

*На правах рукописи*

КАМЕНЩИКОВ Николай Олегович

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
НЕФРОПРОТЕКЦИИ ОКСИДОМ АЗОТА В КАРДИОХИРУРГИИ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Томск – 2025

Работа выполнена в лаборатории медицины критических состояний  
научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский  
центр Российской академии наук»

Научный консультант д-р. мед.наук Подоксенов Юрий Кириллович

Официальные оппоненты:

Аксельрод Борис Альбертович, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва), заведующий отделением, главный научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации II (отделение кардиоанестезиологии и реанимации)

Баутин Андрей Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург), заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово), заместитель директора по научной и лечебной работе.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1)

Защита состоится **22.10.2025** года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: [dissovet@meshalkin.ru](mailto:dissovet@meshalkin.ru)

[http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

и на сайте [http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2025 года

Ученый секретарь совета

21.1.027.01 (Д 208.063.01)

д-р мед. наук

Афанасьев Александр Владимирович

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АТФ – аденозинтрифосфат

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – искусственное кровообращение

КСС – кальций-связывающая способность митохондрий

КХ-ОПП – ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством острое почечное повреждение

ЛГ – легочная гипертензия

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое почечное повреждение

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЖ – правый желудочек

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦА – циркуляторный арест

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

$\Delta\psi$  – трансмембранный потенциал митохондрий

fHb – свободный гемоглобин

GSDMD – гасдермин D

MetHb – метгемоглобин

NO – оксид азота

NO<sub>2</sub> – нитрит азота

NO<sub>3</sub> – нитрат азота

RIPK3 – взаимодействующая с рецептором серин/треонин-протеинкиназа 3

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

uNGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов в моче

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством острое почечное повреждение (КХ-ОПП) является распространенным и серьезным осложнением в кардиохирургии и закономерно ведет к увеличению общей заболеваемости и смертности в этой популяции пациентов. Развитие острого почечного повреждения (ОПП) у пациентов в послеоперационном периоде приводит к росту частоты инфекционных осложнений, увеличению продолжительности госпитализации и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, росту частоты повторных госпитализаций и увеличению 30 и 90-дневной смертности [M. Bedford et al. BMC nephrology. 2014]. Отдаленные исходы ОПП демонстрируют увеличение рисков развития острого заболевания почек, частоты развития хронической болезни почек (ХБП), риска отторжения трансплантата, развития диализ-зависимой ХБП и смертности вне зависимости от того, восстановилась ли почечная функция после выписки из стационара [M. Najjar et al. Expert review of cardiovascular therapy. 2015].

У пациентов, перенесших ОПП после кардиохирургических операций, отмечается повышенная частота сердечно-сосудистых (инфаркты) и цереброваскулярных (инсульты) осложнений [Т.М. Huang et al. Journal of the American Society of Nephrology:JASN.2011]. В настоящее время не существует фармакологических интервенций или немедикаментозных вмешательств с высоким уровнем доказательности, которые могли бы снизить степень органной дисфункции и улучшить результаты кардиохирургических операций [A. Zarbock et al. Anesthesia & Analgesia. 2021]. Поиск оптимальной стратегии адъювантной защиты органов продолжается. Чрезвычайно перспективно идентифицировать потенциальные фармакологические агенты, которые являются прямыми триггерами и/или медиаторами реализации органопротекторного фенотипа во время кардиохирургических операций. Патофизиология КХ-ОПП многофакторна и включает в себя пред-, интра- и послеоперационные факторы [P. Pickkers et al.

Intensive care medicine. 2021]. В частности, интраоперационный гемолиз, связанный с кардиохирургическими вмешательствами в условиях искусственного кровообращения (ИК), является важным фактором ОПП, в том числе за счет ограничения биодоступности оксида азота (NO) [M. Küllmar et al. Anesthesia & Analgesia. 2020]. Благодаря своим плюрипотентным свойствам NO может быть использован в качестве средства для периоперационной защиты органов и тканей, в частности, для снижения частоты и выраженности ОПП [Q. Ling et al. BMC anesthesiology.2018]. Особенно большое значение периоперационная органопротекция NO может иметь для пациентов с ХБП. Это связано с системным и локальным интратенальным снижением базального уровня эндогенного NO у пациентов с ХБП, обусловленным дефицитом субстратов, необходимых для его синтеза, а также снижением содержания и экспрессии ферментов семейства NO-синтаз [A.J. Szabo et al. Kidney international. 2003]. Для широкой имплементации NO-кондиционирования в клиническую практику крайне важно определить механизмы реализации органопротекции при применении предлагаемой технологии, идентифицировать субклеточные мишени воздействия и конечные клеточные эффекторы, а также применить ее в комплексном контексте ренального повреждения и текущей парадигмы периоперационного обеспечения кардиохирургических пациентов, что будет выполнено в представленной научной работе. Существующие на настоящий момент литературные данные о возможностях применения NO для нефропротекции в кардиохирургии единичны, а применительно к пациентам высокого риска отсутствуют вовсе. Получение фундаментального обоснования и новых клинических данных о защитных эффектах NO для реализации органопротективного фенотипа в кардиохирургии высокого риска послужило основанием для выполнения данной работы.

### **Степень разработанности темы исследования**

Специфических фармакологических вмешательств с хорошей доказательной базой для профилактики КХ-ОПП не определено. К настоящему времени проведено 1 рандомизированное клиническое исследование, в котором выполнена оценка влияния

периоперационной доставки оксида азота на частоту послеоперационного ОПП у относительно молодых пациентов без факторов риска, оперированных по поводу патологии клапанов сердца. При этом механизмы реализации органопротективного фенотипа остаются неизвестными, а влияние периоперационной доставки оксида азота в когорте кардиохирургических пациентов высокого риска не исследовано.

### **Цель исследования**

Патогенетически обосновать, разработать и внедрить в клиническую практику технологию кондиционирования оксидом азота как метода адъювантной нефропротекции, позволяющего повысить эффективность профилактики периоперационного острого почечного повреждения у кардиохирургических пациентов высокого риска, оперированных в условиях искусственного кровообращения.

### **Задачи исследования**

1. Проверить первичную гипотезу о безопасности и наличии нефропротективных свойств оксида азота при его доставке в концентрации 40 ppm в контур экстракорпоральной циркуляции во время кардиохирургических операций у пациентов с умеренным риском почечного повреждения: оценить частоту случаев острого почечного повреждения (в соответствии с критериями KDIGO), выраженность субклинического острого почечного повреждения и функциональный статус почек у пациентов контрольной и NO групп.

2. Обосновать необходимость и доказать безопасность кондиционирования оксидом азота в концентрации 80 ppm, полученным по технологии плазмохимического синтеза, оцененную по уровню диоксида азота в ингалируемой газо-воздушной смеси, концентрации метгемоглобина и концентрации конечных метаболитов NO - нитратов и нитритов ( $eNO_2$ ,  $NO_3$ , total  $NO_2$ ) в эксперименте.

3. На основании концентрации uNGAL, диуреза и морфологических признаков оценить выраженность почечного повреждения у экспериментальных животных контрольной и группы кондиционирования оксидом азота (80 ppm) в условиях искусственного кровообращения. На основании показателей трансмембранного потенциала митохондрий ( $\Delta\psi$ ), кальций-связывающей способности митохондрий (KCC), тканевой концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) и лактата в биоптатах ткани почек экспериментальных животных в контрольной и NO-группах (80 ppm) изучить выраженность митохондриальной дисфункции при моделировании искусственного кровообращения. Изучить выраженность апо-, пиро- и некроптоза, оцененных по тканевой концентрации NLR пиринового домена с белками 3 (NLRP3), фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), взаимодействующей с рецептором серин/треонин-протеинкиназы 3 (RIPK3) и гасдермина D (GSDMD) в биоптатах ткани почек экспериментальных животных в контрольной и NO-группах (80 ppm).

4. Оценить влияние периоперационного кондиционирования NO (концентрация 80 ppm) на коэффициенты микровязкости и полярности мембран эритроцитов у экспериментальных животных при моделировании искусственного кровообращения.

5. Изучить влияние периоперационного кондиционирования пациентов оксидом азота (80 ppm), полученным по технологии плазмохимического синтеза, на метаболизм оксида азота, определяемого по уровню NO в выдыхаемом пациентом воздухе, при кардиохирургических операциях у пациентов с исходно высоким риском почечного повреждения, обусловленным наличием предоперационной хронической болезни почек.

6. Оценить безопасность периоперационного кондиционирования оксидом азота (80 ppm), полученным по технологии плазмохимического синтеза, при кардиохирургических операциях у пациентов с исходно высоким риском почечного повреждения, обусловленным наличием предоперационной хронической болезни почек.

7. Оценить эффективность периперационного кондиционирования оксидом азота (80 ppm), полученным по технологии плазмохимического синтеза, для снижения частоты острого почечного повреждения (в соответствии с критериями KDIGO) у пациентов с ХБП. Оценить частоту и тяжесть экстраренальных органных осложнений, а также основные показатели исходов кардиохирургических операций у пациентов контрольной и NO-групп.

### **Научная новизна**

Впервые в мировой научной практике выполнен фундаментальный блок исследований, в которых смоделированы и проанализированы субклеточные эффекты технологии кондиционирования оксидом азота. Идентифицированы внутриклеточные механизмы эффекторного действия кондиционирования оксидом азота для адьювантной защиты субклеточных органелл при проведении искусственного кровообращения. Выполнен клинический блок исследований, в котором проанализированы эффекты оксида азота на частоту органного повреждения у пациентов общей популяции и с исходной почечной дисфункцией в кардиохирургии. Дано научное обоснование применения технологии плазмохимического синтеза оксида азота для периперационной органопротекции в сердечно-сосудистой хирургии.

Впервые:

- выполнена комплексная оценка безопасности кондиционирования NO у пациентов общей популяции и с исходной почечной дисфункцией при кардиохирургических операциях;
- изучен митохондриальный дистресс в качестве фундаментальной основы периперационного ренального повреждения, а также таргетной точки воздействия органопротективных технологий в сердечно-сосудистой хирургии;
- дана оценка влияния кондиционирования оксидом азота на тяжесть митохондриального повреждения, клеточное дыхание и клеточный фенотипический репрограмминг почечной паренхимы в экспериментальной модели на животных;

– дана оценка влияния кондиционирования оксидом азота на выраженность почечного повреждения, оценённого по биомаркерной панели, функциональному статусу и морфометрическим признакам;

– изучено влияние кондиционирования оксидом азота на выраженность процессов апо-, пиро- и некроптоза в органах-мишенях;

– изучено влияние периоперационного кондиционирования оксидом азота на обмен оксида азота у пациентов с хронической болезнью почек;

– доказана эффективность периоперационного кондиционирования оксидом азота для снижения частоты острого почечного повреждения и снижения выраженности субклинического острого почечного повреждения при кардиохирургических операциях в общей популяции пациентов, а также у пациентов с хронической болезнью почек;

– изучены частота и тяжесть экстраренальных органных осложнений, а также основные показатели исходов кардиохирургических операций у пациентов контрольной и NO-групп.

### **Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами**

К настоящему времени проведено 1 рандомизированное клиническое исследование, изучавших применение NO для снижения частоты ОПП при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК. Получены доказательства нефропротективного действия NO, однако, данное исследование проведено на популяции относительно молодых пациентов низкого риска с изолированными ревматическими пороками [C. Lei et al., 2018].

### **Практическая значимость работы и внедрение результатов в практику**

Теоретическая значимость заключается в фундаментальном научном обосновании применения технологии кондиционирования оксидом азота для

периоперационной органопротекции в сердечно-сосудистой хирургии, а также аргументированно подтверждена возможность применения отечественного аппаратно-технического комплекса для ее обеспечения. Выполнено научное обоснование применения технологии синтеза оксида азота в газовом разряде из воздуха для периоперационной органопротекции в сердечно-сосудистой хирургии. Идентифицированы потенциальные клинические механизмы действия оксида азота для адьювантной защиты почек.

Практическая значимость научной работы заключается в том, что впервые в Российской и мировой науке сформирован доказательный блок, необходимый для трансляции эффектов технологии синтеза оксида азота в газовом разряде в рутинную практику сердечно-сосудистой хирургии, а также аргументированно подтверждена возможность применения отечественного аппаратно-технического комплекса для ее обеспечения.

Идентифицированы целевые популяции пациентов-респондеров для применения технологии синтеза оксида азота в газовом разряде из воздуха и образца аппарата для периоперационной органопротекции в сердечно-сосудистой хирургии. Общая популяция кардиохирургических пациентов, а также пациенты с исходной хронической болезнью почек идентифицированы как целевые респондеры для применения технологии периоперационного кондиционирования оксидом азота с использованием аппарата синтеза оксида азота для нефропротекции в сердечно-сосудистой хирургии.

Полученная в результате выполнения научной работы доказательная база по органопротективным эффектам подтверждает возможность применение кондиционирования оксидом азота в отечественной и мировой кардиохирургической практике. Технология имеет потенциал для экстраполирования на другие области практического здравоохранения (трансплантология, онкология, интервенционная кардиология, трансляционная медицина, медицина критических состояний) с сопоставимыми положительными клиническими и социально-экономическими эффектами.

Кондиционирование оксидом азота при проведении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения внедрено в клиническую практику отделения анестезиологии и реанимации научно-исследовательский институт кардиологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

### **Степень достоверность и апробация результатов**

Достаточная статистическая мощность исследования (90% для первичной конечной точки) и высокий методический, методологический уровень выполненной работы свидетельствуют о достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Основные положения диссертации были представлены на следующих Российских и зарубежных конференциях:

- Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020), XIX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Москва, 25-27 октября 2020г.;
- American Heart Association Scientific Sessions 2020, США, 13-17 ноября 2020г.;
- XII съезд Российского общества экстракорпоральных технологий (РосЭКТ), г. Казань, 2 октября 2020г.;
- XI Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XV Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXVII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», г. Тюмень, 25-27 мая 2021г.;
- X Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии», г. Светлогорск, 30 июня - 3 июля 2021г.;
- XXVII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, г. Москва, 21-24 ноября 2021г.;

– III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», г. Томск, 28-29 апреля 2022г.;

– Российский национальный конгресс кардиологов 2022, г. Казань, 29 сентября - 1 октября 2022г.;

– Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2022) XX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Санкт-Петербург, 15-17 октября 2022г.;

– XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, г. Москва, 20-23 ноября 2022г.;

– IV Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», г. Томск, 26-28 апреля 2023г.;

– Научно-практическая конференция «Персистирующая полиорганная недостаточность: теория и практика», г. Кемерово, 8-9 июня 2023г.;

– XX Всероссийская научно-образовательная конференция "Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии", г. Геленджик, 18-21 мая 2023г.;

– II Международный каспийский форум анестезиологов, г. Актау, Казахстан, 22 августа 2023 г.;

– Российский национальный конгресс кардиологов 2023, г. Москва, 21-23 сентября 2023г.;

– XI Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии», г. Светлогорск, 28-30 июня 2023г.;

– Международный форум по респираторной поддержке, г. Красноярск, 28-29 сентября 2023г.;

– XXIX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, г. Москва, 26-29 ноября 2023г.;

– Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023) XXI Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, 14-16 октября 2023, г. Санкт-Петербург;

- Пятый Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 24-26 апреля 2024, г. Томск;
- XXI Всероссийская научно-образовательная конференция Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии, 16-19 мая 2024, г. Геленджик;
- Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием БиоТех – 2024, 16 - 19 Апреля 2024, г. Санкт-Петербург;
- XII научные чтения, посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина - Лечение коморбидного пациента – взгляд в будущее, 6-7 июня 2024, г. Новосибирск;
- Алмазовский молодежный медицинский форум – 2024, 11–16 Мая 2024;
- VII Петербургский медицинский инновационный форум, 14–16 Мая 2024, г. Санкт-Петербург;
- VI Всероссийский конгресс с международным участием - Актуальные вопросы медицины критических состояний, 11-13 мая 2024, г. Санкт-Петербург;
- Всероссийская научно-практическая конференция «Прогнозирование и профилактика осложнений в кардиохирургии», к 115-летию со дня рождения академика Б. А. Королева, 13-15 сентября 2024, г. Нижний Новгород;
- Всероссийская научно-практическая конференция «Технологии применения оксида азота в медицине. Современное состояние и перспективы развития. РосНокс–2024», 12 октября 2024 г. ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург;
- Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024) / Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, 12-14 октября 2024, Санкт-Петербург;
- Международный форум по респираторной поддержке, 21-22 ноября 2024, г. Красноярск.

**Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования**

Работа выполнена на базе лаборатории медицины критических состояний НИИ кардиологии Томского НИМЦ и состоит из 3 частей: клинической №1 (проверка первичной гипотезы), экспериментальной и клинической №2.

Клиническое исследование №1 было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (разрешение №133 от 15 мая 2015 г.). Данное исследование было зарегистрировано по адресу [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (ID: NCT03527381) в качестве проспективного рандомизированного контролируемого исследования.

Критерии включения в исследование:

1. Плановая кардиохирургическая операция в условиях ИК;
2. Информированное согласие.

Критерии не включения в исследование:

1. Возраст <18 лет;
2. Предоперационная анемия (гемоглобин <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин);
3. Введение рентгеноконтрастного вещества в течение 72 ч до операции;
4. Повышение уровня креатинина более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем, которое наблюдалось в течение 7 дней после рентгеноконтрастного исследования;
5. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков, препаратов группы аминогликозидов и/или амфотерицина перед операцией как потенциально нефротоксичных;
6. Активная фаза инфекционного эндокардита;
7. Экстренное вмешательство;
8. ХБП 3А и более высоких стадий с критериями согласно A. S. Levey и соавторам [A.S. Levey et al., 2011];
9. Гематологические заболевания, сопровождающиеся гемолизом;
10. Критическое предоперационное состояние (потребность в предоперационной ИВЛ, инотропной и вазопрессорной поддержке, экстракорпоральной поддержке кровообращения).

96 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в основную (NO) группу и контрольную группу. Пациенты основной (NO) группы получали оксид азота через модифицированный контур аппарата ИК на основном этапе операции.

Первичной конечной точкой являлась частота ОПП.

Послеоперационное ОПП определялось и классифицировалось по стадиям в соответствии с практическими рекомендациями KDIGO.

Вторичными конечными точками являлись:

1. Диурез во время ИК;
2. Концентрация uNGAL через 4 ч после операции;
3. Концентрация свободного гемоглобина (fHb) в плазме крови пациентов исходно перед операцией, через 5 мин после пережатия аорты, через 5 мин после снятия зажима с аорты, в конце операции и через 24 ч после операции;
4. Плазменная концентрация метаболитов NO ( $eNO_2$ ,  $NO_3$ , total  $NO_2$ ) исходно перед операцией, через 5 мин после пережатия аорты, через 5 мин после снятия зажима с аорты, в конце операции и через 24 ч после операции;
5. Плазменная концентрация провоспалительных ( $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$  и  $IL-8$ ) и противовоспалительных медиаторов ( $IL-1ra$ ,  $IL-4$ ) перед стернотомией, после отлучения от ИК, через 6 ч после операции и через 24 ч после операции.

Методология экспериментального исследования была разработана в соответствии с международными рекомендациями. Протокол проведения исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (разрешение № 230 от 28 июня 2022 г.).

В экспериментальной части научной работы представлены и проанализированы данные 24 экспериментальных животных, разделенных на 4 группы: 6 овцам выполнялся стандартный, принятый в клинике протокол проведения ИВЛ и ИК; 6 овцам проводилась подача NO сразу после интубации трахеи через контур аппарата ИВЛ в дозе 80 ppm, а затем при старте ИК осуществлялась доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 80 ppm на протяжении всего периода ИК (90 мин), а после отлучения от ИК продолжалась подача NO через контур аппарата ИВЛ в дозе 80 ppm в течение 1 ч; 6 овцам выполнялся стандартный,

принятый в клинике протокол проведения ИВЛ, ИК и гипотермического циркуляторного ареста; 6 овцам проводилась подача NO сразу после интубации трахеи через контур аппарата ИВЛ в дозе 80 ppm, а затем при старте ИК осуществлялась доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 80 ppm до инициации гипотермического циркуляторного ареста, а после его окончания доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 80 ppm возобновлялась и поддерживалась до окончания согревания и достижения целевой температуры.

Конечными точками исследования являлись:

1. Степень выраженности процессов острого почечного повреждения, оцененного по следующим показателям:

- маркер острого почечного повреждения uNGAL;
- диурез на протяжении эксперимента;
- морфологические показатели по данным гистологического исследования биоптатов почек экспериментальных животных;

2. Концентрация конечных метаболитов оксида азота — нитратов и нитритов (total NO<sub>2</sub>, эндогенный NO<sub>2</sub> (eNO<sub>2</sub>), NO<sub>3</sub>) в крови экспериментальных животных;

3. Показатели адекватности искусственного кровообращения, оценённой на основании:

- веноартериального градиента pCO<sub>2</sub> (deltaCO<sub>2</sub>);
- сатурации центральной венозной крови (SatCV);
- концентрации лактата в периферической крови;

4. Тяжесть митохондриальной дисфункции и состояние митохондриального дыхания в биоптатах почек экспериментальных животных, оцениваемых на основании:

- трансмембранного потенциала митохондрий ( $\Delta\psi$ );
- кальций-связывающей способности митохондрий (КСС);
- тканевой концентрации АТФ;
- тканевой концентрации лактата;

5. Выраженность процессов регулируемой клеточной гибели в биоптатах почек экспериментальных животных, оцениваемых на основании:

– тканевой концентрации индуктора апоптоза и некроптоза - фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ );

– тканевой концентрации маркера пироптоза - NLR пиринового домена с белками 3 (NLRP3) и гасдермина D (GSDMD);

– тканевой концентрации маркера - взаимодействующая с рецептором серин/треонин-протеинкиназа 3 (RIPK3);

6. Коэффициенты микровязкости и полярности мембран эритроцитов цельной крови экспериментальных животных.

Перечень параметров безопасности исследуемого метода включал:

1. Увеличение MetHb >5%, требующее отмены доставки NO;
2. Повышение концентрации NO<sub>2</sub> в инспираторной фракции газо-воздушной смеси более 2 ppm, требующее отмены доставки NO.

Клиническая часть №2 представляет результаты одноцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования периоперационного кондиционирования оксидом азота, полученным по технологии плазмохимического синтеза, для предотвращения острого почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с хронической болезнью почек. Протокол проведения исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения (протокол N 237 от 20.12.2022). До начала включения пациентов данное исследование было зарегистрировано по адресу [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (ID: NCT05757555) в качестве проспективного рандомизированного контролируемого исследования.

Критерии включения:

1. Плановые кардиохирургические операции в условиях ИК;
2. ХБП (С3а-С4).

Критерии невключения:

1. Экстренная операция (в том числе при остром коронарном синдроме);
2. Введение потенциально нефротоксичных препаратов в течение 24 ч до операции (рентгеноконтрастные препараты, антимикробная терапия аминогликозидами и/или амфотерицином);

3. Критический дооперационный статус (дооперационная потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), введении инотропных и вазопрессорных препаратов, вспомогательное кровообращение);

4. Беременность;

5. Текущая регистрация в другом РКИ;

6. Активная фаза эндокардита и/или сепсис;

7. Легочная гипертензия более III ст. (систолическое давление в легочной артерии более 65 мм рт. ст. по данным предоперационной трансторакальной эхокардиографии);

8. Возраст <18 лет;

9. Состояние после трансплантации почек.

Критерии исключения из исследования (соответствуют противопоказаниям к применению оксида азота):

1. Развитие в послеоперационном периоде левожелудочковой сердечной недостаточности/кардиогенного шока с повышением давления заклинивания легочных капилляров и/или риском развития отека легких;

2. Увеличение в послеоперационном периоде уровня MetHb >5% или повышение концентрации NO<sub>2</sub> в инспираторной фракции газо-воздушной смеси >3 ppm, требующие отмены доставки NO.

В данном исследовании представлены и проанализированы данные 136 пациентов, разделенных на равные группы по 68 человек: в группу периоперационного кондиционирования NO и контрольную.

Пациентам из NO-группы проводилась дополнительная ингаляционная терапия оксидом азота в концентрации 80 ppm через контур наркозно-дыхательного аппарата, магистраль подачи газо-воздушной смеси аппаратов ИК и через контур аппарата ИВЛ в послеоперационном периоде. Кондиционирование NO проводилось сразу после индукции анестезии и интубации трахеи в течение интраоперационного периода, включая период ИК, и на протяжении 6 ч после операции. Если пациент был экстубирован ранее, чем через 6 ч после вмешательства, доставка NO прекращалась. В контрольной группе дополнительная ингаляционная терапия NO не

проводилась, использовался стандартный, принятый в клинике протокол периоперационного обеспечения кардиохирургических вмешательств.

Первичной конечной точкой являлась частота ОПП.

Послеоперационное ОПП определялось и классифицировалось по стадиям в соответствии с практическими рекомендациями KDIGO.

Вторичные конечные точки

1. Тяжесть и длительность ОПП;
2. Показатели обмена оксида азота, определяемого по уровню NO в выдыхаемом пациентом воздухе;
3. Частота послеоперационных осложнений и исходы, которые были определены в соответствии со стандартными определениями ESA/ESICM, где это возможно.

Перечень параметров безопасности исследуемого метода

1. Увеличение MetHb >5%, требующее отмены доставки NO;
2. Повышение концентрации NO<sub>2</sub> в инспираторной фракции газо-воздушной смеси >3 ppm.

### **Использованное оснащение, оборудование и аппаратура**

При подготовке диссертационной работы использовалось стандартное оборудование операционного блока и послеоперационных палат. Аппарат плазмохимического синтеза оксида азота ТИАНОКС («РФЯЦ-ВНИИЭФ», РФ). Аппараты искусственной вентиляции легких Puritan Bennett 760 (США) и Drager Primus (Германия); испаритель Vapor 2000 (Drager, Германия); мониторинговые системы Siemens 7000 (Германия) и Infinity Delta XL (Drager, Германия); прибор для определения газового состава крови Stat Profile Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США); неонатальный оксигенатор Kids D100 (Dideco, Италия); оксигенатор SKIPPER (EUROSETS S.r.l., Италия), анализатор для дозирования NO PrinterNOX (CareFusion, США); слайсер HSRABBIT002-1 (Zivic Instruments, Pittsburgh, США); аппарат ИК Stockert (Stockert Ins., Германия); прибор для сканирования срезов

HP Scanjet G4050 (Hewlett-Packard, Palo Alto, США); тест-система PATHFAST cTnI, предназначенная для диагностики на анализаторе PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corp., Japan); биохимический анализатор ABX Pentra C200 (Horiba, Ltd.)

### **Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования**

При выполнении данной работы автор разработал концепцию и дизайн исследования, лично принимал участие в эксперименте на лабораторных животных, в отборе, обследовании и проведении анестезиологического обеспечения у пациентов. Автор лично проводил наблюдение и обследование пациентов в раннем послеоперационном периоде, вел необходимую электронную документацию, провел анализ и интерпретацию полученных результатов, опубликовал основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации.

### **Реализация и внедрение результатов исследований**

Кондиционирование оксидом азота при проведении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения внедрено в клиническую практику отделения анестезиологии и реанимации НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

### **Структура и объем диссертации**

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов экспериментальной и клинической части исследования, главы собственного материала и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертация изложена на 274 страницах машинописного текста и содержит 26 таблиц и 28 рисунков. Указатель

использованной литературы содержит перечень из 21 отечественных и 304 зарубежных авторов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Оксид азота при его доставке в концентрации 40 ppm в контур экстракорпоральной циркуляции во время кардиохирургических операций у пациентов с умеренным риском почечного повреждения согласно предиктивной модели - шкалы прогнозирования почечной недостаточности Клиники Кливленда (англ. Cleveland Clinic Foundation Acute Renal Failure Score) безопасен и обладает нефропротективными свойствами.

2. По результатам экспериментального исследования оксид азота в концентрации 80 ppm, полученный по технологии плазмохимического синтеза, безопасен и снижает выраженность почечного повреждения у экспериментальных животных при моделировании искусственного кровообращения.

3. По результатам экспериментального исследования оксид азота в концентрации 80 ppm, полученный по технологии плазмохимического синтеза, снижает выраженность митохондриальной дисфункции в ткани почек экспериментальных животных при моделировании искусственного кровообращения.

4. Кондиционирование оксидом азота (80 ppm) стабилизирует показатели микровязкости и полярности мембран эритроцитов у экспериментальных животных при моделировании искусственного кровообращения.

5. Периоперационное кондиционирование оксидом азота (80 ppm), полученным по технологии плазмохимического синтеза, нивелирует периоперационный дефицит эндогенного оксида азота у пациентов с высоким риском почечного повреждения, обусловленным наличием предоперационной хронической болезни почек.

6. Периоперационное кондиционирование оксидом азота (80 ppm), полученным по технологии плазмохимического синтеза, является безопасной технологией, снижает частоту острого почечного повреждения, снижает тяжесть

экстраренальных органных осложнений при кардиохирургических операциях и улучшает исходы операций у пациентов с высоким риском почечного повреждения, обусловленным наличием предоперационной хронической болезни почек.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В клиническом исследовании №1 представлены и проанализированы данные 96 пациентов, разделенных на равные группы по 48 человек: в группу доставки NO и контрольную (Рисунок 1).

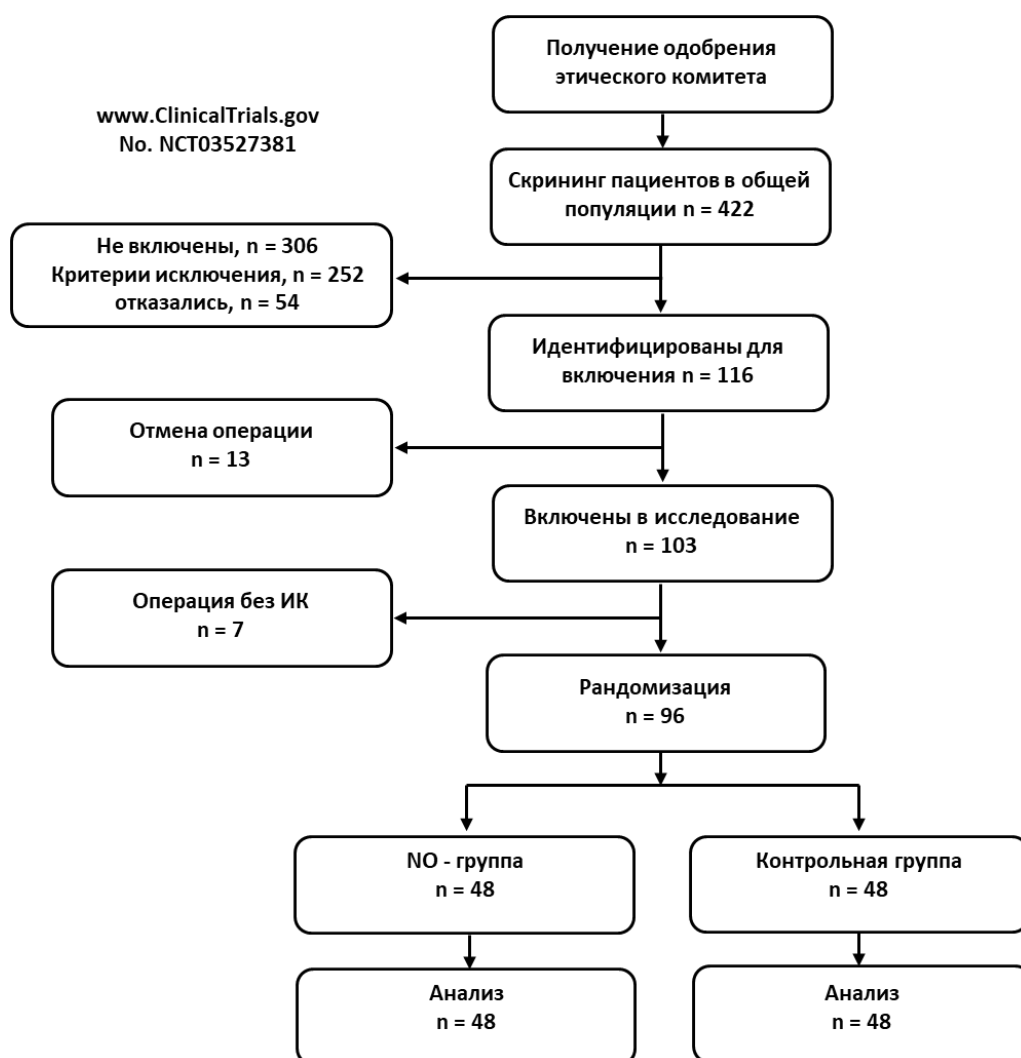


Рисунок 1 – Блок-схема клинического исследования №1

Пациенты в двух группах были сопоставимы по демографическим показателям и исходной тяжести состояния (Таблица 1).

Таблица 1– Демографические и клинические характеристики пациентов

| Характеристика                       | НО-группа, <i>n</i> = 48 | Контрольная группа,<br><i>n</i> = 48 | <i>p</i> |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------|
| Возраст, лет, Ме [25; 75]            | 64 [57,5; 68]            | 63 [58; 69]                          | 0,264    |
| Мужской пол, <i>n</i> (%)            | 30 (62,5%)               | 31 (64,5%)                           | 0,282    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [25; 75] | 31 [26,24; 35]           | 29 [27; 34,6]                        | 0,305    |
| ФВ ЛЖ, %, Ме [25; 75]                | 59 [40; 63]              | 61 [52; 64]                          | 0,12     |
| Класс стенокардии                    |                          |                                      |          |
| I                                    | 7 (14,5%)                | 6 (12,5%)                            | 0,146    |
| II                                   | 11 (23%)                 | 13 (27%)                             | 0,25     |
| III                                  | 30 (62,5%)               | 29 (60,4%)                           | 0,282    |
| ХСН, NYHA, I, <i>n</i> (%)           | 15 (31,25%)              | 14 (29,16%)                          | 0,78     |
| ХСН, NYHA, II, <i>n</i> (%)          | 33 (68,75%)              | 34 (70,84%)                          | 0,65     |
| ПИКС                                 | 35 (73%)                 | 36 (75%)                             | 0,427    |
| АГ, <i>n</i> (%)                     | 24 (50%)                 | 22 (45,8%)                           | 0,358    |
| ЛГ, <i>n</i> (%)                     | 15 (31,25%)              | 14 (29,1%)                           | 0,6      |
| Курение, <i>n</i> (%)                | 22 (45,8%)               | 24 (50%)                             | 0,445    |
| СД, <i>n</i> (%)                     | 20 (41,6%)               | 18 (37,5%)                           | 0,14     |
| ХОБЛ, <i>n</i> (%)                   | 10 (20,8%)               | 11 (22,9%)                           | 0,29     |
| EuroSCORE, Ме [25; 27]               | 3 [2; 6]                 | 3 [2; 5]                             | 0,347    |
| CCS, баллы, Ме [25; 27]              | 3,8 [3,2; 5,4]           | 3,7 [3; 4,5]                         | 0,42     |

Всем пациентам выполнялось плановое кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК.

По результатам клинического исследования №1 доставка оксида азота в концентрации 40 ppm через контур экстракорпоральной циркуляции ассоциирована со статистически значимым снижением частоты случаев ОПП в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств: 10 (20,8%) в НО-группе vs 20 (41,6%) в контрольной группе, ОР 0,5 (95% ДИ 0,26–0,95; *p*=0,023). В НО-группе ОПП 2 стадии было зарегистрировано в 2-х случаях (4,1%), в контрольной группе

зарегистрировано 5 случаев (10,4%) ОПП 2 стадии. Один случай ОПП 3 стадии, потребовавший проведения ЗПТ, был зарегистрирован в контрольной группе.

Диурез на протяжении ИК был статистически значимо выше в NO-группе и составил 2,6 [2,1;5,08] мл/кг/ч по сравнению с 1,7 [0,80;2,50] мл/кг/ч в контрольной группе,  $p=0,0002$  (Рисунок 2).

Субклиническое ОПП в послеоперационном периоде было менее выраженным в NO-группе. Уровень uNGAL через 4 ч после операции был статистически значимо ниже в группе доставки NO и составил 1,12 [0,75;5,8] нг/мл по сравнению с 4,62 [2,02;34,55] нг/мл в контрольной группе,  $p=0,005$  (Рисунок 2).

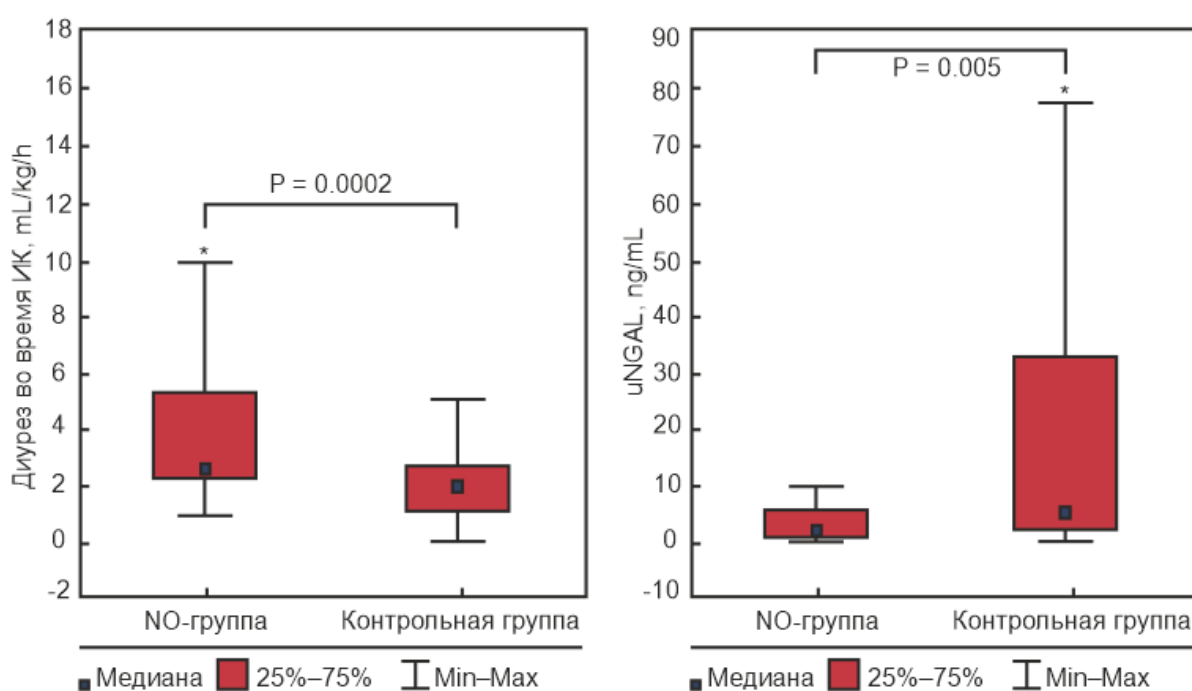


Рисунок 2 – Диурез во время ИК и уровень uNGAL через 4 ч после операции во время ИК в двух группах

Данное проспективное рандомизированное контролируемое исследование подтвердило первичную гипотезу и продемонстрировало защитные эффекты введения NO в контур экстракорпоральной циркуляции во время ИК для снижения частоты ОПП и улучшения почечной функции у взрослых кардиохирургических пациентов с умеренным риском почечных осложнений.

Не было зафиксировано различий в изменениях свободного гемоглобина в плазме крови между NO-группой и контрольной группой,  $p=0,98$  (Рисунок 3 А). Периперационные изменения концентраций метаболитов NO в плазме крови пациентов обеих групп представлены на рисунке 3 (В, С, D).

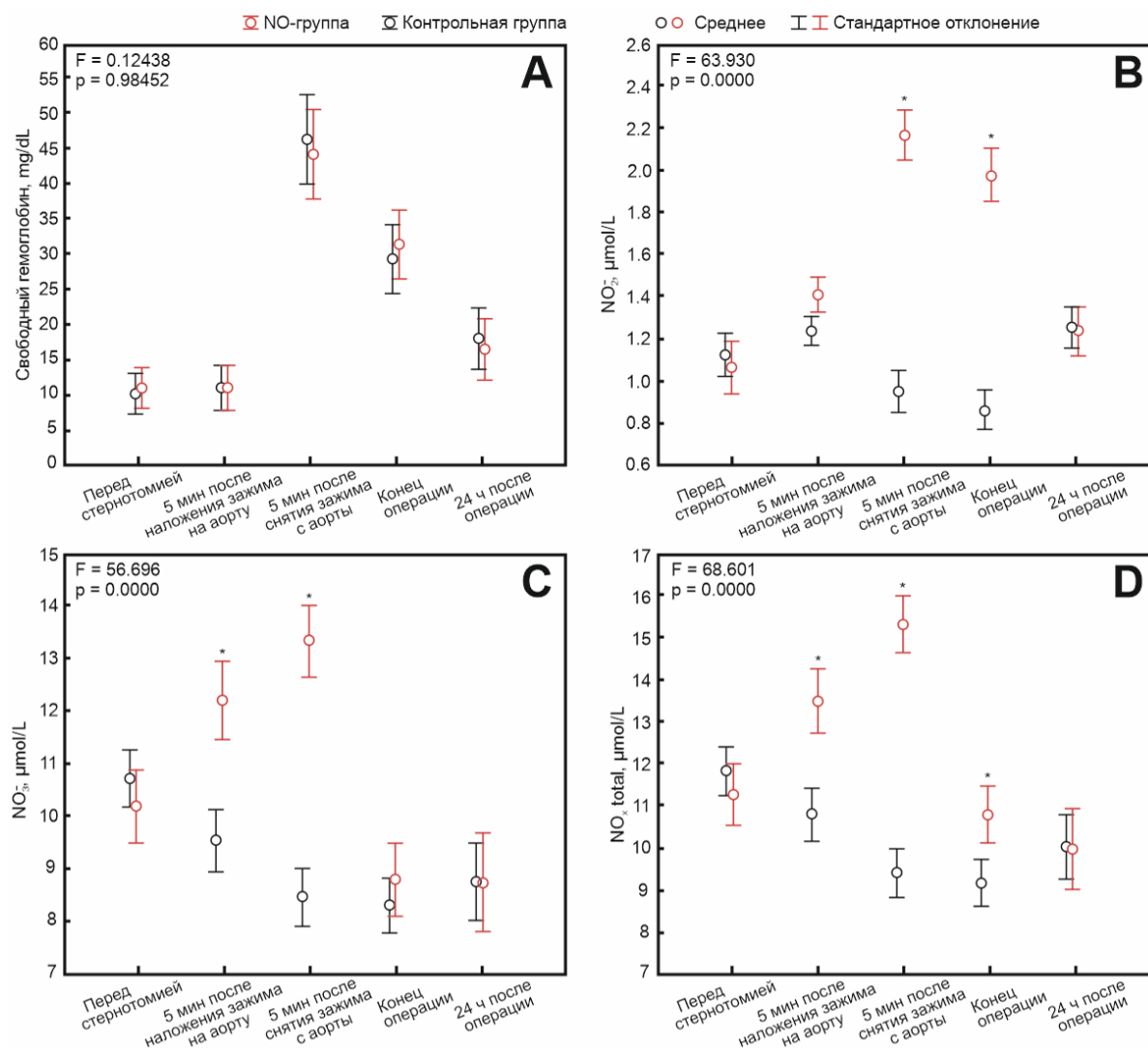


Рисунок 3 – А - динамика концентрации fHb; В - динамика концентрации  $NO_2^-$  (мкм/мл); С - динамика концентрации  $NO_3^-$  (мкм/мл); D - динамика концентрации NO total (мкм/мл). \*  $p < 0,05$  при межгрупповом сравнении на этапах исследования

Уровни всех про- и противовоспалительных маркеров в обеих группах статистически значимо повышались после ИК, оставались выше исходных значений или продолжали повышаться через 6 ч после операции, а затем незначительно

снизились через 24 ч после операции. Статистически значимых различий между группами на этапах исследования не обнаружено (Рисунок 4).

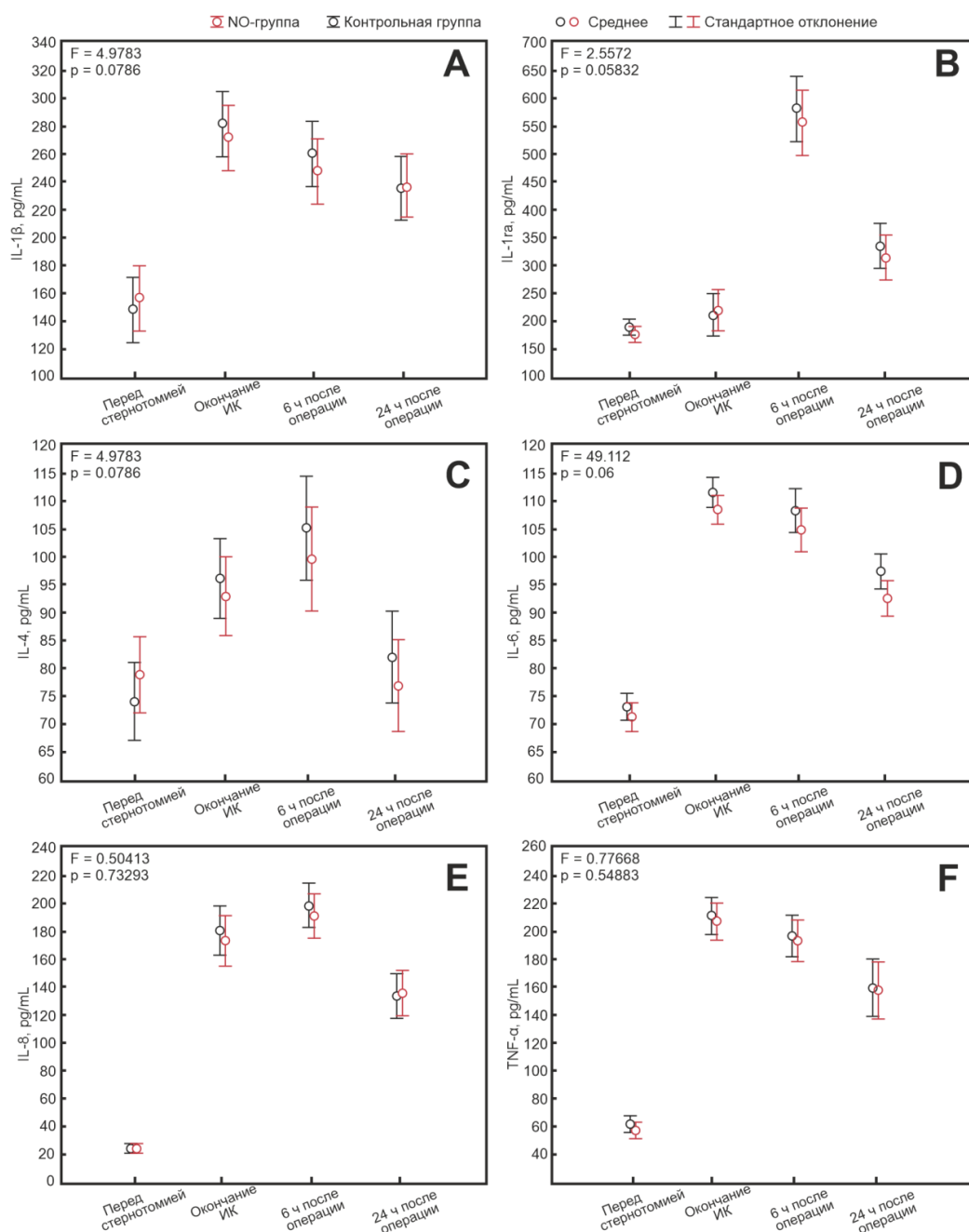


Рисунок 4 – Динамика про- и противовоспалительных цитокинов в двух группах на этапах исследования. А - динамика концентрации IL-1 $\beta$  (pg/mL); В - динамика концентрации IL-1ra (pg/mL); С - динамика концентрации IL-4 (pg/mL); D - динамика концентрации IL-6 (pg/mL); Е - динамика концентрации IL-8 (pg/mL); F – динамика концентрации фактора некроза опухоли –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (pg/mL)

В периоперационном периоде в обеих группах показатели гемодинамики находились в пределах целевого коридора физиологических норм с минимальными колебаниями, безопасными для пациентов (Рисунок 5).

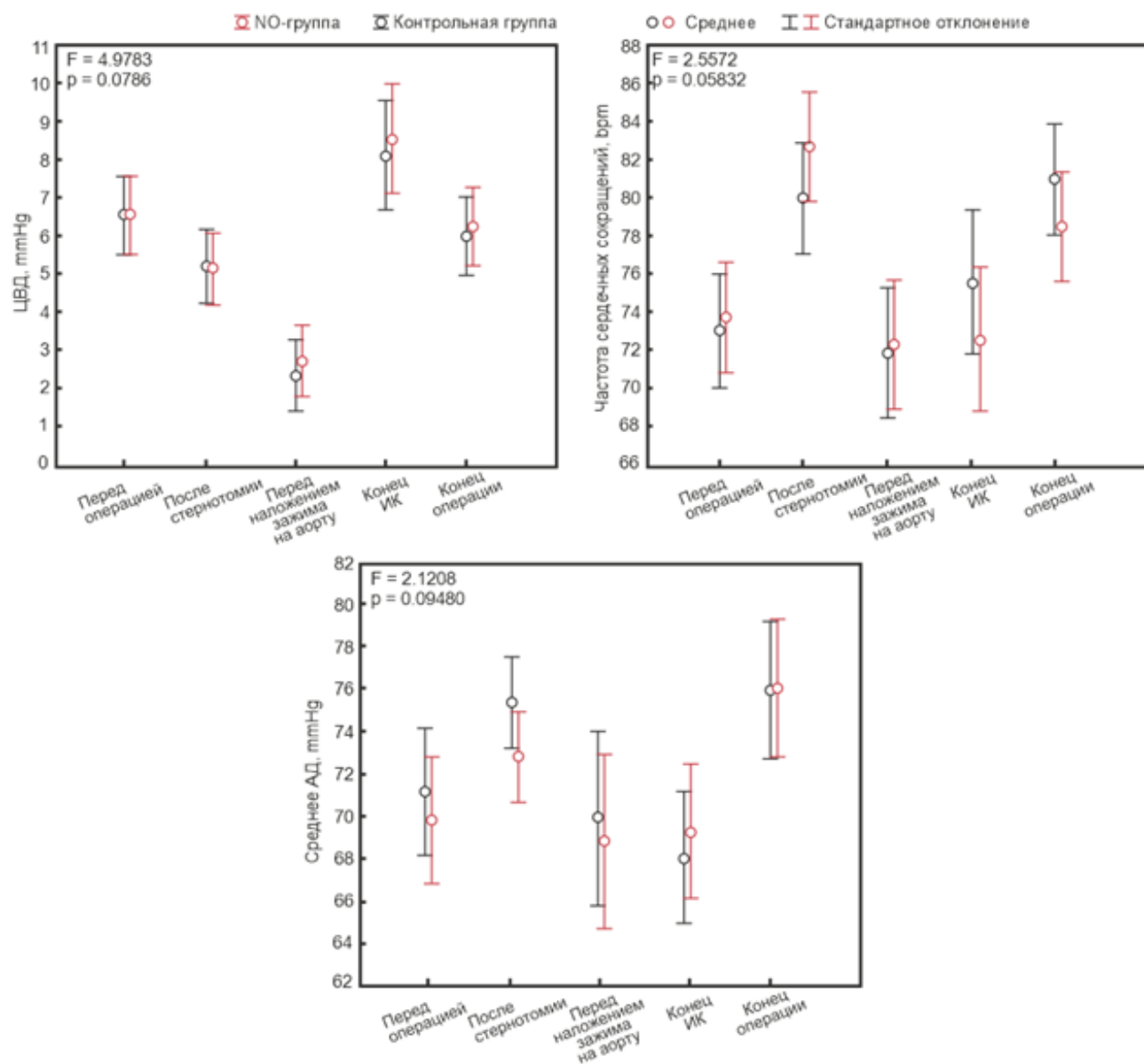


Рисунок 5 – Гемодинамический профиль пациентов обеих групп на этапах исследования

На всех этапах исследования уровень MetHb в плазме крови пациентов в NO-группе был ниже 1,2% от общей концентрации гемоглобина.

При использовании предложенного протокола доставки NO ни в одном случае не отмечено повышение концентрации NO<sub>2</sub> более 1,8 ppm в магистрали доставки газо-воздушной смеси АИК.

Во время исследования не было зафиксировано никаких побочных эффектов, осложнений или органной дисфункции, связанных с доставкой NO. В настоящем исследовании не было отмечено статистически значимых межгрупповых различий в основных характеристиках послеоперационного периода.

Графическая схема дизайна экспериментальной части научной работы представлена на рисунке 6.



Рисунок 6 – Блок-схема процесса экспериментального исследования

В рамках экспериментальной части работы получены следующие результаты: таблица 2 и 3.

Таблица 2 – Различия в основных параметрах гомеостаза, маркерах острого почечного повреждения и конечных метаболитов оксида азота в группах стандартного ИК и ИК+NO на трех этапах наблюдения: интубация трахеи, начало ИК, через 60 мин после отлучения от ИК. М±SD

| Показатель                         | Группа               | Интубация трахеи | Начало ИК     | 60 мин после отлучения от ИК | p        |
|------------------------------------|----------------------|------------------|---------------|------------------------------|----------|
| Hb, г/л                            | ИК                   | 95,50±5,61       | 94,50±3,99    | 83,83±4,31                   | 0,00001  |
|                                    | ИК+NO                | 97,00±4,10       | 98,00±1,79    | 82,83±4,71                   | 0,000002 |
| Ht, %,                             | ИК                   | 29,0±1,52        | 27,67±1,63    | 24,83±3,06                   | 0,0378   |
|                                    | ИК+NO                | 28,33±2,42       | 27,33±1,75    | 22,50±2,95                   | 0,00016  |
| MetHb, %                           | ИК                   | 0,45±0,16        | 0,48±0,21     | 0,58±0,14                    | 0,194    |
|                                    | ИК+NO                | 0,45±0,30        | 1,22±0,21*    | 2,20±0,34*                   | 0,00013  |
| Диурез, мл                         | ИК                   | -                | -             | 753±191,34                   | 0,0297   |
|                                    | ИК+NO                | -                | -             | 972±89,3*                    |          |
| uNGAL, ng/ml                       | ИК                   | -                | -             | 1,69±0,751                   | 0,0039   |
|                                    | ИК+NO                | -                | -             | 0,62±0,268*                  |          |
| лактат, mmol/l                     | ИК                   | 1,70±0,76        | 1,66±0,64     | 3,61±0,71                    | 0,0024   |
|                                    | ИК+NO                | 1,43±0,53        | 1,40±0,41     | 3,51±0,61                    | 0,0002   |
| e NO <sub>2</sub> , μmol/l         | ИК                   | 5,97±0,671       | 6,07±0,624    | 6,78±1,486                   | 0,616    |
|                                    | ИК+NO                | 6,92±1,686       | 6,89±0,736    | 7,31±1,138                   | 0,688    |
| Total NO <sub>2</sub> , μmol/l     | ИК                   | 24,21±1,797      | 28,21±1,491   | 25,09±2,179                  | 0,158    |
|                                    | ИК+NO                | 43,92±15,28*     | 64,10±14,733* | 55,88±9,177*                 | 0,023    |
| NO <sub>3</sub> , μmol/l           | ИК                   | 18,21±1,591      | 22,21±1,797   | 18,376±2,098                 | 0,286    |
|                                    | ИК+NO                | 37,02±14,43*     | 57,21±14,885* | 45,85±9,402*                 | 0,013    |
| NO-терапия, мин                    | 189,67±6,86<br>ИК+NO |                  |               |                              |          |
| Концентрация NO <sub>2</sub> , ppm | 1,02±0,17<br>ИК+NO   |                  |               |                              |          |

Таблица 3 – Различия в основных параметрах гомеостаза, маркерах острого почечного повреждения и конечных метаболитов оксида азота в группах ИК+ЦА и ИК+ЦА+NO на трех этапах наблюдения: интубация трахеи, начало ИК, через 60 мин после отлучения от ИК. М±SD

| Показатель                         | Группа                  | Интубация трахеи | Старт ИК     | 60 мин отлучения от ИК | p       |
|------------------------------------|-------------------------|------------------|--------------|------------------------|---------|
| Hb, g/l,                           | ИК+ЦА                   | 95,83±5,64       | 96,83±5,81   | 82,0±5,48              | 0,00004 |
|                                    | ИК+ЦА+NO                | 93,00±5,76       | 91,83±4,40   | 76,67±3,83             | 0,0007  |
| Ht, %                              | ИК+ЦА                   | 29,00±2,61       | 28,33±2,42   | 22,67±2,58             | 0,00015 |
|                                    | ИК+ЦА+NO                | 28,00±1,41       | 27,50±1,87   | 20,83±2,64             | 0,0001  |
| MetHb, %                           | ИК+ЦА                   | 0,52±0,16        | 0,58±0,26    | 0,70±0,23              | 0,218   |
|                                    | ИК+ЦА+NO                | 0,57±0,33        | 1,28±0,19*   | 2,28±0,34*             | 0,00025 |
| Диурез, мл                         | ИК+ЦА                   | -                | -            | 678±199,2              | 0,77    |
|                                    | ИК+ЦА+NO                | -                | -            | 683±201,9              |         |
| uNGAL, ng/ml                       | ИК+ЦА                   | -                | -            | 2±0,9                  | 0,0001  |
|                                    | ИК+ЦА+NO                | -                | -            | 0,7±0,3*               |         |
| лактат, mmol/l                     | ИК+ЦА                   | 1,47±0,58        | 1,37±0,43    | 4,72±0,73              | 0,0006  |
|                                    | ИК+ЦА+NO                | 1,62±0,64        | 1,20±0,35    | 4,98±0,37              | 0,0003  |
| e NO <sub>2</sub> , μmol/l         | ИК+ЦА                   | 6,24±0,776       | 5,61±0,405   | 5,95±0,489             | 0,167   |
|                                    | ИК+ЦА+NO                | 6,20±0,631       | 5,94±0,909   | 6,61±0,482             | 0,562   |
| total NO <sub>2</sub> , μmol/l     | ИК+ЦА                   | 26,02 ±1,161     | 26,41±2,008  | 26,08±2,796            | 0,101   |
|                                    | ИК+ЦА+NO                | 31,54±3,560*     | 35,17±3,036* | 35,26±3,95*            | 0,513   |
| NO <sub>3</sub> , μmol/l           | ИК+ЦА                   | 19,78±1,59       | 20,80±1,591  | 18,29±4,495            | 0,626   |
|                                    | ИК+ЦА+NO                | 25,34±4,010*     | 29,23±3,117* | 28,65±4,17*            | 0,265   |
| NO-терапия, мин                    | 190,17±6,27<br>ИК+ЦА+NO |                  |              |                        |         |
| Концентрация NO <sub>2</sub> , ppm | 1,22±0,19<br>ИК+ЦА+NO   |                  |              |                        |         |

Доставка оксида азота по указанной методике в экспериментальном исследовании не сопровождалась клинически значимым повышением содержания  $\text{NO}_2$  и MetHb.

Образцы почечной паренхимы, полученные в ходе эксперимента, были представлены в основном кортикальном слое (Рисунок 7).

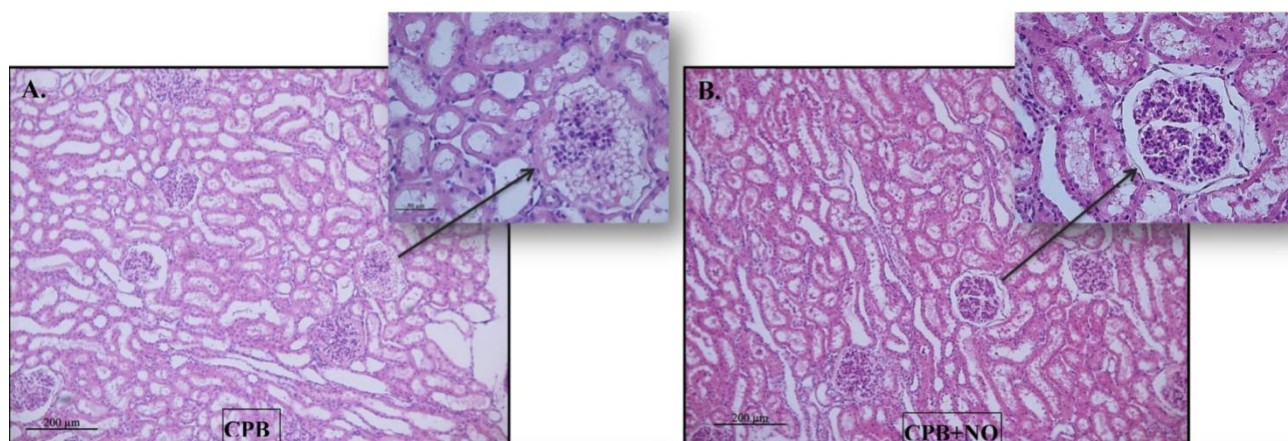


Рисунок 7 – Гистологическая картина в образцах биопсии почек через 60 мин после отлучения от ИК: А - группа ИК, В - группа ИК+NO.

Морфометрические показатели, характеризующие выраженность острого почечного повреждения, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Морфометрические данные, характеризующие выраженность острого почечного повреждения в группах ИК и ИК+NO через 60 мин после отлучения от ИК,  $M \pm SD$

| Показатель | Группа | 60 мин после отключения ИК | p     |
|------------|--------|----------------------------|-------|
| GCI        | ИК     | $2,098 \pm 0,966$          | 0,03  |
|            | ИК+NO  | $2,569 \pm 0,657$          |       |
| LEI        | ИК     | $0,557 \pm 0,313$          | <0,01 |
|            | ИК+NO  | $0,446 \pm 0,197$          |       |

Гистологические признаки повреждения почечной ткани менее выражены в группе, которой проводилось кондиционирование оксидом азота.

Статистически значимое увеличение GCI в группе NO-терапии указывает на увеличение объема мочевыводящих путей под влиянием NO, увеличение площади продукции первичной мочи и является морфологическим субстратом увеличения скорости клубочковой фильтрации.

Статистически значимое снижение LEI в группе NO-терапии указывает на сохранение эпителия почечных канальцев под влиянием NO, что является субстратом сохранения массообменной и концентрационной функции почек.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что кондиционирование оксидом азота обладает нефропротективным эффектом при проведении экспериментального экстракорпорального кровообращения.

Показатели трансмембранного потенциала митохондрий,  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающей способности митохондрий, концентрация тканевого АТФ и лактата в биоптатах почек через 60 мин после отлучения от ИК в группах стандартного ИК, ИК+NO, ИК+ЦА и ИК+ЦА+NO представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели трансмембранного потенциала митохондрий,  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающей способности митохондрий, концентрация тканевого АТФ и лактата в биоптатах почек через 60 мин после отлучения от ИК в группах стандартного ИК, ИК+NO, ИК+ЦА и ИК+ЦА+NO,  $M \pm SD$

| Показатель                                                                            | ИК                  | ИК+NO                | ИК+ЦА               | ИК+ЦА+NO            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| $\Delta\psi$ , Ed/mg protein                                                          | 126,66 $\pm$ 18,61  | 171,66 $\pm$ 20,41   | 108,33 $\pm$ 23,16  | 123,33 $\pm$ 18,61  |
| $\text{Ca}^{2+}$ -связывающая способность митохондрий, Нм $\text{CaCl}_2$ /mg protein | 866,66 $\pm$ 216,02 | 1466,66 $\pm$ 216,02 | 366,66 $\pm$ 163,29 | 516,66 $\pm$ 147,19 |
| Концентрация АТФ, nmol/g                                                              | 3,66 $\pm$ 0,62     | 6,82 $\pm$ 1,1       | 3,95 $\pm$ 0,64     | 3,63 $\pm$ 0,72     |
| Концентрация лактата, nmol/g                                                          | 12,92 $\pm$ 3,71    | 10,19 $\pm$ 2,14     | 15,36 $\pm$ 2,60    | 12,18 $\pm$ 4,02    |

В группе кондиционирования оксидом азота отмечено снижение митохондриального повреждения в ткани почек, а также улучшение состояния митохондриального дыхания, заключающееся в увеличении трансмембранного потенциала митохондрий и кальций-связывающей способности митохондрий, а также увеличении тканевой концентрации АТФ.

Получены данные об экспрессии маркеров регулируемой клеточной гибели в паренхиме почек экспериментальных животных (Таблица 6).

Таблица 6 – Данные об экспрессии маркеров регулируемой гибели клеток в паренхиме почек в группах ИК, ИК+NO, ИК+ЦА и ИК+ЦА+NO через 60 мин после отлучения от ИК,  $M \pm SD$

| Показатель           | Группы   | 60 мин после отлучения от ИК | p                        |
|----------------------|----------|------------------------------|--------------------------|
| TNF- $\alpha$ , ng/g | ИК       | 1349,5 $\pm$ 588,08          | 0,64 (ИК vs ИК+NO)       |
|                      | ИК +NO   | 1538,9 $\pm$ 797,13          | 0,03 (ИК+ЦА vs ИК+ЦА+NO) |
|                      | ИК+ЦА    | 1731,7 $\pm$ 497,27          | 0,26 (ИК vs ИК+ЦА)       |
|                      | ИК+ЦА+NO | 1013,5 $\pm$ 422,07          | 0,41 (ИК+NO vs ИК+ЦА+NO) |
| RIPK3, ng/g          | ИК       | 10,2 $\pm$ 7,35              | 0,59 (ИК vs ИК+NO)       |
|                      | ИК +NO   | 8,4 $\pm$ 3,86               | 0,21 (ИК+ЦА vs ИК+ЦА+NO) |
|                      | ИК+ЦА    | 15,1 $\pm$ 5,81              | 0,23 (ИК vs ИК+ЦА)       |
|                      | ИК+ЦА+NO | 11,84 $\pm$ 5,01             | 0,21 (ИК+NO vs ИК+ЦА+NO) |
| NLRP3, ng/g          | ИК       | 208,8 $\pm$ 78,78            | 0,85 (ИК vs ИК+NO)       |
|                      | ИК +NO   | 201,9 $\pm$ 38,96            | 0,51 (ИК+ЦА vs ИК+ЦА+NO) |
|                      | ИК+ЦА    | 199,6 $\pm$ 116,96           | 0,68 (ИК vs ИК+ЦА)       |
|                      | ИК+ЦА+NO | 159,9 $\pm$ 82,49            | 0,21 (ИК+NO vs ИК+ЦА+NO) |
| GSDMD, ng/g          | ИК       | 27,5 $\pm$ 9,22              | 0,88 (ИК vs ИК+NO)       |
|                      | ИК +NO   | 28,3 $\pm$ 11,64             | 0,55 (ИК+ЦА vs ИК+ЦА+NO) |
|                      | ИК+ЦА    | 29,4 $\pm$ 5,41              | 0,72 (ИК vs ИК+ЦА)       |
|                      | ИК+ЦА+NO | 33,1 $\pm$ 13,76             | 0,42 (ИК+NO vs ИК+ЦА+NO) |

Согласно полученным данным между группами стандартного ИК и ИК+NO через 60 мин после отлучения от ИК в биоптатах почек не получено статистически значимых различий в следующих показателях: NLRP3, Gasdermin D, RIPK3 и TNF- $\alpha$ . Между группами ИК+ЦА и ИК+ЦА+NO через 60 мин после отлучения от ИК в биоптатах почек получены статистически значимые различия в тканевой концентрации TNF- $\alpha$ .

Были проанализированы следующие переменные, характеризующие свойство деформируемости эритроцитов: коэффициент микровязкости в зонах межлипидных взаимодействий (CMLI) и коэффициент микровязкости в зонах белок–липидных взаимодействий (CMPLI), а также коэффициент полярности в областях межлипидных взаимодействий (CPLLI) и коэффициент полярности в областях белок–липидных взаимодействий (CPPLI) мембран эритроцитов в группах (Таблица 7).

Таблица 7 – Коэффициенты микровязкости и полярности мембран эритроцитов в группах до инициации ИК (начало эксперимента) и через 60 мин после отлучения от ИК,  $M \pm SD$

| Коэффициенты микровязкости и полярности мембран эритроцитов в группах ИК и ИК+NO |                              |                  |         |                  |         |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|---------|------------------|---------|---------------------------------------|
| Показатель                                                                       | Этапы                        | Группа ИК        | p       | Группа ИК+NO     | p       | p (межгрупповое сравнение ИК – ИК+NO) |
| CMLLI<br>$J_{470}/J_{370}$ ,<br>$\lambda_b=340 \text{ nm}$                       | До ИК                        | 0,29 $\pm$ 0,109 | p=0,741 | 0,26 $\pm$ 0,119 | p=0,885 | p=0,668                               |
|                                                                                  | 60 мин после отлучения от ИК | 0,28 $\pm$ 0,101 |         | 0,25 $\pm$ 0,026 |         | p=0,520                               |

## Продолжение таблицы 7

|                                                           |                                       |            |         |            |         |          |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------|---------|------------|---------|----------|
| CMPLI<br>$J_{470}/J_{370}$ ,<br>$\lambda_b=285\text{ nm}$ | До ИК                                 | 0,40±0,111 | p=0,009 | 0,41±0,165 | p=0,827 | p=0,946  |
|                                                           | 60 мин<br>после<br>отлучения<br>от ИК | 0,18±0,054 |         | 0,39±0,147 |         | p=0,008  |
| CPLLI<br>$J_{390}/J_{370}$ ,<br>$\lambda_b=340\text{ nm}$ | До ИК                                 | 1,05±0,011 | p=0,616 | 1,04±0,033 | p=0,735 | p=0,474  |
|                                                           | 60 мин<br>после<br>отлучения<br>от ИК | 1,05±0,015 |         | 1,05±0,017 |         | p=0,869  |
| CPPLI<br>$J_{390}/J_{370}$ ,<br>$\lambda_b=285\text{ nm}$ | До ИК                                 | 5,11±0,903 | p=0,013 | 5,14±0,669 | p=0,773 | p=0,948  |
|                                                           | 60 мин<br>после<br>отлучения<br>от ИК | 3,47±0,534 |         | 5,02±0,457 |         | p=0,0003 |

Примечание: CMLLI — коэффициент микровязкости в зонах межлипидных взаимодействий; CMPLI — коэффициент микровязкости в зонах белково–липидных взаимодействий; CPLLI — коэффициент полярности в областях межлипидных взаимодействий; CPPLI — коэффициент полярности в областях белково–липидных взаимодействий.

Результаты исследования демонстрируют статистически значимое снижение CMPLI на 55% ( $p=0,009$ ) и CPPLI на 32% ( $p=0,013$ ) через 60 мин после отлучения от ИК по сравнению с исходными значениями, что подтверждает факт ухудшения деформируемости эритроцитов во время проведения ИК. Вероятно, это связано с дефицитом эндогенного NO во время ИК, поскольку поступление экзогенного NO позволило уменьшить негативное влияние экстракорпорального кровообращения на деформируемость эритроцитов. В группе ИК + NO показатели CPPLI, CPLLI,

CMPLI и CMLLI через 60 мин после отлучения от ИК были сопоставимы с исходными значениями.

В проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование №2 включено 136 пациентов, поступивших в кардиохирургическое отделение №1 НИИ кардиологии Томского НИМЦ для планового хирургического вмешательства и имеющих высокий риск ОПП в периоперационном периоде, обусловленный наличием ХБП. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 8.

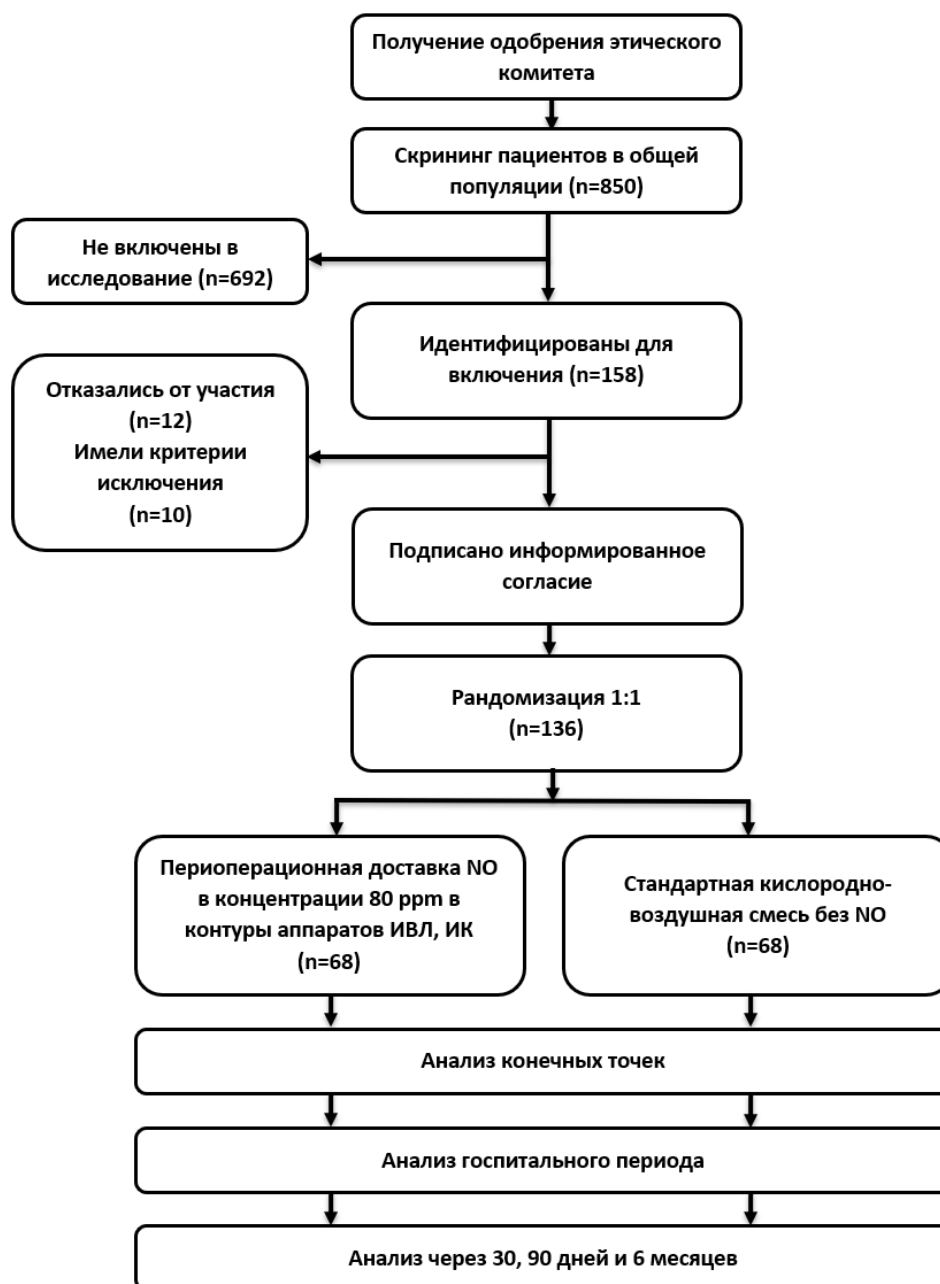


Рисунок 8 – Блок-схема процесса клинического исследования №2

Пациенты в двух группах были сопоставимы по демографическим показателям и исходной тяжести состояния (Таблица 8).

Таблица 8 – Демографические и клинические характеристики пациентов

| Характеристики                   | НО-группа<br>(n=68) | Контрольная<br>группа<br>(n=68) | <i>p</i> |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------------|----------|
| Возраст, лет, Ме [25; 75]        | 68 [63.5; 72]       | 69 [64.5; 74.5]                 | 0,374    |
| Женский пол, n (%)               | 17 (25)             | 23 (33,8)                       | 0,259    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М±SD    | 30.1±4,47           | 28,8±4,94                       | 0,120    |
| ИБС, n (%)                       | 60 (88,2)           | 60 (88,2)                       | >0,999   |
| ПИКС, n (%)                      | 38 (55,9)           | 32 (47,1)                       | 0,303    |
| Класс по NYHA                    |                     |                                 | 0,764    |
| 1, n (%)                         | 4 (5,9)             | 5 (7,4)                         |          |
| 2, n (%)                         | 36 (52,9)           | 32 (47,1)                       |          |
| 3, n (%)                         | 27 (39,7)           | 31 (45,6)                       |          |
| 4, n (%)                         | 1 (1,5)             | 0 (0)                           |          |
| Риск по Cleveland Clinic Score   |                     |                                 | 0, 35    |
| низкий, n (%)                    | 23 (33,8)           | 28 (41,2)                       |          |
| умеренный, n (%)                 | 39 (57,4)           | 39 (57,4)                       |          |
| высокий, n (%)                   | 6 (8,8)             | 1 (1,5)                         |          |
| Курение, n (%)                   | 31 (45,6)           | 25 (36,8)                       | 0,296    |
| РЧА в амнезие, n (%)             | 0 (0)               | 1 (1,5)                         | >0,999   |
| ГБ, n (%)                        | 67 (98,5)           | 66 (97,1)                       | >0,999   |
| Стадия ХБП                       |                     |                                 | 0,218    |
| 3а, n (%)                        | 54 (79,4)           | 54 (79,4)                       |          |
| 3в, n (%)                        | 11 (16,2)           | 14 (20,6)                       |          |
| 4, n (%)                         | 3 (4,4)             | 0 (0)                           |          |
| Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3] | 119 [106.5; 134]    | 115 [102.5; 126]                | 0,208    |

Продолжение таблицы 8

|                                                             |                   |                   |        |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| СКФ, мл/мин /1,73м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]               | 53 [46; 56.5]     | 53 [47; 56.5]     | 0,408  |
| Периферический атеросклероз, n (%)                          | 63 (92,6)         | 63 (92,6)         | >0,999 |
| ФП, n (%)                                                   | 15 (22,1)         | 20 (29,4)         | 0,327  |
| СД, n (%)                                                   | 19 (27,9)         | 19 (27,9)         | >0,999 |
| ХОБЛ, n (%)                                                 | 14 (20,6)         | 9 (13,2)          | 0,253  |
| БА, n (%)                                                   | 2 (2,9)           | 1 (1,5)           | >0,999 |
| Стенозы сонных артерий, n (%)                               | 64 (94,1)         | 62 (91,2)         | 0,744  |
| Инсульт, n (%)                                              | 8 (11,8)          | 11 (16,2)         | 0,622  |
| ТИА, n (%)                                                  | 0 (0)             | 1 (1,5)           | >0,999 |
| Гепатит, n (%)                                              | 2 (2,9)           | 4 (5,9)           | 0,680  |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , $\text{M}\pm\text{SD}$ | 207 $\pm$ 54,2    | 208 $\pm$ 49,7    | 0,978  |
| ФВ ЛЖ, %, Ме [Q1; Q3]                                       | 58 [50; 63.5]     | 59.5 [46; 67]     | 0,580  |
| СВ, л/мин, Ме [Q1; Q3]                                      | 5.3 [3.35; 5.1]   | 4 [3.35; 4.95]    | 0.532  |
| ЛГ, n (%)                                                   | 38 (55,9)         | 35 (51,5)         | 0,606  |
| СДПЖ, мм.рт.ст., Ме [25; 75]                                | 31 [27; 36]       | 31 [27; 37]       | 0,308  |
| EuroSCORE II, %, Ме [Q1; Q3]                                | 2.17 [1.51; 2.86] | 2.38 [1.55; 3.69] | 0,234  |

Пациентам из NO-группы проводилась ингаляционная терапия оксидом азота в концентрации 80 ppm через контур наркозно-дыхательного аппарата, магистраль подачи газо-воздушной смеси аппаратов ИК и через контур аппарата ИВЛ в течение 6 ч послеоперационного периода. В контрольной группе дополнительная ингаляционная терапия NO не проводилась.

Периоперационное кондиционирование NO, полученным по технологии плазмохимического синтеза, статистически значимо снижало частоту развития ОПП в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у пациентов с ХБП. В основной группе частота развития ОПП была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой: 16 (23,5%) в основной группе против 27

(39,7%) в контрольной группе RR 0,59 (95% CI 0,35–0,99;  $p=0,043$ ). Структура (стадии и длительность) ОПП не различалась между группами.

Проведен анализ результатов измерения концентрации NO в выдыхаемом воздухе, полученных исходно, через 2 и 24 ч после оперативного вмешательства (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика концентрации выдыхаемого NO исходно до операции, через 6 и 24 часа после оперативного вмешательства в исследуемых группах,  $\mu\text{rb}$ , Me [25; 75]

| Показатель                        | NO-группа,<br>n = 30 | Контрольная<br>группа,<br>n = 30             | p      |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------------------------------|--------|
| Выдыхаемый NO до операции         | 18 [14; 32]          | 16 [14; 21]                                  | 0,137  |
| Выдыхаемый NO 6 ч после операции  | 19 [14; 32]          | 4 [2; 10]                                    | <0,001 |
| Выдыхаемый NO 24 ч после операции | 21 [12; 28]          | 15 [12; 20]                                  | 0,035  |
| —                                 | 0,966                | <0,001<br>$P_{1-2}<0,001$<br>$P_{2-3}=0,006$ | —      |

При оценке основных исходов и характеристик послеоперационного периода установлено, что в NO-группе значимо реже возникала послеоперационная пневмония: 10 (14,7%) vs 20 (29,4%) ОР 0,5; (95% ДИ 0,25–0,99;  $p=0,039$ ). По другим госпитальным исходам различий между группами обнаружено не было (Таблица 10).

Таблица 10 – Интрагоспитальные осложнения и клинические исходы после вмешательства в исследуемых группах

| Показатель                      | NO-группа,<br>n = 68 | Контрольная<br>группа,<br>n = 68 | p    |
|---------------------------------|----------------------|----------------------------------|------|
| Госпитальный период             |                      |                                  |      |
| Госпитальная летальность, n (%) | 2 (2,9)              | 3 (4,4)                          | 1    |
| Снижение СКФ на 25%, n (%)      | 18 (26,5)            | 23 (33,8)                        | 0,35 |

Продолжение таблицы 10

|                                                         |                |                 |       |
|---------------------------------------------------------|----------------|-----------------|-------|
| ЗПТ во время госпитализации, n (%)                      | 2 (2,9)        | 0 (0)           | 0,496 |
| МАКЕ, n (%)                                             | 18 (26,5)      | 24 (35,3)       | 0,265 |
| Инсульт, n (%)                                          | 1 (1,5)        | 3 (4,4)         | 1     |
| ИМ, n (%)                                               | 1 (1,5)        | 5 (7,4)         | 0,208 |
| МАСЕ, n (%)                                             | 3 (4,4)        | 8 (11,8)        | 0,207 |
| SOFA 1 сутки, баллы, Ме [Q1; Q3]                        | 3 [2; 3]       | 3 [2; 4]        | 0,784 |
| Длительность ИВЛ, мин, Ме [Q1; Q3]                      | 500 [418; 655] | 546 [430; 980]  | 0,317 |
| Пневмония, n (%)                                        | 10 (14,7)      | 20 (29,4)       | 0,039 |
| Неврологические осложнения<br>1 типа, n (%)             | 1 (1,5)        | 3 (4,4)         | 0,619 |
| Неврологические осложнения<br>2 типа, n (%)             | 6 (8,8)        | 9 (13,2)        | 0,585 |
| Дыхательная недостаточность, n (%)                      | 17 (25)        | 18 (26,5)       | 0,844 |
| Раневые инфекции, n (%)                                 | 3 (4,4)        | 5 (7,4)         | 0,718 |
| Сепсис, n (%)                                           | 2 (2,9)        | 3 (4,4)         | 1     |
| Повторное поступление в ОРИТ, n (%)                     | 6 (8,8)        | 6 (8,8)         | 1     |
| Время пребывания в ОРИТ, суток, Ме [Q1; Q3]             | 1 [1; 2,5]     | 1 [1; 2,5]      | 0,782 |
| Время госпитализации, суток,<br>Ме [Q1; Q3]             | 16 [14; 22]    | 16 [14; 22]     | 0,932 |
| СКФ при выписке мл/мин/1.73м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3] | 55 [47; 64,5]  | 54,5 [46; 63,5] | 0,591 |
| 30 сут.                                                 |                |                 |       |
| СКФ мл/мин/1.73м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]             | 50 [42; 54]    | 48,5 [42; 52]   | 0,22  |
| МАСЕ, n (%)                                             | 4 (5,9)        | 9 (13,2)        | 0,243 |
| МАКЕ, n (%)                                             | 18 (26,5)      | 24 (35,3)       | 0,265 |

Продолжение таблицы 10

| 90 сут                                      |             |               |       |
|---------------------------------------------|-------------|---------------|-------|
| СКФ мл/мин/1.73м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3] | 50 [43; 53] | 47 [41; 52,5] | 0,277 |
| МАСЕ, n (%)                                 | 5 (7,4)     | 10 (14,7)     | 0,273 |
| МАКЕ, n (%)                                 | 18 (26,5)   | 25 (36,8)     | 0,197 |
| 6 мес.                                      |             |               |       |
| СКФ мл/мин/1.73м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3] | 50 [45; 54] | 45 [41; 51]   | 0,038 |
| МАСЕ, n (%)                                 | 7 (10,3)    | 12 (17,6)     | 0,323 |
| МАКЕ, n (%)                                 | 19 (27,9)   | 26 (38,2)     | 0,202 |
| Летальность, n (%)                          | 3 (4,4)     | 4 (5,9)       | 1     |
| Переход к более тяжелой стадии ХБП, n (%)   | 7 (10,3)    | 15 (22,1)     | 0,062 |

В NO-группе через 6 месяцев после вмешательства отмечалась значимо более высокая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (50 [45; 54] vs 45 [41; 51] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,038$ ) и тенденция к снижению частоты прогрессирования ХБП.

Уровень вдыхаемого NO<sub>2</sub> в газовой смеси ни у одного из пациентов NO-группы уровень MetHb не превышал допустимые 3 ppm (Min-Max = 0,8–2,0 ppm). Ни у одного из пациентов NO-группы уровень MetHb не превышал допустимые 5% (Min-Max = 2,1–4,5 %).

## ВЫВОДЫ

1. Оксид азота при его доставке в концентрации 40 ppm в контур экстракорпоральной циркуляции во время кардиохирургических операций у пациентов с умеренным риском почечного повреждения: снижает частоту инцидентов острого почечного повреждения на 20,8%, ОР 0,5 (95% ДИ 0,26–0,95;  $p=0,023$ ); уменьшает субклиническое повреждение почек (снижает концентрацию uNGAL,  $p=0,005$ ), увеличивает диурез во время ИК ( $p=0,0002$ ); статистически значимо повышает концентрацию метаболитов оксида азота, восполняя его дефицит в периоперационном периоде. Доставка оксида азота в концентрации 40 ppm

является безопасной: не сопровождается повышением концентрации MetHb в крови более 1,2% и NO<sub>2</sub> более 1,8 ppm в магистрали доставки газо-воздушной смеси; не ассоциирована с нарушениями гемодинамического и цитокинового профилей.

2. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm, полученного по технологии плазмохимического синтеза, не сопровождается повышением концентрации NO<sub>2</sub> более 1,41 ppm в магистрали доставки газо-воздушной смеси и MetHb в крови более 2,62% у экспериментальных животных при моделировании искусственного кровообращения. На всех этапах исследования между группами стандартного ИК и ИК+ЦА получены статистически значимые различия в концентрации суммарных нитритов (total NO<sub>2</sub>) и нитратов (NO<sub>3</sub>) с увеличением данных показателей в группах NO-терапии, что указывает на необходимость замещения периперационного дефицита NO на фоне различных вариантов экстракорпорального кровообращения.

3. Оксид азота в концентрации 80 ppm, полученный по технологии плазмохимического синтеза, при проведении ИК снижает концентрацию uNGAL на 70%,  $p=0,0001$ . Диурез в группе ИК+NO на протяжении всего эксперимента на 29% статистически значимо выше по сравнению с группой стандартного ИК,  $p=0,0297$ . Гистологические признаки повреждения почечной ткани менее выражены в группе кондиционирования оксидом азота. Оксид азота в концентрации 80 ppm, полученный по технологии плазмохимического синтеза, снижает выраженность митохондриальной дисфункции (в группе ИК+NO отмечено повышение на 36% уровня трансмембранного потенциала митохондрий,  $p=0,00256$ , а также повышение на 69% кальций связывающей способности митохондрий в биоптатах почек); улучшает состояние митохондриального дыхания (в группе ИК+NO отмечено повышение на 86% уровня АТФ) в ткани почек экспериментальных животных при моделировании искусственного кровообращения.

4. Оксид азота в концентрации 80 ppm, полученный по технологии плазмохимического синтеза, стабилизирует показатели микровязкости и полярности мембран эритроцитов у экспериментальных животных при моделировании искусственного кровообращения.

5. Периоперационное кондиционирование оксидом азота (80 ppm), полученным по технологии плазмохимического синтеза, нивелирует периоперационный дефицит эндогенного оксида азота (в NO-группе концентрация NO в выдыхаемом воздухе оставалась сопоставимой с исходными значениями на этапах через 2 ч и через 24 ч после операции при статистически значимом снижении показателя в контрольной группе).

6. Периоперационное кондиционирование оксидом азота (80 ppm), полученным по технологии плазмохимического синтеза, не сопровождается повышением концентрации NO<sub>2</sub> более 1,8 ppm в магистрали доставки газовой воздушной смеси и MetHb в крови более 3,6% и является безопасной технологией у пациентов с высоким риском почечного повреждения, обусловленным наличием предоперационной хронической болезни почек.

7. Периоперационное кондиционирование оксидом азота (80 ppm), полученным по технологии плазмохимического синтеза, снижает частоту ОПП (риск развития ОПП в контрольной группе был на 41% выше, по сравнению с NO-группой (ОР 0,59 (95% ДИ 0,35–0,99; p=0,043). Периоперационное кондиционирование оксидом азота (80 ppm), полученным по технологии плазмохимического синтеза, позволяет снизить частоту развития послеоперационных пневмоний в 2 раза.

Благоприятные краткосрочные эффекты периоперационного NO-кондиционирования сохраняются на протяжении 6 месяцев после вмешательства и проявляются в значимо более высокой СКФ в NO-группе.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью нефропротекции и улучшения результатов кардиохирургических операций рекомендуется доставка оксида азота в концентрации 80 ppm в периоперационном периоде в контур аппарата ИВЛ и в контур экстракорпоральной циркуляции у пациентов с исходно высоким риском почечного повреждения, обусловленным наличием предоперационной хронической болезни почек. Доставку оксида азота рекомендуется начинать сразу после интубации трахеи, проводить в

течение всего интраоперационного периода, включая период ИК, и на протяжении 6 ч после операции.

2. Рекомендуется мониторинг NO<sub>2</sub> и метгемоглобина во время доставки оксида азота в контур аппарата ИВЛ и контур экстракорпоральной циркуляции при кардиохирургических операциях.

## **ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Монографии**

1. Фундаментальные аспекты нефропротекции оксидом азота в кардиохирургии / Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксёнов, М.Л. Дьякова [и др.]. – Томск: Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, 2024. – 156 с.

2. Теория и опыт применения технологии синтеза монооксида азота в газовом разряде (ТИАНОКС) при оказании специализированной высокотехнологичной медицинской помощи в условиях многопрофильной клиники /Под ред. А.В. Алехновича, В.Д. Селемира. – Москва, изд-во «ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России», 2023. – 160 с.

### **Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК**

1. Hu J., Spina S., Zadek F., Kamenshchikov N.O., Bittner E.A., Pedemonte J., Berra L. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis //Annals of Intensive Care. – 2019. – Т. 9. – С. 1-11.

2. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Дьякова М.Л., Бойко А.М., Козлов Б.Н. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и

социально-экономическая значимость //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24. – №. 4. – С. 11-21.

3. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Дьякова М.Л., Бойко А.М., Козлов Б.Н. Острое повреждение почек в кардиохирургии: предиктивная диагностика в предоперационном периоде //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25. – №. 1. – С. 40-51.

4. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V., Podoksenov Y.K. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial //The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2022. – Т. 163. – №. 4. – С. 1393-1403.

5. Kamenshchikov N.O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Review Article //Biomedicines. – 2023. – Т. 11. – №. 4. – С. 1085.

6. Тё М. А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Козлов Б.Н. Влияние донации оксида азота на выраженность митохондриальной дисфункции почечной ткани при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование //Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. – 2023. – №. 4. – С. 176-184.

7. Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Мирошниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Серебрякова О.Н., Дзюман А. Н., Свирко Ю.С., Дымбрылова О.Н., Луговский В.А., Дьякова М.Л., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на повреждение почек при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным арестом в эксперименте //Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8. – №. 3. – С. 18-25.

8. Каменщиков Н.О., Тё М.А., Подоксенов Ю.К., Кравченко И.В., Чурилина Е.А., Козулин М.С., Свирко Ю.С., Гусакова А.М., Козлов Б.Н. Периоперационное кондиционирование оксидом азота для предотвращения острого почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с хронической болезнью почек: промежуточные результаты рандомизированного контролируемого исследования DEFENDER //Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. – 2024. – №. 4. – С. 127-138.

9. Реброва Т. Ю., Подоксенов Ю. К., Афанасьев С. А., Каменщиков Н. О., Корепанов В. А., Дьякова М. Л. Эффекты оксида азота на микровязкость и полярность мембран эритроцитов при оперативном вмешательстве на сердце в эксперименте //Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 43. – №. 6. – С. 101-107.

10. Тё М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на энергетическое обеспечение почечной ткани при проведении искусственного кровообращения: экспериментальное исследование //Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 1. – С.163-170.

11. Те М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Кравченко И.В., Чурилина Е.А., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некроптоза и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21. – №. 3. – С. 26-33.

12. Yan Y., Kamenshchikov N.O., Zheng Z., Lei C. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery during cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis //Nitric Oxide. – 2024. – Vol.146. – P.64-74.

13. Kamenshchikov N.O., Diakova M.L., Podoksenov Y.K., Churilina E.A., Rebrova T.Y., Akhmedov S. D., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Kim E.B., Tokareva E.S., Kravchenko I.V., Boiko A.M., Kozulin M.S., Kozlov B.N. Potential Mechanisms for Organoprotective Effects of Exogenous Nitric Oxide in an Experimental Study //Biomedicines. – 2024. – Vol.12. – N.4. – P.719.

14. Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Мирошниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Луговский В.А., Дьякова М.Л., Кравченко И.В., Козлов Б.Н. Оксид азота и митохондриальное повреждение в ткани почек при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное исследование //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2024. – Т. 28. – №. 1. – С. 41-49.

15. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tyo M.A., Boiko A.M., Margolis N.Y., Boshchenko A.A.,

Serebryakova O.N., et al. The Nephroprotective Effect of Nitric Oxide during Extracorporeal Circulation: An Experimental Study //Biomedicines. – 2024. – Vol.12, N.6. – P.1298.

16. Чурилина Е.А., Подоксенов Ю.К., Каменщиков Н.О., Серебрякова О.Н., Суходоло И.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Корепанов В.А., Козлов Б.Н. Влияние оксида азота на степень повреждения ткани кишечника и структурной организации мембран эритроцитов при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное рандомизированное исследование //Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – № 3. – С. 48-60.

17. Kamenshchikov N.O., Churilina E.A., Korepanov V.A., Rebrova T.Y., Sukhodolo I.V., Kozlov B.N. Effect of inhaled nitric oxide on intestinal integrity in cardiopulmonary bypass and circulatory arrest simulation: An experimental study //Indian Journal of Anaesthesia. – 2024. – Т. 68. – №. 7. – С. 623-630.

18. Тё М.А., Подоксенов Ю.К., Кравченко И.В., Чурилина Е.А., Свирко Ю.С., Козлов Б.Н., Каменщиков Н.О. Нефармакологические нефропротективные стратегии в сочетании с доставкой оксида азота у кардиохирургических пациентов с хронической болезнью почек: рандомизированное контролируемое исследование //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2024. – Т. 28. – №. 4. – С. 46-58.

19. Kamenshchikov N.O., Tyo M.A., Berra L., Kravchenko I.V., Kozlov B. N., Gusakova A.M., Podoksenov Y.K. Perioperative Nitric Oxide Conditioning Reduces Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery Patients with Chronic Kidney Disease (the DEFENDER-trial): a Randomized Controlled Trial //Anesthesiology. – 2025 ; 143: 287–299

### Патенты

1. RU 225627 U1, 26.04.2024. Устройство контура доставки газовой смеси с оксидом азота для аппаратов искусственного кровообращения. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К.

2. RU 206980 U1 2021.10.05[ru] Устройство дыхательного контура для аппаратов искусственной вентиляции легких с возможностью доставки газовой смеси с оксидом азота. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К.

3. RU 205725 U1 2021.07.30 [ru] Устройство контура доставки газовой смеси с оксидом азота для аппаратов искусственного кровообращения. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К.

4. RU 201845 U1 2021.01.15 [ru] Устройство контура доставки кислородно-воздушной смеси с оксидом азота. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К.

5. RU 2729506 C1 2020.08.07 [ru] Способ органопротекции при кардиохирургических вмешательствах, сопровождающихся циркуляторным арестом. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Кравченко И.В.

6. RU 2728096 C1 2020.07.28 [ru] Способ мультиорганного прекондиционирования при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Баянкина В.М.

7. RU 2687010 C1 2019.05.06 [ru] Способ защиты почек при проведении экстракорпорального жизнеобеспечения. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Волкова Т.Г.

8. RU 2681124 C1 2019.03.04 [ru] Способ органопротекции при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К.

9. RU 2681123 C1 2019.03.04 [ru] Способ мультиорганной защиты при кардиохирургических вмешательствах, сопровождающихся циркуляторным арестом. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К.

10. RU 2611956 C1 2017.03.01 [ru] Способ защиты жизненно важных органов пациентов при кардиохирургических вмешательствах, сопровождающихся циркуляторным арестом. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Подоксенов А.Ю., Шипулин В.М.

11. RU 2611938 C1 2017.03.01 [ru] Способ проведения искусственного кровообращения при обеспечении кардиохирургических вмешательств. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мандель И.А., Шишнев Е.В., Свирко Ю.С., Козлов Б.Н., Шипулин В.М., Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Подоксенов А.Ю., Егунов О.А., Семенцев А.С.

12. RU 163089 U1 2016.07.10 [ru] Устройство контура доставки газо-воздушной смеси для аппаратов искусственного кровообращения. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Подоксенов А.Ю., Николишин А.Н., Мандель И.А., Шипулин В.М.