с частотой до 10 % [1, 2]. Как правило, периоперационное повреждение печени не сопровождается нарушением функции органа и ограничивается лишь лабораторными изменениями в виде гипербилирубинемии и подъема уровня трансаминаз с дальнейшим восстановлением в течение нескольких дней [3]. В то же время установлено, что повышение уровня билирубина, встречающееся с частотой 6,5–20 %, ассоциировано с повышенным риском летального исхода [4]. В свою очередь, развитие клинически значимой печеночной недостаточности происходит в 0,1 % случаев кардиохирургических вмешательств и характеризуется повышением риска смерти до 74 % [5].

Острое почечное повреждение (ОПП) является распространенным и серьезным осложнением кардиохирургических вмешательств, выполняемых в условиях ИК. Согласно данным литературы, ОПП развивается у 18,2–30 % пациентов, перенесших операции на сердце. Данное осложнение ассоциировано с длительной госпитализацией, повышенной летальностью и риском острого нарушения мозгового кровообращения [6–9]. Необходимость применения заместительной почечной терапии возникает у 1–2,9 % пациентов

после кардиохирургического вмешательства с использованием ИК [6, 10], при этом 30-дневная летальность у пациентов, которым заместительная почечная терапия выполнялась по поводу ОПП, ассоциированного с ИК, составила 42 % [6]. Таким образом, с учетом того, что связанное с ИК повреждение печени и почек ассоциировано с высокой летальностью, требуются новые подходы к профилактике и лечению данных осложнений.

Одним из отрицательных эффектов ИК является гемолиз, сопровождающийся разрушением эритроцитов с последующим высвобождением в плазму крови оксигемоглобина, который оказывает токсичные эффекты на органы и ткани [11]. Одним из способов утилизации свободного гемоглобина является его окисление оксидом азота (NO) с образованием метгемоглобина. Таким образом, во время ИК происходит повышенное потребление NO, что, в свою очередь, ведет к истощению его запасов и, как следствие, — вазоконстрикции и усилению системного воспалительного ответа на фоне нарушения перфузии тканей [12].

С целью профилактики повреждения органов при кардиохирургических вмешательствах разработана методика восполнения дефицита NO путем добавления этого газа в контур оксигенатора ИК. Результаты нескольких клинических исследований свидетельствовали о нефропротективных свойствах NO, подаваемого в оксигенатор во время процедуры ИК [13,

14]. Предполагается, что механизмы реализации органопротективных эффектов данной методики связаны с противовоспалительными, антиагрегантными и антиапоптотическими свойствами NO, а также его положительным влиянием на кровоток в условиях ишемии-реперфузии. Однако для более точного представления о фармакодинамике экзогенного NO требуются дальнейшие исследования. Эксперимент посвящен изучению гепато- и нефропротективных свойств NO, добавляемого в оксигенатор при длительном ИК.

Целью исследования явилось изучение влияния NO, подаваемого в оксигенатор аппарата ИК, на функциональное и морфологическое состояние печени и почек у экспериментальных животных. Основу исследования составила гипотеза о том, что NO, подаваемый в оксигенатор аппарата ИК, обладает гепато- и нефропротективным воздействием.

Материалы и методы

Животные. В исследование были включены домашние свиньи ($n = 10$) породы Ландрас женского пола в возрасте 3–4,3 мес. Медиана (Me) массы тела составила 38,9 (37,7; 40,9) кг. Животные были распределены на 2 группы – контрольную ($n = 5$) («ИК-контроль») и экспериментальную («ИК-NO») ($n = 5$). У животных экспериментальной группы во время ИК к оксигенатору аппарата ИК подключался опытный образец установки плазмохимического синтеза NO с подачей этого газа в концентрации 100 ppm. Животным контрольной группы NO в аппарат ИК не подавался. Всем животным выполнялась процедура ИК в течение 4 ч с дальнейшим наблюдением в течение 12 ч. Подобная высокая продолжительность периода ИК была выбрана для индукции более выраженного повреждения печени и почек. После этого все животные выводились из эксперимента. Для сравнительной оценки структурных изменений использовано интактное животное.

Исследование одобрено Биоэтическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № ПЗ_22_6_Баутин А.Е._V2 от 08.06.22).

Анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение. Проводилась сочетанная анестезия, предполагающая использование общей комбинированной анестезии и регионарной анестезии в виде блокады межреберных нервов. При премедикации внутримышечно вводился золазепам / тилетамин (*Zoletil Virbac*, Франция) в дозе 5 мг / кг. В асептических условиях осуществлялись пункция и катетеризация периферической (ушной) вены катетером 18–20 G. После индукции анестезии пропофолом (препарат Пропофол-липури, *Braun*, Германия) в дозе 2–3 мг / кг проводилась прямая ларингоскопия и интубация трахеи. После интубации трахеи вводился недеполяризующий миорелаксант рокурония бромид (Круарон, Верофарм, Россия) в дозе 0,6–1,2 мг / кг.

Поддержание анестезии осуществлялось путем ингаляции изофлурана (*Aerran Baxter Healthcare Cor-*

poration, США) с помощью испарителя *Heyer Medical AG (Drager*, Германия) в дозировке 1,5–2,5 об.%. С целью обеспечения мониторинга центрального венозного давления и проведения инфузии лекарственных препаратов всем животным под ультразвуковым контролем выполнялась катетеризация латеральной яремной вены.

Инвазивный мониторинг артериального давления (АД) осуществлялся путем катетеризации бедренной артерии катетером Б.Браун 20 G (*B. Braun*, Германия) по методике Сельдингера. С целью контроля над темпом и характером диуреза устанавливался мочевого катетер Нелатон 10 Fr.

Мониторинг витальных функций осуществлялся с помощью мониторинжной системы *Mindray BeneView T8 (Mindray*, Китай). При мониторинге во время проведения эксперимента выполнялись пульсоксиметрия, электрокардиография, измерение центральной температуры, инвазивного АД и центрального венозного давления, газового состава вдыхаемой и выдыхаемой смеси, частоты дыхательных движений (ЧДД).

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась в режиме нормовентиляции и нормокапнии. Для ИВЛ использовался наркозно-дыхательный аппарат *Mindray Wato Ex-35 (Mindray*, Китай). Параметры интраоперационной ИВЛ:

- режим вентиляции с контролем по объему;
- минутный объем дыхания – 20–30 мл / кг / мин;
- ЧДД – 8–14 в минуту;
- фракция кислорода во вдыхаемой смеси – 65 %.

Коррекция параметров ИВЛ проводилась по результатам оксиметрии, капнометрии и анализа газового состава артериальной крови.

Перед началом основного этапа операции обеспечивался регионарный компонент сочетанной анестезии: хирургом выполнялась блокада межреберных нервов раствором ропивакаина (Ропивакаин, «Фармзащита», Россия) 5 мг / кг.

Перфузионное обеспечение эксперимента проводилось с помощью аппарата ИК *WEL-1 000B plus (Tianjin Welcome Medical Equipment*, Китай) с использованием оксигенаторов *Inspire Sorin* (Италия). Безопасность перфузии обеспечивалась при мониторинге давления в кровопроводящих магистральных датчиком уровня в кардиотомном резервуаре и датчиком пузырей. Обязательными составляющими первичного объема заполнения (прайма) экстракорпорального контура являлись гелофузин, гепарин из расчета 3 ед. / мл прайма и бикарбонат натрия с целью нормализации pH из расчета 3 ммоль на 100 мл прайма. Перед началом ИК выполнялось введение гепарина в дозе 300 ед. / кг. Через 5 мин после введения гепарина контролировался уровень активированного времени свертывания крови, при достижении целевых значений которого (> 480 с) начиналось ИК. Объемная скорость перфузии составляла 3 л / мин / м²; исходный газоток – 2 л / мин, далее коррекция выполнялась на основании оценки газов крови.

Управление газовым составом крови осуществлялось в α -stat-режиме. С целью поддержания гипокоагуляции при необходимости дополнительно вводился

гепарин в дозе 100–200 ед. / кг, измерение уровня активированного времени свертывания крови выполнялось каждые 30 мин. Адекватность ИК оценивалась по уровню среднего АД (50–80 мм рт. ст.), показателям газового состава крови, кислотно-основного состояния. Поддержание нормотермии осуществлялось с помощью подключенного к оксигенатору теплообменника, целевая температура составляла 37,5–38 °С. Во время ИК осуществлялась общая внутривенная анестезия пропофолом в дозировке 10–20 мг / кг / ч. Приходилось избегать реверсии гепарина протамина сульфатом, предпочитая тщательный хирургический гемостаз. В случае использования протамина его доза рассчитывалась из соотношения 1–1,3 мг протамина сульфата на 100 ед. инициально введенного гепарина, расчетная доза протамина сульфата вводилась в течение 20 мин.

При отлучении от ИК проводилось плавное достижение нормальных значений АД (90–110 мм рт. ст. в среднем) и центрального венозного давления (8–15 мм рт. ст.) с постепенным подбором доз инотропной и вазопрессорной поддержки, а также переходом на ингаляционную анестезию.

В послеоперационном периоде все животные находились в условиях продленной ингаляционной анестезии изофлураном, при этом поддерживались стабильные параметры гемодинамики. Проводилась протективная ИВЛ, по показаниям — инотропная и вазопрессорная поддержка, аналгезия кетопрофеном («Эллар», Россия) и метамизолом натрия («Новосибхимфарм», Россия). Продолжался мониторинг витальных функций.

Хирургическая процедура. Выполнялась левосторонняя торакотомия по III межреберью. После достижения целевого уровня коагуляции последовательно устанавливалась аортальная канюля в восходящую аорту (канюля аортальная *Medtronic*, 20 Fr) и венозная канюля в полость правого предсердия через ушко (канюля венозная *Medtronic*, 31 Fr). Экстракорпоральное кровообращение осуществлялось в условиях нормотермии. После отключения от ИК и удаления канюль проводился контроль гемостаза. После установки дренажа в левую плевральную полость с заходом в полость перикарда проводилось послойное ушивание раны.

Подача NO в контур искусственного кровообращения. Синтезированный NO из опытного образца установки плазмохимического синтеза подавался в магистраль доставки кислородно-воздушной смеси в оксигенатор в дозировке 100 ppm в экспериментальной группе животных на протяжении всего периода ИК. Животным контрольной группы в оксигенатор ИК подавалась кислородно-воздушная смесь без NO. Кислородно-воздушная смесь доставлялась в технологический порт оксигенатора “gas in” через поливинилхлоридные трубки диаметром ¼". Предварительно в линии подачи устанавливались тройники (*Discofix C*, *B. Braun*, Германия): за 10 см до оксигенатора присоединялся шланг подачи NO, через 5 см после него — шланг для мониторинга концентрации NO и NO₂. С целью контроля над газовым составом подаваемой в контуре оксигенатор смеси проводился мониторинг NO и NO₂ как перед, так и после оксигенатора (рис. 1).

Верхняя граница допустимого содержания NO₂ в контуре оксигенатора определена как 2 ppm. При превышении указанного значения подача NO прекращалась. С целью недопущения загрязнения окружающего воздуха в операционной использовалась система выведения анестетических газов.

Оценка функции печени и почек. С целью оценки гепатопротективных эффектов NO, подаваемого в контур ИК, исследованы лабораторные и морфологические признаки повреждений печени и почек, вызванных длительным периодом ИК (4 ч).

Измерение уровня маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) и билирубина проводилось в следующих контрольных точках: исходно, при отключении от ИК, через 6 и 12 ч после отключения от ИК.

С целью оценки состояния почек изучалась динамика концентрации креатинина и липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* — NGAL) (липокалин-2), исходно, при отключении от ИК, через 6 и 12 ч после отключения от ИК.

Патоморфологические исследования. Все животные были подвергнуты патологоанатомическому вскрытию в интервале 15–30 мин после выведения из исследования. После суточной фиксации в 10%-ном растворе нейтрального формалина проводилась вы-



Рис. 1. Схема подачи в оксигенатор кислородно-воздушной смеси, NO и мониторинга NO, NO₂

Figure 1. Scheme for supplying an oxygen-air mixture and NO to the oxygenerator and monitoring NO and NO₂

резка кусочков для гистологического исследования. Из ткани левой доли печени вырезались по 2 кусочка, имеющих окраску разной интенсивности, из ткани почек (ближе к поверхности и лоханке) — также по 2 кусочка.

Обезжизнение и пропитывание парафином проводилось по стандартизированной методике в автоматическом гистологическом процессоре *Excelsior AS* (*Thermo*, США) в готовом растворе IsoPREP («Биовитрум», Россия) и парафиновой среде *Histomix* («Биовитрум», Россия). С использованием ротационного микротомы НМ 325 (*Thermo*, США) изготавливали срезы толщиной 2–3 мкм, которые в дальнейшем депарафинировались, дегидратировались, окрашивались гистологическим методом по общепринятой стандартизированной методике гематоксилином-эозином. Микроскопическое исследование проводилось на микроскопе *Nicon Ni-E* при увеличении $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Для анализа гистологических изменений были выбраны параметры, отражающие отклонения от гистологической нормы: дистрофические изменения в клетках паренхимы и стромы, нарушения кровообращения, воспаление. Оценка (от 0 до 3 баллов) проводилась полуколичественно по степени выраженности признака:

- 0 — отсутствует;
- 1 — слабая;
- 2 — умеренная;
- 3 — сильная.

Проводилось сопоставление результатов полуколичественного гистологического исследования как между группами, так и с показателями биохимических и функциональных проб у данных животных в динамике. Для оценки количества двухъядерных гепатоцитов также были дополнительно исследованы образцы печени от интактных животных.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета *MedCalc Statistical Software 20.218* (*MedCalc Software Ltd*, Бельгия). Учитывая малый объем вы-

борки, использовались непараметрические методы. Для сравнения количественных показателей применялся U-критерий Манна–Уитни для независимых групп и критерий Уилкоксона — для зависимых групп. Многогрупповое сравнение выполнялось с применением поправки Бонферрони. Сравнение качественных показателей осуществлялось с помощью точного критерия Фишера. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении и в виде *Me* (Q1; Q3) при распределении, отличном от нормального. Критическим уровнем значимости считался при $p = 0,05$.

Результаты

Биохимические тесты, отражающие функциональное состояние печени. Преднамеренно использованный в эксперименте длительный 4-часовой период ИК негативно отразился на состоянии печени животных. Как следует из данных, представленных на рис. 2, 3, отмечены признаки развития повреждения гепатоцитов — увеличение содержания АЛТ и АСТ в послеоперационном периоде.

Обращает на себя внимание менее выраженное нарастание содержания АЛТ и АСТ у животных, которым интраоперационно в оксигенатор аппарата ИК подавался NO. Так, значимые различия в содержании АЛТ в сравнении с исходными показателями в контрольной группе были обнаружены через 12 ч после завершения ИК, а в группе применения NO значимого нарастания концентрации АЛТ не было достигнуто. У животных контрольной группы активность АСТ была значимо выше исходных показателей уже при отключении аппарата ИК, в то время как при использовании NO различий в содержании АСТ в сравнении с исходными значениями не обнаружено.

При межгрупповом сравнении содержания АЛТ в плазме крови экспериментальных животных выявлена тенденция к превышению концентрации этого маркера повреждения печени в контрольной группе

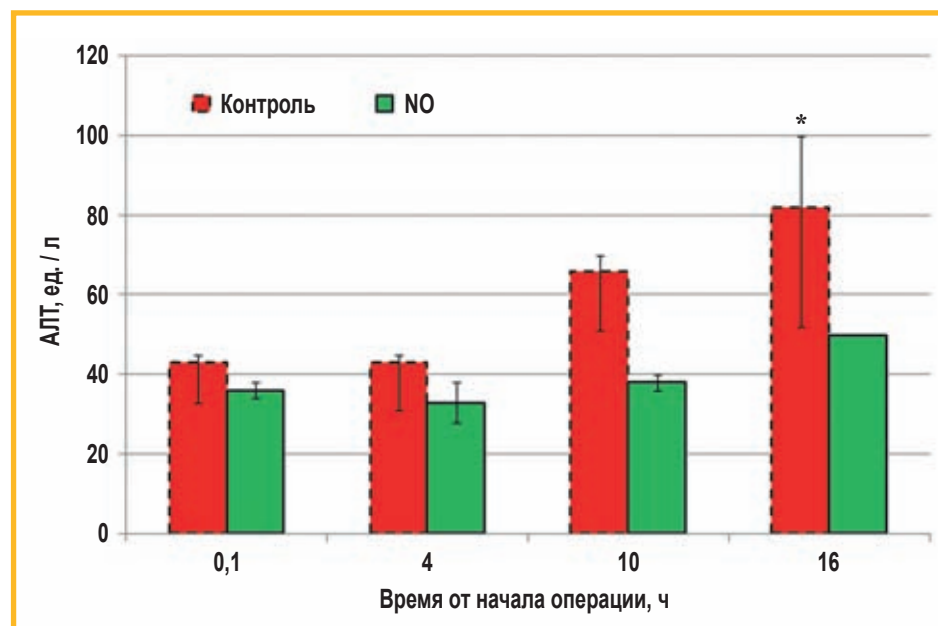


Рис. 2. Динамика содержания аланинаминотрансферазы в плазме крови у животных исследуемых групп
Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; данные представлены в виде медианы (Q1; Q3); * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Figure 2. Alanine aminotransferase levels in blood plasma in animals of the studied groups
Note: Data are presented as median (Q1; Q3); *, $p < 0.05$ compared with the baseline.

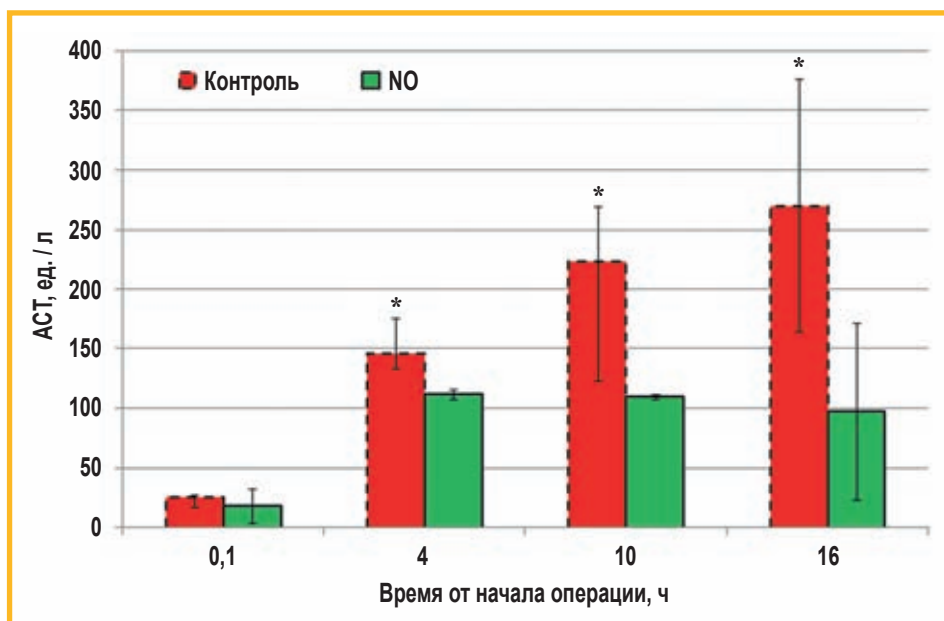


Рис. 3. Динамика содержания аспартатаминотрансферазы в плазме крови у животных исследуемых групп
Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; данные представлены в виде медианы (Q1; Q3); * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Figure 2. Aspartate aminotransferase levels in blood plasma in animals of the studied groups over time
Note: Data are presented as median (Q1; Q3); *, $p < 0.05$ compared with the baseline.

(табл. 1), однако эти различия не получили статистического подтверждения ввиду малого объема выборки. Также в контрольной группе обнаружены тенденции к повышению показателя площади под кривой (*Area Under the Curve* – AUC) динамики концентрации АЛТ и максимального значения АЛТ для каждого животного.

Обнаружена тенденция к 2-кратному превышению содержания АСТ в контрольной группе через 6 и 12 ч после прекращения ИК (табл. 2). Кроме того, обнаружены тенденции к повышению показателя AUC концентрации АСТ и максимального значения концентрации АСТ для каждого животного. Однако указанные различия не получили статистического подтверждения.

В табл. 3 представлены показатели содержания билирубина в плазме крови экспериментальных животных. Каких-либо тенденций и значимых различий между исследуемыми группами в значениях этого показателя на этапах исследования не выявлено.

Патоморфологическое исследование печени. Изучены 55 препаратов тканей разных участков печени, полученных у животных групп «ИК-контроль» ($n = 5$), «ИК-NO» ($n = 5$) и у животного, не подвергнутого кардиохирургическому вмешательству и ИК (контроль без ИК; $n = 1$).

При патоморфологическом исследовании печени животных из группы «ИК-контроль» выявлены следующие морфологические особенности:

- утолщение капсулы;
- отек;
- воспалительная инфильтрация мононуклеарными клетками средней степени выраженности;
- печеночные балки утолщены, отдельные гепатоциты имели ядра, смещенные к периферии;

Количество двухъядерных клеток подсчитывалось отдельно в центральной части и на периферии дольки и было в пределах 1–4 клеток в поле зрения (табл. 4). Интенсивность окраски цитоплазмы гепатоцитов была различной, отмечалась выраженная вакуолиза-

Таблица 1
Динамика концентрации аланинаминотрансферазы (ед. / л) у животных исследуемых групп ($n = 10$); Me (Q1; Q3)

Table 1
Alanine aminotransferase concentrations (U/l) in animals of the study groups over time ($n = 10$); Me (Q1; Q3)

Этап	Контроль	NO	Критерий Манна-Уитни (U-тест), p
	$n = 5$	$n = 5$	
Исходно	43 (34; 44)	36 (36; 37)	0,691
Конец ИК	43 (31; 45)	33 (29; 38)	0,222
6 ч после ИК	66 (41; 70)	38 (37; 38)	0,222
12 ч после ИК	82 (53; 99)*	50 (49; 50)	0,151
AUC АЛТ, ед. / л / 16 ч	775 (464; 855)	451 (440; 489)	0,175
АЛТ _{max} , ед. / л	82 (53; 99)	50 (49; 50)	0,151

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; AUC (*Area Under the Curve*) – площадь под кривой аланинаминотрансферазы; АЛТ_{max} – максимальное значение аланинаминотрансферазы, отмеченное у каждого из животных; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Note: *, $p < 0.05$ compared with the baseline.

Таблица 2
Динамика концентрации аспартатаминотрансферазы (ед. / л) у животных исследуемых групп (n = 10); Me (Q1; Q3)

Table 2
Aspartate aminotransferase concentrations (U/l) in animals of the study groups over time (n = 10); Me (Q1; Q3)

Этап	Контроль	NO	Критерий Манна-Уитни (U-тест), p
	n = 5	n = 5	
Исходно	25 (17; 26)	18 (16; 32)	0,91
Конец ИК	146 (129; 174)*	112 (99; 116)	0,421
6 ч после ИК	223 (124; 269)*	110 (99; 112)	0,175
12 ч после ИК	269 (164; 376)*	97 (94; 171)	0,175
AUC АСТ, ед. / л / 16 ч	2 325 (1 255; 2 669)	1 094 (1 013; 1248)	0,117
АСТ _{max} , ед. / л	269 (174; 376)	112 (111; 283)	0,076

Примечание: АСТ_{max} – максимальное значение уровня аспартатаминотрансферазы, отмеченное у каждого из животных; ИК – искусственное кровообращение; AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой концентрации аспартатаминотрансферазы; * – p < 0,05 в сравнении с исходными значениями.

Note: *, p < 0.05 compared with the baseline.

Таблица 3
Динамика концентрации билирубина (мкмоль / л) у животных исследуемых групп (n = 10); Me (Q1; Q3)

Table 3
Bilirubin concentrations (μmol/l) in animals of the study groups over time (n = 10); Me (Q1; Q3)

Этап	Контроль	NO	Критерий Манна-Уитни (U-тест), p
	n = 5	n = 5	
Исходно	1,75 (1,59; 2,60)	1,84 (1,51; 8,42)	0,752
Конец ИК	2,60 (2,55; 5,6)	3,65 (3,54; 5,53)	0,751
6 ч после ИК	2,34 (2,17; 2,87)	2,42 (2,10; 2,52)	0,753
12 ч после ИК	2,93 (2,39; 3,23)	2,14 (1,70; 2,58)	0,352

Примечание: ИК – искусственное кровообращение.

Таблица 4
Оценка количества двухъядерных гепатоцитов на 100 клеток у животных исследуемых групп; Me (Q1; Q3)

Table 4
Estimation of the number of binucleate hepatocytes per 100 cells in animals of the study groups; Me (Q1; Q3)

Локализация	Группа	Количество двухъядерных гепатоцитов на 100 клеток	Критерий Краскела-Уоллиса, p
Центр долики	Контроль	4 (4; 4)	0,170
	NO	6 (3; 6)	
	Интakтная	4 (4; 5)	
Периферия долики	Контроль	2 (1; 3)	0,426
	NO	4 (3; 6)	
	Интakтная	3 (3; 5)	

ция цитоплазмы большинства гепатоцитов. Наблюдались обширные участки диффузной инфильтрации лимфоцитами и нейтрофилами, локализованные вокруг сосудов и синусов. Стенки сосудов утолщены, отечны, с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, клетки эндотелия локально дезинтегрированы. Отмечалось выраженное полнокровие с агрегацией эритроцитов вплоть до формирования «монетных столбиков», очаговое расширение синусоидов. Перисинусоидальные клетки имели увеличенные ядра,

выбухали в просвет. Указанные изменения являются морфологическим эквивалентом нарушения функций печени и представлены на рис. 4, 5. Степень альтеративных изменений высокая, что соотносится со значительным повышением уровня трансаминаз в крови.

У животных экспериментальной группы «ИК-NO» также определялись альтеративные изменения, схожие с таковыми у свиней группы «ИК-контроль», однако степень выраженности по всем сравниваемым параметрам существенно меньше и в целом коррелировала с биохимическими показателями. Во всех образцах печени отмечалось увеличение количества двухъядерных клеток, что может рассматриваться как косвенный признак повышенной функциональной активности (см. рис. 6, табл. 4). Однако отличия между группами не получили статистического подтверждения, вероятно, ввиду малого объема выборки.

Биохимические тесты, отражающие функциональное состояние почек. В плазме крови животных после завершения длительного ИК обнаружено закономерное увеличение содержания креатинина. Как следует из данных, представленных на рис. 7, в группе контроля повышение концентрации креатинина при сравнении с исходными показателями являлось статистически значимым. Увеличение содержания креатинина в случаях подачи NO в оксигенаторы аппарата ИК было значительно менее выраженным и не получило статистического подтверждения.

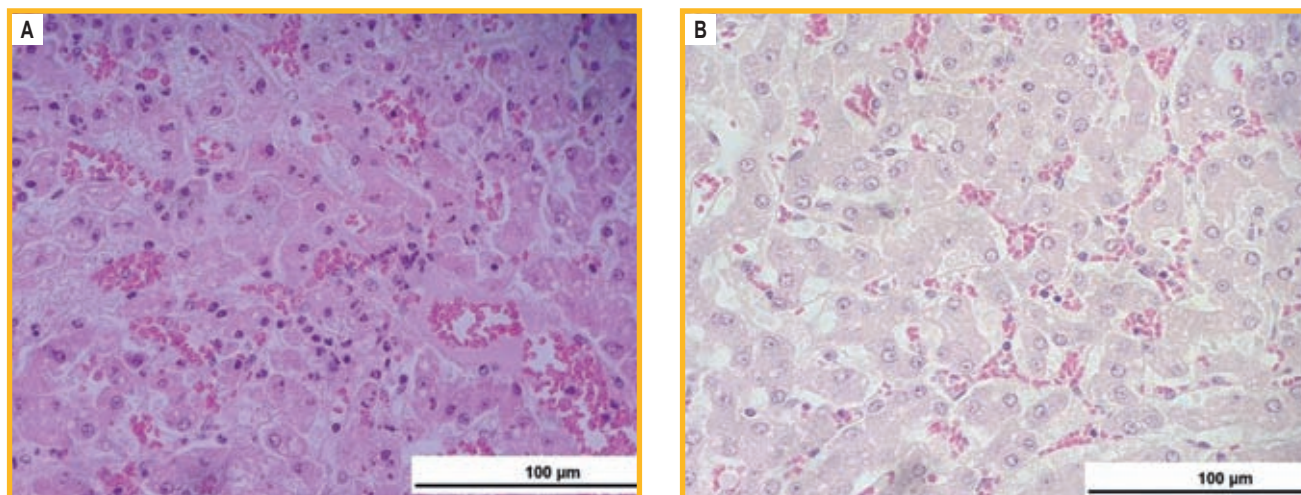


Рис. 4. Образец ткани животного: А – группы контроля: агрегации эритроцитов, вакуолизация и изменение окраски гепатоцитов; В – экспериментальной группы (которым во время искусственного кровообращения в оксигенатор добавлялся NO): агрегации эритроцитов, менее выраженные альтеративные изменения гепатоцитов; окраска гематоксилином-эозином; $\times 400$

Figure 4. Animal tissue sample: A, from the control group: erythrocyte aggregation, vacuolization and discoloration of hepatocytes; B, from an animal from the experimental group (that received NO via the oxygenator during cardiopulmonary bypass): erythrocyte aggregation, less pronounced alternative changes in hepatocytes; hematoxylin-eosin staining; $\times 400$

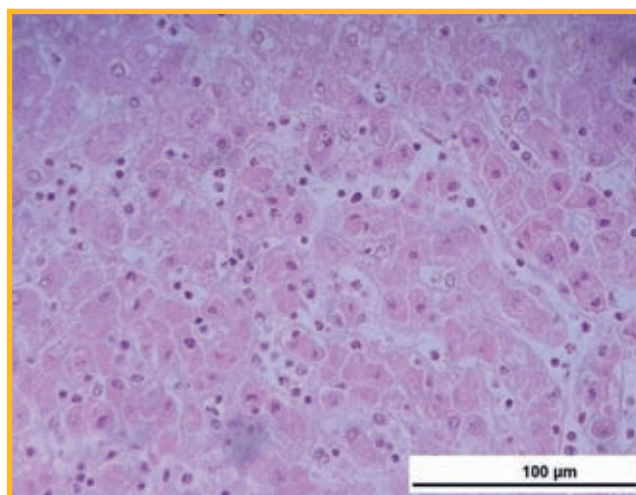


Рис. 5. Диффузная инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами у животного контрольной группы (2 балла, выраженные изменения); окраска гематоксилином-эозином; $\times 400$

Figure 5. Diffuse infiltration of neutrophils and lymphocytes in an animal from the control group (2 points, pronounced changes); hematoxylin-eosin staining; $\times 400$

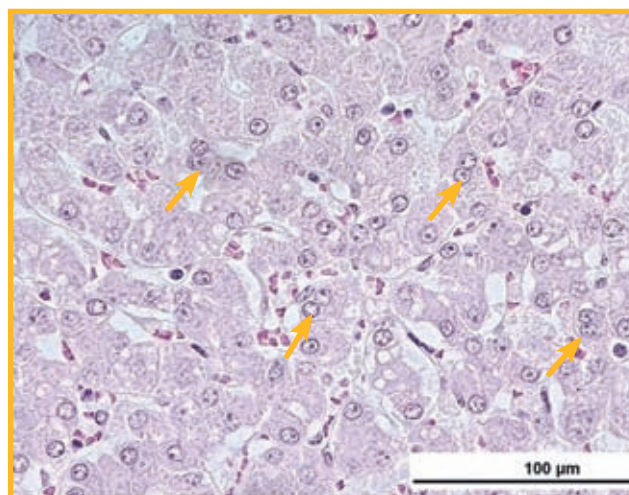


Рис. 6. Двухъядерные гепатоциты у животного экспериментальной группы (которым во время искусственного кровообращения в оксигенатор добавлялся NO) (отмечены оранжевыми стрелками); окраска гематоксилином-эозином; $\times 400$

Figure 6. Binuclear hepatocytes in an animal of the experimental group (that received NO via the oxygenator during cardiopulmonary bypass) (marked with orange arrows); hematoxylin-eosin staining; $\times 400$

При межгрупповом сравнении содержания креатинина (табл. 5) обнаружена тенденция к повышению данного показателя у животных контрольной группы в сравнении с группой подачи NO в оксигенатор аппарата ИК. Через 12 ч после отключения ИК эти различия получили статистическое подтверждение ($p = 0,008$).

На рис. 8 отображена динамика концентрации маркера повреждения почек NGAL в плазме крови у животных исследуемых групп. Следует обратить внимание на то, что при подаче NO в оксигенатор аппарата ИК отмечена маловыраженная тенденция к увеличению содержания NGAL в послеоперационном периоде. В то же время у животных контрольной группы обнаружена тенденция к росту концентрации

NGAL в сравнении с исходными значениям, причем через 12 ч после отключения ИК эти различия получили статистическое подтверждение.

При межгрупповом сравнении содержания NGAL (табл. 6) обнаружена тенденция к повышению значения данного показателя у животных контрольной группы в сравнении с группой животных, которым в оксигенатор аппарата ИК добавлялся NO. Однако статистического подтверждения эти различия не получили ввиду малого объема выборки.

Морфологические изменения почек. Изучены 50 препаратов, полученных от животных групп «ИК-контроль» ($n = 5$) и «ИК-NO» ($n = 5$). При патоморфологическом исследовании почек животных обеих групп корковое и мозговое вещество почек диффе-

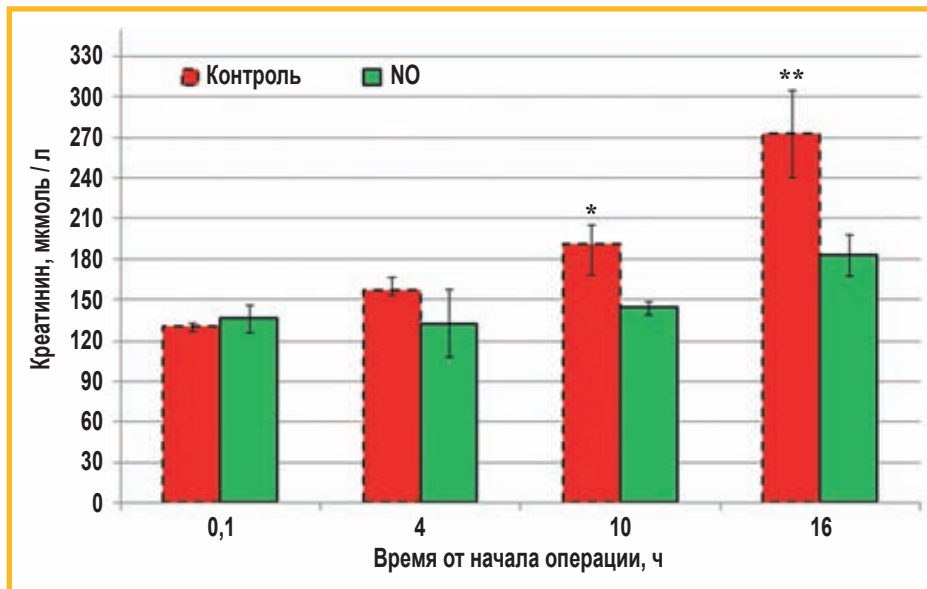


Рис. 7. Динамика содержания креатинина в плазме крови у животных исследуемых групп
Примечание: данные представлены в виде медианы (Q1; Q3); * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; ** – $p < 0,01$ при межгрупповом сравнении.

Figure 7. Creatinine levels in blood plasma in animals of the study groups over time

Note: data are presented as median (Q1; Q3); *, $p < 0.05$ compared with the baseline; **, $p < 0.01$ for intergroup comparison

Таблица 5
Динамика концентрации креатинина (мкмоль / л) у животных исследуемых групп (n = 10); Me (Q1; Q3)

Table 5
Creatinine concentrations (μmol/L) in animals of the study groups over time (n = 10); Me (Q1; Q3)

Этап	Контроль	NO	Критерий Манна-Уитни (U-тест), p
	n = 5	n = 5	
Исходно	131 (129; 133)	136 (129; 145)	0,42
Конец ИК	157 (154; 167)	133 (130; 157)	0,291
6 ч после ИК	191 (169; 215)*	146 (141; 148)	0,076
12 ч после ИК	273 (241; 306)*	183 (168; 196)	0,008

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Note: *, $p < 0.05$ compared with the baseline.

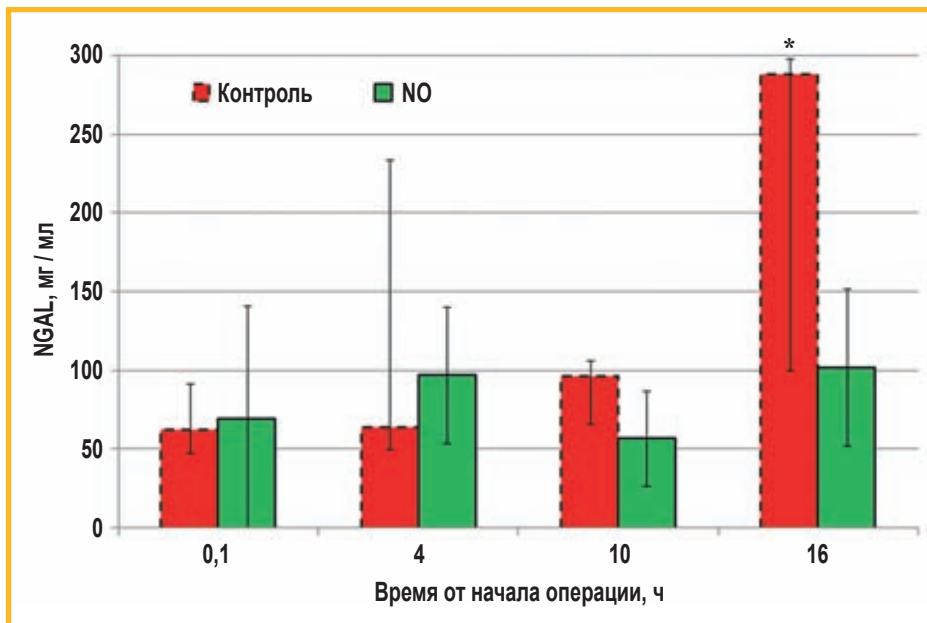


Рис. 8. Динамика содержания липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой, в плазме крови у животных исследуемых групп. Данные представлены в виде медианы (Q1; Q3)

Примечание: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – липокалин, связанный с нейтрофильной желатиназой; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Figure 8. Levels of lipocalin associated with neutrophil gelatinase in the blood plasma of animals of the studied groups over time. Data are presented as median (Q1; Q3)

Note: *, $p < 0.05$ compared with the baseline.

ренцировано без макроскопических признаков нарушения структуры, лоханки не расширены. Капсула не утолщена. При микроскопическом исследовании у животных контрольной группы отмечались умеренно и ярко выраженные гемодинамические нарушения

и альтеративные изменения (см. табл. 7, рис. 9–11). В канальцах коркового вещества визуализировались дегенеративные изменения эпителия 2 типов: часть клеток с вакуолизацией и просветленной цитоплазмой, другая часть – с ярко-эозинофильной цитоплазмой

Таблица 6

Динамика содержания липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (нг / мл), в плазме крови у животных (n = 10) исследуемых групп; Me (Q1; Q3)

Table 6

Levels of lipocalin associated with neutrophil gelatinase (ng/ml) in the blood plasma of animals (n = 10) of the study groups over time; Me (Q1; Q3)

Этап	Контроль	NO	Критерий Манна-Уитни (U-тест), p
	n = 5	n = 5	
Исходно	62,1 (48,3; 92,8)	69,4 (43,3; 140,6)	0,77
Конец ИК	63,6 (48,2; 234,4)	96,7 (84,3; 140,1)	0,6
6 ч после ИК	95,9 (64; 101,7)	57 (41,8; 87,8)	0,22
12 ч после ИК	287,9 (100,1; 296,3)*	102 (53,2; 150,9)	0,14

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; * – p < 0,05 в сравнении с исходными значениями.

Note: *, p < 0.05 compared with initial values.

Таблица 7

Параметры гистологических изменений в ткани почек у животных исследуемых групп; Me (Q1; Q3)

Table 7

Histological changes in kidney tissue in animals of the study groups; Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа	Значение, баллы	Критерий Манна-Уитни (U-тест), p
Дистрофия эпителия канальцев	Контроль	2 (1; 3)	0,49
	NO	1 (1; 2)	
Лимфоплазматическая инфильтрация	Контроль	0 (0; 1)	0,37
	NO	1 (1; 1)	
Полнокровие	Контроль	2 (2; 3)	0,55
	NO	3 (2; 3)	

мой, локально в просветах – эозинофильные капли. Локально встречались безъядерные клетки эпителия канальцев, преимущественно извитых. Собираательные трубочки – также со слабовыраженными альтеративными изменениями эпителиальных клеток. Гемодинамические нарушения представлены расширением просвета сосудов и полнокровием, более выраженными в капиллярах тубулоинтерстиция и мозгового вещества. Отмечались сладжи эритроцитов в виде монетных столбиков. Полнокровие капилляров клубочков выражено слабо. Стенки сосудов утолщены, эндотелий артерий и артериол – с дистрофическими изменениями, набухший, ядра округлые. Также в корковом веществе отмечались единичные локальные лимфоплазматические инфильтраты, преимущественно рядом с сосудами. Выраженных ишемических повреждений и участков некроза не обнаружено. Такие морфологические изменения соответствуют острому слабовыраженному повреждению почек.

У животных экспериментальной группы «ИК-NO» выявлены такие же морфологические изменения, однако в меньшей степени выраженности (табл. 7). Так, дистрофические изменения эпителия канальцев, оцененные в 3 балла, отмечены только у 1 животного экспериментальной группы, в контрольной группе подобные изменения выявлены у 2 животных. По ре-

зультатам полуколичественной оценки Me дистрофических изменений эпителия канальцев в контрольной группе составила 2 балла, в экспериментальной группе – 1 балл. Статистической значимости не выявлено в связи с малой выборкой. В экспериментальной группе также обнаружены гемодинамические нарушения, сопоставимые с таковыми у свиней контрольной группы.

Расширение и полнокровие сосудов коркового и мозгового вещества оценено в 2 и 3 балла (умеренное и ярко выраженное). В просвете капилляров визуализировались сладжи эритроцитов в виде монетных столбиков, отмечались дистрофические изменения эндотелия сосудов в среднем в 2 балла (умеренно выраженные). Так же, как и в контрольной группе, визуализировались единичные лимфоплазматические инфильтраты в корковом веществе. Выраженных ишемических повреждений и участков некроза не обнаружено. Морфологические изменения ткани почек обеих групп представлены на рис. 9–11.

Обсуждение

Продемонстрированы характерные для длительного ИК признаки повреждения печени и почек. Обращает на себя внимание факт, что у животных контрольной группы обнаружено статистически значимое увеличение содержания маркеров повреждения печени и почек в сравнении с дооперационным уровнем, в то время как в случаях подачи NO в оксигенаторы аппарата ИК наблюдалась лишь слабовыраженная тенденция без статистического подтверждения. При межгрупповом сравнении указывается на тенденцию к увеличению содержания маркеров повреждения у животных контрольной группы, причем для концентрации креатинина эти различия получили статистическое подтверждение.

При патоморфологическом исследовании обнаружены характерные альтеративные изменения в тканях, нарушение кровообращения, воспалительная инфильтрация разной степени выраженности, что в комплексе является проявлением острого повреждающего действия ИК. В группе «ИК-NO» степень выраженности изменений, измеряемая в баллах, была ниже, чем

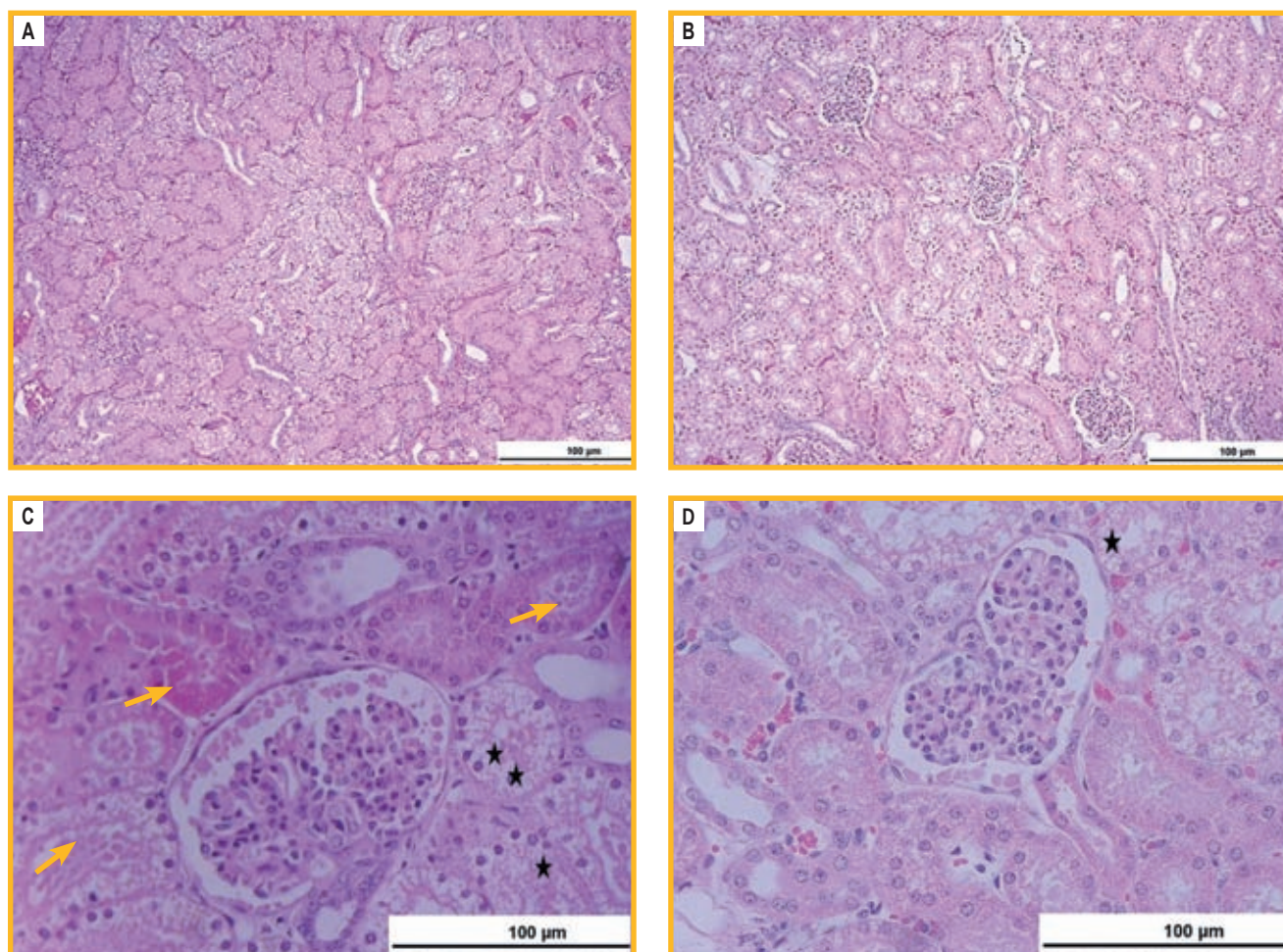


Рис. 9. Дистрофические изменения эпителия канальцев коркового вещества у животных: А, В – контрольной группы (2 балла, умеренно выраженные изменения). Звездочками отмечены безъядерные клетки канальцевого эпителия (А–D), оранжевыми стрелками – эозинофилия цитоплазмы и капли в просвете канальцев (А, В); С, D – экспериментальной группы (которым во время искусственного кровообращения в оксигенатор добавлялся NO) (1 балл, слабо выраженные изменения); окраска гематоксилином-эозином; $\times 100$ (А, С), $\times 400$ (В, D)

Figure 9. Dystrophic changes in the epithelium of the cortical tubules in the animal: A, B – of the control group (2 points, moderate changes). Asterisks indicate anucleate cells of the tubular epithelium (A–D), orange arrows indicate eosinophilia of the cytoplasm and droplets in the lumen of the tubules (A, B); C, D – of the experimental group (that received NO via the oxygenator during cardiopulmonary bypass) (1 point, mild changes); hematoxylin-eosin staining; $\times 100$ (A, C), $\times 400$ (B, D)

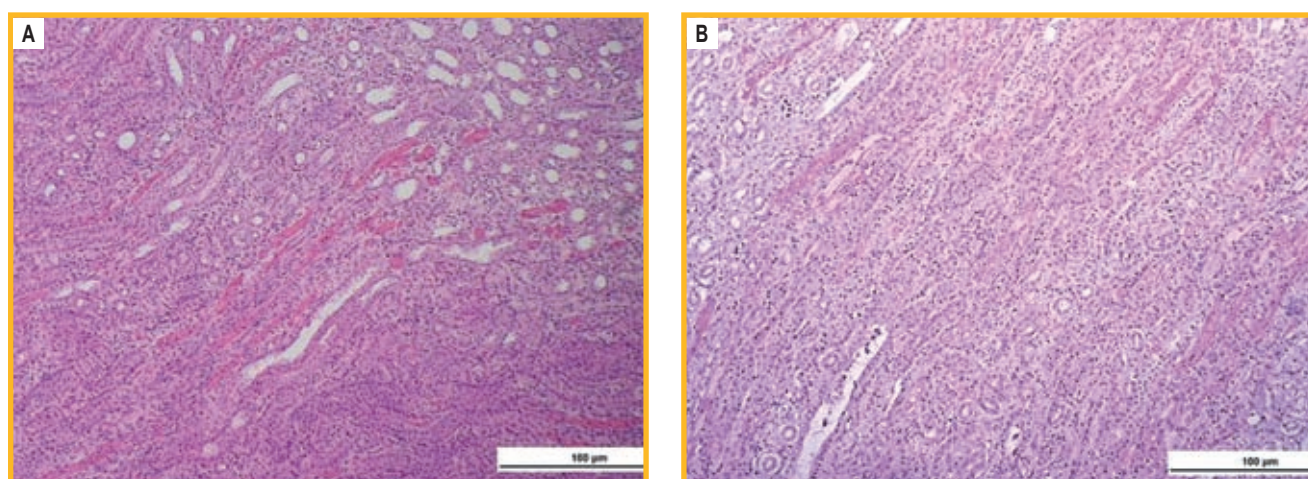


Рис. 10. Полнокровие капилляров в мозговом веществе у животного: А – контрольной группы (эритроциты в виде монетных столбиков) (2 балла, выраженные изменения); В – экспериментальной группы, которым во время искусственного кровообращения в оксигенатор добавлялся NO (1 балл, слабо выраженные изменения); окраска гематоксилином-эозином; $\times 100$

Figure 10. Congestion of capillaries in the medulla in the animal: A, of the control group, red blood cells in the form of coin columns (2 points, pronounced changes); B, of the experimental group (that received NO via the oxygenator during cardiopulmonary bypass) (1 point, mild changes); hematoxylin-eosin staining; $\times 100$

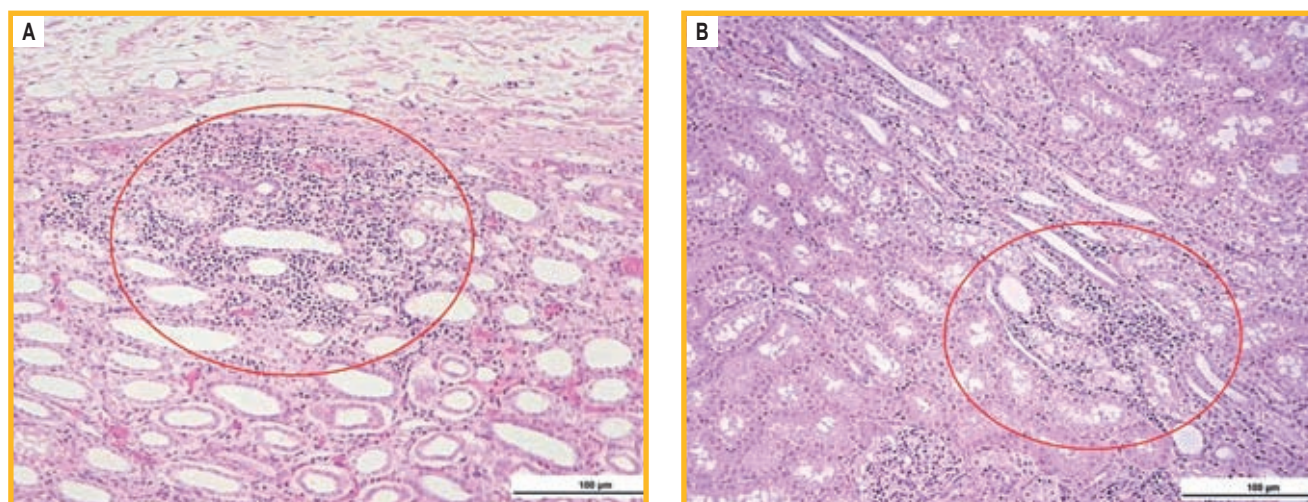


Рис. 11. Очаговая, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация коркового вещества: А — у животного контрольной группы; В — экспериментальной группы (которым во время искусственного кровообращения в оксигенатор добавлялся NO); окраска гематоксилин-эозином; $\times 100$

Figure 11. Focal, predominantly lymphocytic infiltration of the cortex in the animal: A, of the control group; B, of the experimental group (that received NO via the oxygenator during cardiopulmonary bypass); hematoxylin-eosin staining; $\times 100$

в контрольной группе, однако статистически значимых различий между группами не обнаружено, что, по всей видимости, связано с малым размером выборки.

В соответствии с современными представлениями, нарушение функции органов при оперативных вмешательствах с использованием ИК является результатом воздействия нескольких взаимосвязанных факторов, в частности, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), ишемическое и реперфузионное повреждение, а также нарушение кишечного барьера с дальнейшей бактериальной транслокацией и эндотоксемией [3, 15, 16]. ССВР характеризуется запуском системы комплемента, активацией нейтрофилов, тромбоцитов и макрофагов с последующим высвобождением цитокинов и лейкотриенов. Кроме того, происходит активация коагуляционного, фибринолитического и каллекреинового каскадов. Подобные изменения ведут к нарушению микроциркуляции и повреждению эндотелия — одного из ключевых компонентов патофизиологии ишемического и реперфузионного повреждения. Повышение проницаемости эндотелиальных клеток способствует миграции активированных лейкоцитов в ткани с дополнительным повреждением сосудов и паренхимы органов [17–19].

Результаты многочисленных работ свидетельствуют о защитных эффектах NO в условиях ишемии-реперфузии и ССВР. NO обладает антиагрегантным и антинейтрофильным действием, которое уменьшает воспалительные эффекты ишемического и реперфузионного повреждения и защищает эндотелий [20]. Кроме того, NO обладает антиапоптотическими свойствами за счет инактивации фермента каспазы-3. Другим возможным защитным механизмом является NO-зависимая активация растворимой гуанилилциклазы с последующей выработкой сосудорасширяющего циклического гуанозинмонофосфата, который может защищать от реперфузионного повреждения за счет усиления кровотока, тем самым ограничивая степень ишемии органа. Также предполагается,

что NO-опосредованная активация протеинкиназы G по пути sGC/cGMP открывает митохондриальные чувствительные к аденозинтрифосфату калиевые каналы, тем самым уменьшая накопление кальция в митохондриях и предотвращая потерю цитохрома C из межмембранного пространства митохондрий [21]. Органопротективные свойства NO в условиях реперфузии продемонстрированы в экспериментальных работах. Так, показано, что ингаляция NO в течение 24 ч у мышей после перевязки левой передней нисходящей артерии с последующей реперфузией сопровождалась уменьшением зоны инфаркта миокарда и улучшением функции левого желудочка [22].

В ряде случаев в условиях ишемии-реперфузии возникает дефицит NO. Предполагается, что при раннем повреждении эндотелия ухудшается выработка NO, что, в свою очередь, устраняет его эндогенные антинейтрофильные эффекты [23, 24]. Наряду с нарушением продукции NO происходит увеличение его потребления за счет реакции с активными формами кислорода с дальнейшим образованием токсичного пероксинитрита. Вмешательства, выполняемые в условиях ИК, как правило, сопровождаются гемолизом, что обуславливает дополнительное потребление NO вследствие его взаимодействия со свободным гемоглобином. Таким образом, учитывая патофизиологические аспекты метаболизма NO при кардиохирургических вмешательствах с использованием ИК, добавление экзогенного NO в контур ИК имеет терапевтический потенциал.

В последние годы число исследований, доказывающих органопротективные эффекты NO, подаваемого в оксигенатор ИК, увеличилось. Так, по данным исследования *C. Lei et al.* показано, что при добавлении NO во время ИК в дозировке 80 ppm при коррекции клапанной патологии у взрослых пациентов снижается риск развития острого повреждения почек (ОПП) [13]. Нейропротективные свойства NO, подаваемого в контур ИК в дозировке 40 ppm при различных кардиохи-

рургических вмешательствах, подтверждены результатами исследования *Н.О.Каменищикова*: 20,8 % случаев ОПП в группе NO vs 41,6 % случаев ОПП в контрольной группе [14]. По данным исследования *Р.А.Checchia et al.* при оценке кардиопротективных эффектов NO получены следующие результаты: подача NO в контур ИК в дозировке 20 ppm детям до 1 года при коррекции тетрады Фалло ассоциировалась со снижением уровня тропонина и натрийуретического пептида. Предполагается, что кардиопротективный эффект NO обусловлен снижением ишемического и реперфузионного повреждения [25]. Однако по данным крупного многоцентрового исследования по коррекции врожденных пороков сердца у детей до 2 лет при подаче NO в дозе 20 ppm в оксигенатор ИК улучшения клинических показателей не установлено, как и статистически значимых различий при сравнении с группой контроля по длительности ИВЛ, развитию синдрома малого сердечного выброса, продолжительности пребывания в отделении реанимации, госпитализации и летального исхода [26].

Закключение

Таким образом, требуются дальнейшие исследования методики добавления NO в контур ИК с целью органопротекции, при этом научный поиск должен быть направлен на изучение безопасности методики, в частности, оценку степени нитрозативного стресса. Кроме того, необходим подбор оптимальной дозировки NO, выявления показаний и противопоказаний к применению данной методики.

Литература / References

- Chaney M.A. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass: a review of clinical investigations. *Chest*. 2002; 121 (3): 921–931. DOI: 10.1378/chest.121.3.921.
- Paparella D., Yau T.M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21 (2): 232–244. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)01099-5.
- Di Tomasso N., Monaco F., Landoni G. Hepatic and renal effects of cardiopulmonary bypass. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2015; 29 (2): 151–161. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.04.001.
- Ryan T.A., Rady M.Y., Bashour C.A. et al. Predictors of outcome in cardiac surgical patients with prolonged intensive care stay. *Chest*. 1997; 112 (4): 1035–1042. DOI: 10.1378/chest.112.4.1035.
- Hessel E.A. 2nd. Abdominal organ injury after cardiac surgery. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 8 (3): 243–263. DOI: 10.1177/108925320400800306.
- Luckraz H., Gravenor M.B., George R. et al. Long and short-term outcomes in patients requiring continuous renal replacement therapy post cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 27 (5): 906–909. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.057.
- Lewicki M., Ng I., Schneider A.G. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for preventing acute kidney injury after surgical procedures requiring cardiac bypass. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (3): CD010480. DOI: 10.1002/14651858.CD010480.pub2.
- Pickering J.W., James M.T., Palmer S.C. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65 (2): 283–293. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.09.008.
- Kertai M.D., Zhou S., Karhausen J.A. et al. Platelet counts, acute kidney injury, and mortality after coronary artery bypass grafting surgery. *Anesthesiology*. 2016; 124 (2): 339–352. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000959.
- Rosner M.H., Okusa M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1 (1): 19–32. DOI: 10.2215/CJN.00240605.
- Vieira Junior F.U., Antunes N., Vieira R.W. et al. Hemolysis in extracorporeal circulation: relationship between time and procedures. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2012; 27 (4): 535–541. DOI: 10.5935/1678-9741.20120095.
- Wang X., Tanus-Santos J.E., Reiter C.D. et al. Biological activity of nitric oxide in the plasmatic compartment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (31): 11477–11482. DOI: 10.1073/pnas.0402201101.
- Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (10): 1279–1287. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC.
- Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022; 163 (4): 1393–1403.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
- Shen Z., Wang Z., Zhang J., Jing H. Hepatic injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2008; 7 (1): 18–22. DOI: 10.1510/icvts.2006.150979.
- Cai D.S., Jin B.B., Pei L., Jin Z. Protective effects of penicillamine hydrochloride on liver injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010; 27 (9): 824–828. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833b650f.
- Cooper W.A., Duarte I.G., Thourani V.H. et al. Hypothermic circulatory arrest causes multisystem vascular endothelial dysfunction and apoptosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (3): 696–702. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01524-6.
- Viaro F., Baldo C.F., Capellini V.K. et al. Plasma nitrate/nitrite (NOx) is not a useful biomarker to predict inherent cardiopulmonary bypass inflammatory response. *J. Card. Surg.* 2008; 23 (4): 336–338. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2008.00649.x.
- Sobieski M.A. 2nd, Graham J.D., Pappas P.S. et al. Reducing the effects of the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: can single dose steroids blunt systemic inflammatory response syndrome? *ASAIO J.* 2008; 54 (2): 203–206. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181640331.
- Zhang Y.Q., Ding N., Zeng Y.F. et al. New progress in roles of nitric oxide during hepatic ischemia reperfusion injury. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (14): 2505–2510. DOI: 10.3748/wjg.v23.i14.2505.
- Dezfulian C., Raat N., Shiva S., Gladwin M.T. Role of the anion nitrite in ischemia-reperfusion cytoprotection and therapeutics. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (2): 327–338. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.05.001.
- Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G. et al. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (1): H379–384. DOI: 10.1152/ajpheart.01172.2005.
- Lefer A.M. Attenuation of myocardial ischemia-reperfusion injury with nitric oxide replacement therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60 (3): 847–851. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00423-1.
- Abe Y., Hines I.N., Zibari G. et al. Mouse model of liver ischemia and reperfusion injury: method for studying reactive oxygen and nitrogen metabolites in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46 (1): 1–7. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.029.
- 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.
- Schlapbach L.J., Gibbons K.S., Horton S.B. et al. Effect of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on ventilator-free days in young children undergoing congenital heart disease surgery: The NITRIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2022; 328 (1): 38–47. DOI: 10.1001/jama.2022.9376.

Поступила: 01.09.23

Принята к печати: 24.04.24

Received: September 01, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Баутин Андрей Евгеньевич — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 753-91-10; e-mail: abautin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>)

Andrey E. Bautin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 753-91-10; e-mail: abautin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>)

Радовский Алексей Максимович — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 7, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 702-37-49 (доб. 005-252); e-mail: svetLbii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-0704>)

Aleksey M. Radovskiy, Candidate of Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation with Intensive Care Wards No.7, Senior Researcher, Research Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 702-37-49 (add. 005-252); e-mail: svetLbii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-0704>)

Маричев Александр Олегович — к. м. н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 7, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 702-37-49 (доб. 005-249); e-mail: marichevalexandr@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-118X>)

Aleksandr O. Marichev, Candidate of Medicine, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with Resuscitation and Intensive Care Wards No.7, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Reanimation, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 702-37-49 (add. 005-249); e-mail: marichevalexandr@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-118X>)

Осовских Виктор Васильевич — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 945-30-27; e-mail: osoff@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-4932>)

Victor V. Osovskikh, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 945-30-27; e-mail: osoff@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-4932>)

Семенова Наталья Юрьевна — к. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патоморфологии Института экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 607-14-48; e-mail: semenova@mlc-lab.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>)

Natalya Y. Semenova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Research Department of Pathomorphology, Institute of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (904) 607-14-48; e-mail: semenova@mlc-lab.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>)

Артюхина Зоя Евгеньевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патоморфологии Института экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 670-30-03; e-mail: zoya_artyukhina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4867-1616>)

Zoya E. Artyukhina, Junior Researcher, Research Department of Pathomorphology, Institute of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 670-30-03; e-mail: zoya_artyukhina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4867-1616>)

Воронин Степан Евгеньевич — ветеринарный врач Центра доклинических и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 223-56-96; e-mail: stepan.voronin1988@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8868-7094>)

Stepan E. Voronin, Veterinarian Surgeon, Center for Preclinical and Translational Research, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (905) 223-56-96; e-mail: stepan.voronin1988@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8868-7094>)

Мурашова Лада Александровна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейрогенеза и нейродегенеративных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины»; тел.: (904) 613-47-49; e-mail: barbosachka85@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7155-1078>)

Lada A. Murashova, Junior Researcher, Research Laboratory of Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine; tel.: (904) 613-47-49; e-mail: barbosachka85@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7155-1078>)

Котин Николай Андреевич — врач сердечно-сосудистой хирургии отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 392-81-01; e-mail: kotin_na@almazovcenter.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-701X>)

Nikolay A. Kotin, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery for Children, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 392-81-01; e-mail: kotin_na@almazovcenter.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-701X>)

Цинзерлинг Всеволод Александрович — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии Института экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 320-34-42; e-mail: zinslerling@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-1927>)

Vsevolod A. Zinslerling, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Research Department of Pathomorphology, Institute of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 320-34-42; e-mail: zinslerling@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-1927>)

Участие авторов

Баутин А.Е. — концептуализация, привлечение финансирования, выполнение исследования, методология, управление проектом, ресурсы, визуализация (таблицы, рисунки), написание (оригинальный черновик), написание (рецензирование и редактирование)

Радовский А.М., Маричев А.О., Осовских В.В., Семенова Н.Ю., Артюхина З.Е., Цинзерлинг В.А. — выполнение исследования, методология, визуализация (таблицы, рисунки), написание (оригинальный черновик), написание (рецензирование и редактирование)

Воронин С.Е. — выполнение исследования

Мурашова Л.А., Котин Н.А. — выполнение исследования, методология. 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

Bautin A.E. — conceptualization, funding acquisition, study conduct, methodology, project management, resources, visualization (tables, figures), writing (original draft), writing (review and editing)

Radovskiy A.M., Marichev A.O., Osovskikh V.V., Semenova N.Yu., Artyukhina Z.E., Zinslerling V.A. — study conduct, methodology, visualization (tables, figures), writing (original draft), writing (review and editing)

Voronin S.E. — carrying out research

Murashova L.A., Kotin N.A. — study conduct, methodology

All authors made a significant contribution to the search, and 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.