

Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения (экспериментальное исследование)

А. М. Радовский^{1*}, И. В. Воротынцев², А. А. Атласкин², А. Н. Петухов², С. С. Крючков², М. Е. Атласкина², А. Н. Степакова², А. О. Маричев¹, Е. К. Барыгин¹, В. В. Осовских¹, В. Д. Селемир³, С. Н. Буранов³, В. В. Голованов³, А. С. Ширшин³, Ю. В. Валуева², В. В. Пичугин⁴, С. Е. Домнин⁵, А. Е. Баутин^{1*}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Россия, 125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

³ Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики, Россия, 607188, г. Саров, пр. Мира, д. 37.

⁴ Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

⁵ НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. Б. А. Королева, Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 209

Для цитирования: А. М. Радовский, И. В. Воротынцев, А. А. Атласкин, А. Н. Петухов, С. С. Крючков, М. Е. Атласкина, А. Н. Степакова, А. О. Маричев, Е. К. Барыгин, В. В. Осовских, В. Д. Селемир, С. Н. Буранов, В. В. Голованов, А. С. Ширшин, Ю. В. Валуева, В. В. Пичугин, С. Е. Домнин, А. Е. Баутин. Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 50–62. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2351> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Максимович Радовский, svetbii@mail.ru; Андрей Евгеньевич Баутин, abautin@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить воздействие высоких концентраций оксида азота на полипропиленовые полые волокна оксигенаторов.

Материалы и методы. Исследование провели в два этапа. На первом этапе с помощью масс-спектрометрии и инфракрасной спектроскопии выполнили оценку стабильности мембраны оксигенатора из полых волокон полипропилена после шестичасового воздействия воздушно-кислородной смеси, содержащей NO в концентрации 500 пропромилле, или 500 частей на миллион — parts per million (ppm). На втором этапе провели эксперимент на 10 свиньях с подключением аппарата искусственного кровообращения (ИК). Животным основной группы ($n=5$) в оксигенатор подавали воздушно-кислородную смесь, содержащую NO в концентрации 100 ppm. Животным контрольной группы ($n=5$) в оксигенатор подавали воздушно-кислородную смесь без NO. Процедура ИК длилась 4 ч, затем следовало наблюдение в течение 12 ч. Оценивали NO, NO₂ (на входе и выходе из оксигенатора), динамику метгемоглобина. После отключения от ИК оксигенаторы тестировали на герметичность, а также выполняли сканирующую электронную микроскопию (СЭМ).

Результаты. Оксигенатор из полипропиленовых полых волокон сохранял свои газотранспортные характеристики после шестичасового воздействия воздушно-кислородной смеси с добавлением NO в концентрации 500 ppm. По данным ИК-Фурье спектроскопии показали, что NO не влияет на структуру мембран из полипропилена. Добавление NO в дозировке 100 ppm во время 4 ч ИК у свиней не сопровождалось повышением концентрации NO₂ до токсичного уровня 2 ppm в 91% измерений: среднее значение составило $1,58 \pm 0,28$ ppm. Концентрация метгемоглобина не превышала верхнего предела допустимых значений (3%), не обнаружили каких-либо статистически значимых различий при сравнении с группой контроля. Все исследуемые оксигенаторы выдержали тестирование на герметичность. По результатам СЭМ оксигенаторы группы контроля характеризовались большим количеством отложений фибрина, чем оксигенаторы основной группы.

Заключение. Негативного воздействия NO в концентрации 500 ppm на мембраны оксигенаторов из полых волокон полипропилена не обнаружили. Подача в оксигенатор NO в концентрации 100 ppm NO₂ не приводила к превышению безопасного содержания NO₂ и метгемоглобина в эксперименте на животных. Выявили снижение образования отложений фибрина на полых волокнах мембран оксигенаторов из полипропилена при подаче NO в концентрации 100 ppm.

Ключевые слова: оксид азота; искусственное кровообращение; оксигенатор; полипропиленовые полые волокна; кардиохирургия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поддержка исследования. Исследование выполнили при поддержке и в сотрудничестве с ФГУП «Российский Федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики». Договор на выполнение составной части научно-исследовательской

работы СД-22-04-48. Часть исследования провели в рамках выполнения темы Государственного задания «Разработка нового устройства для подачи оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в аппараты искусственного и вспомогательного кровообращения», № 123021000129-1.

The Effect of High Nitric Oxide Concentrations on Oxygenators in Cardiopulmonary Bypass Machines (Experimental Study)

Alexey M. Radovskiy^{1*}, Ilya V. Vorotyntsev², Artem A. Atlaskin², Anton N. Petukhov², Sergey S. Kryuchkov², Maria E. Atlaskina², Anna N. Stepakova², Alexander O. Marichev¹, Egor K. Barygin¹, Victor V. Osovskikh¹, Victor D. Selemir³, Sergey N. Buranov³, Vladimir V. Golovanov³, Alexander S. Shirshin³, Yulia V. Valueva³, Vladimir V. Pichugin⁴, Stepan E. Domnin⁵, Andrey E. Bautin^{1*}

¹ Almazov National Medical Research Center,

2 Akkuratova str., Saint-Petersburg 197341, Russia

² Mendeleev University of Chemical Technology of Russia,

9 Miusskaya sq., Moscow 125047, Russia

³ Russian Federal Nuclear Center, All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Physics,

37 Mira av., Sarov 607188, Russia

⁴ Privolzhsky Research Medical University,

10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod 603005, Russia

⁵ Research Institute «Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B. A. Koroleva»,

209 Vaneeva street, Nizhny Novgorod 603950, Russia

Summary

The aim of the study. To study the effect of high nitric oxide concentrations on hollow polypropylene fibers of oxygenators.

Materials and methods. The study was conducted in two stages. At the first stage, we evaluated the stability of oxygenator membrane made of hollow polypropylene fibers after six hours of exposure to air-oxygen mixture containing NO at 500 parts per million, or 500 pro pro mille (ppm) concentration, using mass spectrometry and infrared spectroscopy. At the second stage, an experiment with cardiopulmonary bypass (CPB) was conducted on 10 pigs. In the study group ($N=5$) animals sweep gas was supplied to the oxygenator as an air-oxygen mixture with NO at 100 ppm. In the control group animals ($N=5$) an air-oxygen mixture was used without NO. The CPB lasted for 4 hours, followed by observation for 12 hours. NO, NO₂ (at the inlet and outlet of the oxygenator), and the dynamics of methemoglobin were evaluated. After weaning of animals from CPB, the oxygenators were tested for leakproofness, and scanning electron microscopy (SEM) was performed.

Results. The oxygenator made of polypropylene hollow fibers retained its gas transfer parameters after six hours of exposure to air-oxygen mixture containing NO at 500 ppm. Based on IR-Fourier spectroscopy findings, NO did not affect structural integrity of polypropylene membranes. NO added to gas mixture at 100 ppm did not increase NO₂ to toxic level of 2 ppm in 91% of control tests during 4 hours CPB in pigs; mean value was 1.58 ± 0.28 ppm. Methemoglobin concentration did not exceed the upper limit of permissible level (3%), and there were no statistically significant differences with the control group. All tested oxygenators have passed the leakproofness test. According to SEM findings, larger amounts of fibrin deposits were found in the control group oxygenators vs study group.

Conclusion. There were no negative effects of NO at 500 ppm concentration on the oxygenator membrane made of hollow polypropylene fibers. NO at 100 ppm in a gas-mixture supplied to oxygenators did not lead to an exceedance of safe NO₂ and methemoglobin concentrations in an animal model. Reduced fibrin deposits on hollow fibers of polypropylene oxygenator membranes were observed when with NO at a level of 100 ppm was added to a gas mixture.

Keywords: nitric oxide; cardio-pulmonary bypass; oxygenator; polypropylene hollow fibers; cardiac surgery.

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

Funding and Support. The research was carried out with the support and in cooperation with the Russian Federal Nuclear Center, All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Physics under the contract SD-22-04-48 for performance of a constituent part of the research. Part of this research was carried out within the framework of the State task No. 123021000129-1 implementation «Development of a new device for supplying nitric oxide synthesized from ambient air to heart-lung and auxiliary blood circulation devices».

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Подавляющее большинство кардиохирургических вмешательств выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК) [1]. Не-

смотря на совершенствование методик проведения перфузии, создание все более безопасного оборудования и используемых расходных материалов, ИК остается нефизиологичной про-

цедурой и оказывает негативное влияние на организм человека. К отрицательным эффектам ИК относят синдром системной воспалительной реакции, ишемическое и реперфузионное повреждение, а также повреждение форменных элементов крови, ведущее к гемолизу [2–4]. Свободный гемоглобин (сfHb), образующийся в результате гемолиза, удаляется из кровотока с помощью гаптоглобина, белка CD 163. Когда способность внутрисосудистых механизмов элиминации cfHb исчерпана, его содержание в крови возрастает, что влечет за собой неблагоприятные клинические последствия. Образующийся при деградации cfHb гем является цитотоксическим прооксидантом и может катализировать образование свободных радикалов [5]. Кроме того, негативные эффекты cfHb реализуются опосредованно через связывание эндогенного оксида азота (NO), что приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции, а также способствует стимуляции адгезии лейкоцитов [6]. Высвобождаемая при гемолизе аргиназа катализирует синтез орнитина из L-аргинина — субстрата для синтеза NO, что является дополнительным фактором снижения биодоступности NO [7].

NO способен окислять cfHb до менее токсичного метгемоглобина, таким образом оказывая органопротективные эффекты [8]. Кроме того, NO обладает антиадгезивными свойствами в отношении лейкоцитов и тромбоцитов, что обуславливает его противовоспалительный потенциал [9, 10]. Показано, что за счет взаимодействия с такими белками как растворимая гуанилатциклаза, протеинкиназа G и митохондриальные K-АТФ каналы NO может оказывать защитное действие в условиях ишемического и реперфузионного повреждения [11]. Таким образом, учитывая вероятный дефицит и снижение биодоступности NO у пациентов, подвергшихся процедуре ИК, возникли предпосылки для добавления этого газа в оксигенатор с целью непосредственного воздействия на кровь и возможного улучшения клинических исходов в кардиохирургии.

В последние годы число экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению свойств NO при добавлении его в оксигенатор ИК, значительно выросло [12, 13]. Однако работ, направленных на анализ взаимодействия NO с полипропиленом — полимером полых волокон мембран оксигенаторов, недостаточно. Так, нам известно лишь об одном исследовании, в котором изучалось влияние оксида азота на газообмен и структурную целостность полипропиленового мембранного оксигенатора. Это исследование продемонстрировало, что NO и его побочный продукт NO₂ не влияют на струк-

турную целостность и не нарушают газообмен в оксигенаторе с полипропиленовой мембраной в течение 6 ч ИК *in vitro* [14].

Цель исследования — изучение воздействия высоких концентраций оксида азота на полипропиленовые полые волокна оксигенаторов аппаратов искусственного кровообращения.

Материал и методы

Исследование провели в два этапа. На первом этапе выполнили оценку стабильности мембран оксигенаторов из полых волокон полипропилена в присутствии NO в воздушно-кислородной смеси. Для этого комплексно исследовали их массообменные характеристики с помощью экспериментального стенда, сопряженного с масс-спектрометрическим комплексом. После проведения процедуры, материал мембран исследовали методом инфракрасной спектроскопии. На втором этапе провели эксперимент на животных с подключением аппарата ИК, в оксигенатор которого подавали воздушно-кислородную смесь, содержащую NO в концентрации 100 parts per million (ppm).

Проведение комплексного тестирования стабильности мембран из полых волокон полипропилена в присутствии воздушно-кислородной газовой смеси, содержащей NO. Исследования выполняли в лаборатории мирового уровня SMART Полимерных материалов и технологий Российского химико-технологического Университета им. Д. И. Менделеева. Разработали уникальный экспериментальный лабораторный стенд для тестирования стабильности мембраны из полых волокон полипропилена оксигенатора Inspire 8M Sorin (LivaNova, Италия) в газовой смеси, содержащей NO (его принципиальную схему представили на рис. 1).

Экспериментальный стенд включал в себя систему регуляторов расхода газа, подключенных к камере смешения, термостатированную емкость с дистиллированной водой, емкость с водным раствором NaCl 0,9%, аналитический комплекс, представленный масс-спектрометром с двумя вакуумными постами.

Воздушный поршневой компрессор Remeza СБ4/С-24.OLD10 (Remeza, Белоруссия) со встроенным регулятором давления обеспечивал напуск сжатого воздуха через систему фильтрации (механический фильтр, блок отделения воды) в регулятор расхода газа Bronkhorst El-Flow Prestige (Bronkhorst, Нидерланды), затем сжатый воздух с известной величиной расхода подавался в камеру смешения. Кислород через газовый редуктор также подавался в аналогичный регулятор расхода газа, который в свою очередь сообщался с камерой смешения. Напуск газовой смеси N₂ и NO осуществлялся аналогичным образом. Таким образом, приготовление газовой смеси, предназначенной для напуска в мембранный контактор, осуществлялось методом динамического смешения по-

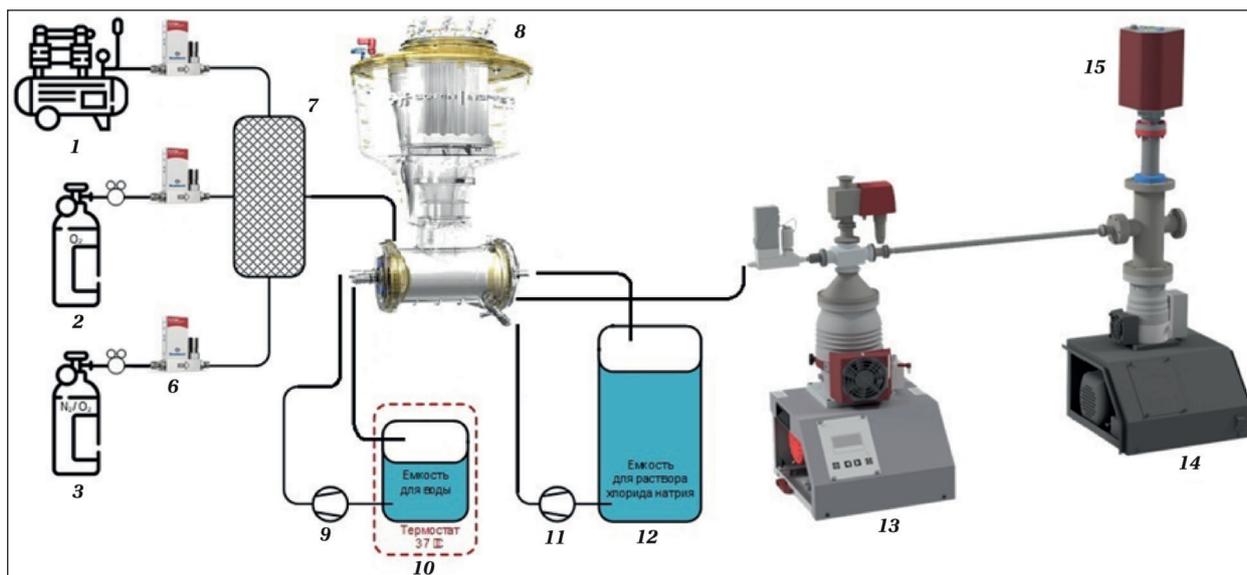


Рис. 1. Принципиальная схема экспериментальной установки для тестирования стабильности мембранных контакторов.

Примечание. 1 — воздушный компрессор; 2 — баллон с O₂; 3 — баллон со смесью N₂ и NO; 4, 5, 6 — регуляторы расхода газа; 7 — камера смешения; 8 — система оксигенации; 9, 11 — помпы; 10 — термостатированная емкость с дистиллированной водой; 12 — емкость с раствором NaCl 0,9%; 13 — высокопроизводительный вакуумный пост; 14 — высоковакуумный пост; 15 — масс-спектрометр.

токов. Раствор NaCl 0,9% подавался в систему оксигенации из стеклянной емкости с помощью помпы.

Таким образом, в результате одновременного напуска газовой смеси и раствора NaCl 0,9% в систему оксигенации на мембранном контакторе (мембрана из полых волокон оксигенатора) реализовался контакт двух фаз. Компоненты газовой смеси частично растворялись в растворе NaCl 0,9%, а нерастворенная часть газовой смеси удалялась из блока мембранного контактора через специальный ниппель, установленный на корпусе оксигенатора. Ниппель подключали к высокоточному регулятору расхода газа Bronkhorst El-Flow Metal Sealed (Bronkhorst, Нидерланды), через который осуществлялся напуск выходящей из мембранного контактора газовой смеси в аналитический комплекс. Аналитический комплекс был представлен масс-спектрометром Pfeiffer PrismaPro QMG 250 M2, 1 — 200 u (Pfeiffer, Германия), сопряженным с высокопроизводительным вакуумным постом Pfeiffer HiCube 300 H Eco (Pfeiffer, Германия), предназначенным для создания разрежения перед камерой масс-спектрометра, и вакуумным постом высокого вакуума Pfeiffer HiCube 80 Eco (Pfeiffer, Германия) для создания высокого вакуума непосредственно в камере масс-спектрометра. Для управления системой регуляторов расхода газа использовали официальное программное обеспечение, разработанное производителем Bronkhorst (Нидерланды).

Первоначально выполняли имитацию рабочего режима, которая подразумевала напуск газовой смеси N₂/O₂=50/50 об.% и раствора NaCl 0,9% в систему оксигенации в течение 6 ч. На протяжении всего эксперимента с помощью масс-спектрометрического

комплекса снималась зависимость состава газовой смеси на выходе из мембранного контактора системы оксигенации от длительности эксперимента. Таким образом, определили состав газовой смеси в стационарном режиме работы оксигенатора, что позволяло определить фактор разделения системы.

Далее осуществляли подачу газовой смеси N₂/O₂/NO в соотношении 49,975/49,975/0,05 об.% и раствора NaCl 0,9% в систему, предварительно отработавшую под смесью N₂/O₂=50/50 об.%. Остальные условия эксперимента были аналогичны описанному ранее. Так же, как и в предыдущем случае, на протяжении всего эксперимента определяли зависимость концентраций компонентов газовой смеси от длительности эксперимента. Поскольку концентрация NO в сырьевом потоке была низкая (0,05 об.% (500 ppm)), то эта величина в потоке газа, выходящем из оксигенатора, не могла являться репрезентативной. Ввиду указанных обстоятельств изменение газотранспортных характеристик (фактора разделения) оценивали по изменению концентраций азота и кислорода, нормированных на 100%.

Для оценки стабильности мембранного контактора (мембраны из полых волокон оксигенатора) использовали параметр, характеризующий массообмен в системе в целом. В качестве такого параметра применяли фактор разделения, который рассчитывали через отношение концентраций компонентов смеси в двух различных газовых потоках системы. По результатам определения зависимости концентрации N₂ и O₂ в потоке газа, выходящем из блока мембранного контактора системы, определили состав газовой смеси в установившемся (стационарном) режиме работы.

На основе этих экспериментальных данных рассчитывали фактор разделения с помощью следующей формулы:

$$SF = \frac{x_{N_2,r}/x_{O_2,r}}{x_{N_2,f}/x_{O_2,f}}$$

где $x_{N_2,r}$ — концентрация азота в потоке ретентата об.%; $x_{O_2,r}$ — концентрация кислорода в потоке ретентата, об.%; $x_{N_2,f}$ — концентрация азота в сырьевом потоке, об.%; $x_{O_2,f}$ — концентрация кислорода в сырьевом потоке, об.%. В этом случае поток газа, выходящий из мембранного блока системы оксигенации, являлся потоком ретентата. Таким образом, для определения фактора разделения системы рассчитывали отношение отношений концентрации N_2 к концентрации O_2 в потоке ретентата и сырьевом потоке.

С целью проведения дополнительного испытания мембран и изучения возможных химических взаимодействий с NO, регистрировали ИК-Фурье спектры в диапазоне 4000–700 cm^{-1} . Анализ выполняли на приборе IRAffinity-1 (Shimadzu, Kioto, Япония) при температуре окружающей среды с разрешением 4 cm^{-1} с использованием приставки HATR (Pike) (США). В исследовании использовали мембрану из полых волокон полипропилена оксигенатора Inspire 8M Sorin (LivaNova, Италия). Для получения результатов 20 сканирований усреднили по сигналу.

Экспериментальное исследование на животных с подачей в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения воздушно-кислородной смеси, содержащей NO. Исследование, одобренное Биоэтической комиссией Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (НМИЦ им. В. А. Алмазова, Протокол № ПЗ_22_6_V2 от 08.06.2022 г.), выполнили на базе центра доклинических трансляционных исследований НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Животные. В исследование включили 10 домашних свиней (Ландрас) женского пола в возрасте от 3 до 4,3 мес. Медиана массы тела составила 38,9 (37,7; 40,9) кг. Животных разделили на две группы — контрольную и экспериментальную. Животным экспериментальной группы во время ИК в оксигенатор к воздушно-кислородной смеси добавляли NO в концентрации 100 ppm. Животным контрольной группы NO в оксигенатор не подавали. Всем животным выполняли процедуру ИК в течение 4 ч с дальнейшим наблюдением в течение 12 ч. После этого всех животных вывели из эксперимента.

Анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение. Проводили сочетанную анестезию, предполагающую использование общей комбинированной анестезии и регионарной анестезии в виде блокады межреберных нервов. Премедикация включала внутримышечное введение золазепам/тилетамин (Zoletil Virbac, Франция) в дозировке 20 мг/кг. В асептических условиях осуществляли пункцию и катетеризацию периферической вены

(ушная вена) катетером 18–20 G. После индукции анестезии пропофолом (Пропофол-липуно, В. Braun, Германия) в дозе 2–3 мг/кг проводили прямую ларингоскопию и интубацию трахеи. После интубации трахеи вводили недеполяризующий миорелаксант рокурония бромид в дозе 0,6–1,2 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли путем ингаляции изофлурана (Aerran Baxter healthcare corporation США) с помощью испарителя Neyer Medical AG (Dräger, Германия) в дозировке 1,5–2,5 об.%. С целью обеспечения мониторинга центрального венозного давления (ЦВД) и проведения инфузии лекарственных препаратов всем животным под ультразвуковым контролем выполняли катетеризацию яремной вены. Инвазивный мониторинг артериального давления (АД) осуществляли путем катетеризации бедренной артерии катетером В. Braun 20 G (В. Braun, Германия) по методике Сельдингера. С целью контроля темпа и характера диуреза устанавливали мочевого катетер Нелатона 10 Fr.

Витальные функции мониторировали с помощью мониторинговой системы Mindray BeneView T8 (Mindray, КНР). Мониторный контроль во время проведения эксперимента включал в себя пульсоксиметрию, электрокардиографию (ЭКГ), измерение центральной температуры, инвазивного АД и ЦВД, газового состава вдыхаемой и выдыхаемой смеси, частоты дыхания (ЧД).

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили в режиме нормовентиляции и нормокапнии. Для ИВЛ использовали наркозно-дыхательный аппарат Mindray Wato Ex-35 (Mindray, КНР). Параметры интраоперационной ИВЛ: режим вентиляции с контролем по объему (VCV), минутный объем дыхания (МОД) 20–30 мл/кг/мин. ЧД 8–14 в мин, фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) — 65%. Параметры ИВЛ корректировали по результатам оксиметрии, капнометрии и анализа газового состава артериальной крови.

Перед началом основного этапа операции обеспечивали регионарный компонент сочетанной анестезии: хирург выполнял блокаду межреберных нервов раствором ропивакаина (Ропивакаин, Фармзашита Россия), 5 мг/кг.

ИК во время эксперимента обеспечивали аппаратом искусственного кровообращения WEL-1000B plus (Tianjin Welcome Medical Equipment, КНР) с использованием оксигенатора Inspire 8M Sorin (LivaNova, Италия). Безопасность перфузии обеспечивали мониторингом давления в кровопроводящих магистралах, датчиком уровня крови в кардиотомном резервуаре и датчиком наличия пузырей газа. Обязательными составляющими первичного объема заполнения (прайма) экстракорпорального контура являлись гелофузин (Гелофузин, В. Braun, Германия), гепарин (Гепарин натрий Браун, В. Braun, Германия), из расчета 3 Ед/мл прайма и бикарбонат натрия с целью нормализации pH из расчета 3 ммоль/100 мл прайма. Перед началом ИК вводили гепарин в дозе 300 Ед/кг. Через 5 мин после введения гепарина

контролировали АСТ, при достижении целевых значений (АСТ > 480 сек) начинали ИК. Объемная скорость перфузии составляла 3 л/мин/м². Исходный газоток — 2 л/мин, далее его корригировали на основании оценки газов крови. Управление газовым составом крови осуществляли в α -stat режиме. С целью поддержания гипокоагуляции при необходимости дополнительно вводили гепарин в дозе 100–200 ЕД/кг, измерение АСТ выполняли каждые 30 мин. Адекватность ИК оценивали по значениям среднего АД (50–80 мм рт. ст.), показателям газового состава крови, кислотно-основного состояния. Нормотермию поддерживали с помощью подключенного к оксигенатору теплообменника с целевой температурой 37,5–38°C. Избегали реверсии гепарина протамином сульфатом, предпочитая тщательный хирургический гемостаз. В случае использования протамин сульфата (Протамин сульфат, Эллар, Россия), его дозу рассчитывали исходя из соотношения 1–1,3 мг протамин сульфата на 100 единиц инициально введенного гепарина, расчетную дозу протамин сульфата вводили в течение 20 мин.

В послеоперационном периоде все животные находились в условиях продленной ингаляционной анестезии изофлураном, поддерживали стабильные параметры гемодинамики. Проводили протективную ИВЛ, по показаниям — инотропную и вазопрессорную поддержку. Продолжали мониторинг витальных функций.

Хирургическая процедура. Выполняли левостороннюю торакотомию по 3 межреберью. После достижения целевого уровня гипокоагуляции последовательно устанавливали аортальную канюлю в восходящую аорту (канюля аортальная 20 Fr, Medtronic, США) и венозную канюлю в полость правого предсердия через ушко (канюля венозная 31 Fr, Medtronic, США). После отключения от ИК и удаления канюль контролировали гемостаз. После установки дренажа в левую плевральную полость с заходом в полость перикарда послойно ушивали рану.

Подача NO в контур ИК. В экспериментальной группе животных на протяжении всего периода ИК синтезированный NO из экспериментального образца установки плазмохимического синтеза подавали в магистраль доставки воздушно-кислородной смеси в оксигенатор в концентрации 100 ppm [15, 16]. Животным из контрольной группы в оксигенатор ИК

подавали воздушно-кислородную смесь без NO. Воздушно-кислородную смесь доставляли в технологический порт оксигенатора «gas in» через ПВХ-трубки диаметром ¼. Предварительно в линии подачи устанавливали тройники Discosif 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 (рис. 2).

С целью контроля газового состава подаваемой в оксигенатор смеси проводили мониторинг NO и NO₂ как перед оксигенатором, так и после него. Верхнюю границу допустимого содержания NO₂ в контуре оксигенатора определили, как 2 ppm. При превышении указанного значения подачу NO прекращали. В постоянном режиме контролировали содержание NO и NO₂ в магистрали подачи газовой смеси в оксигенатор. Содержание NO и NO₂ в выходном тракте из оксигенатора отслеживали в дискретном режиме с интервалом 30 мин.

Определение концентрации метгемоглобина.

С целью оценки безопасности подачи в оксигенатор NO в высоких дозах проводили анализ содержания метгемоглобина. Его динамику исследовали в трех точках: 2 ч от начала ИК, при отключении от ИК, через 6 ч после отключения от ИК.

Тестирование образцов мембранных контакторов оксигенаторов на герметичность. Образцы полипропиленовых оксигенаторов Inspire 8M (LivaNova, Италия) тестировали на герметичность для выявления внутренних повреждений оксигенатора. В результате одновременного напуска сжатого воздуха и раствора NaCl 0,9% в систему оксигенации в мембранном контакторе имитировали рабочий процесс. В рамках эксперимента давление газа увеличивали ступенчато от 0,1 до 0,5 Мегапаскалей (МПа) с шагом в 0,1 МПа. Таким образом, через пористую мембрану осуществлялся контакт двух фаз: газа под избыточным давлением и раствора NaCl 0,9%. Растворенный в растворе NaCl 0,9% газ десорбировался в емкости, из которой осуществляли напуск раствора. 3 образца оксигенаторов Inspire 8M, предварительно использованных в экспериментах на животных (2 из основной группы, 1 из группы контроля), тестировали на герметичность.

Исследование поверхности образцов полых волокон мембранных контакторов методом сканирующей электронной микроскопии.

В рамках исследования с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) провели анализ поверхности образцов полых волокон из полипропилена мембран оксигенаторов, использованных во время ИК у экспериментальных животных. Исследовали 3 образца мембран оксигенаторов Inspire 8M (2 из основной группы, 1 из группы контроля). После отключения от ИК оксигенаторы отмывали с использованием 10 литров раствора NaCl 0,9%, после чего с целью фиксации заполнили 2% глутаровым альдегидом [13]. Использовали сканирующий электронный микроскоп JEOL 1610LV (JEOL,

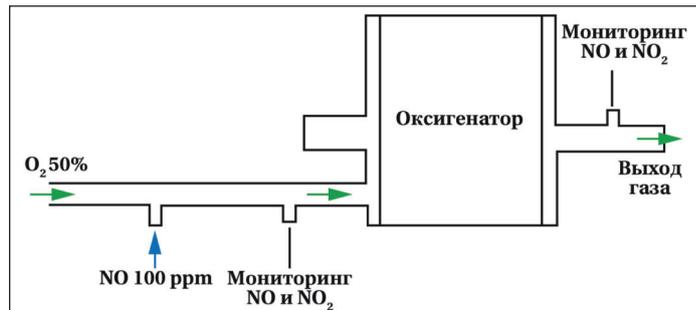


Рис. 2. Схема подачи в оксигенатор воздушно-кислородной смеси, NO и мониторинга NO, NO₂.

Япония). В результате получили массив микрофотографий поверхности полых волокон с различным увеличением — от $\times 45$ до $\times 15000$.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета MedCalc Statistical Software 20.218 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Учитывая малый объем выборки, использовали непараметрические методы. Для сравнения количественных показателей использовали U -критерий Манна–Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп. Многогрупповое сравнение выполняли с применением поправки Бонферрони. Данные представили в виде медиана ($Q1$; $Q3$). Использовали двусторонний p -уровень значимости. Критическим уровнем значимости считали $p=0,05$.

Результаты

Проведение комплексного тестирования стабильности мембран полипропиленового оксигенатора в присутствии воздушно-кислородной смеси, содержащей NO. Определение газотранспортных характеристик полипропиленового оксигенатора. По результатам анализа состава газового потока, выходящего из мембранного блока системы оксигенации, определили концентрации N_2 и O_2 в стационарном режиме работы оксигенатора. Графики динамики концентраций N_2 и O_2 в потоке газа, выходящем из мембранного блока оксигенации, в зависимости от длительности эксперимента, представили на рис. 3. Результаты показали, что состав газовой смеси, выходящей из мембранного блока системы оксигенации характеризуется незначительным отличием от сырьевого потока, выраженном в увеличении концентрации N_2 на 0,83 об. %, по сравнению с сырьевым потоком. При сравнении состава газовых смесей на выходе из оксигенатора для случаев запуска смеси N_2/O_2 и $N_2/O_2/NO$ выявили незначительное изменение в виде увеличения концентрации N_2 на 0,38 об. %. В дополнение к графикам зависимости состава газовой смеси от длительности эксперимента на рис. 4 представили масс-спектры газовой смеси на выходе из мембранного блока системы оксигенации. При проведении эксперимента с газовой смесью, содержащей NO, на представленных масс-спектрах обнаружили характерный пик $m/z=30$, что подтверждало наличие этого компонента в системе. Усредненные значения концентраций N_2 и O_2 в потоке газа, выходящего

из мембранного блока системы оксигенации (для установившегося (стационарного) режима работы) и рассчитанные значения фактора разделения представили в табл. 1.

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что оксигенатор Inspire 8M сохраняет свои массообменные характеристики в присутствии NO в концентрации 500 ppm в составе рабочей газовой смеси как минимум на протяжении 6 ч.

Анализ ИК спектров (преобразование Фурье), полученных в результате исследования. С целью определения возможных химических реакций NO и полипропилена полых мембран оксигенатора результаты ИК-спектроскопии подвергли преобразованию Фурье (рис. 5). Полученные данные свидетельствовали о том, что материал мембраны не подвергся каким-либо изменениям при воздействии NO, что подтвердилось отсутствием отвечающих за хемосорбцию NO характерных сдвигов полос в ИК-спектре полипропилена полых мембраны. Также не обнаружили признаков физической сорбции NO на полипропилене. По данным библиотеки Национального института стандартов и технологий (National Institute of Standards and Technology (NIST), США), пик ИК-спектра, «отвечающий» за колебания связей в молекуле NO, находится в диапазоне $1830\text{--}1900\text{ см}^{-1}$. Различий между контрольными образцами мембраны из полипропилена и образцами, подвергнутыми воздействию NO в концентрации 500 ppm не выявили. Таким образом, можно сделать заключение о том, что присутствие NO в концентрации 500 ppm в воздушно-кислородной смеси не оказывает воздействия на полые волокна из полипропилена.

Результаты экспериментального исследования на животных при подаче NO в оксигенаторы аппарата искусственного кровообращения. Анализ концентрации NO и NO_2 на входе и выходе из оксигенатора. В соответствии с разработанным протоколом исследования, провели 5 кардиохирургических операций на свиньях в условиях искусственного кровообращения с подачей NO в контур оксигенатора из полипропилена. На протяжении периода ИК продолжительностью 240 минут в оксигенатор Inspire 8M подавали NO с концентрацией 100 ppm. Работа экспериментального образца

Таблица 1. Концентрация N_2 и O_2 в потоке, выходящем из мембранного блока системы оксигенации и фактор разделения.

Модель системы оксигенации	$x_{N_2, r}$ об. %	$x_{O_2, r}$ об. %	SF
Газовая смесь N_2/O_2			
Inspire 8M	50,83	49,17	1,03
Газовая смесь $N_2/O_2/NO$			
Inspire 8M	51,21	48,79	1,05

Примечание. $x_{N_2, r}$ — концентрация азота в потоке ретената об.%; $x_{O_2, r}$ — концентрация кислорода в потоке ретената; SF — фактор разделения.

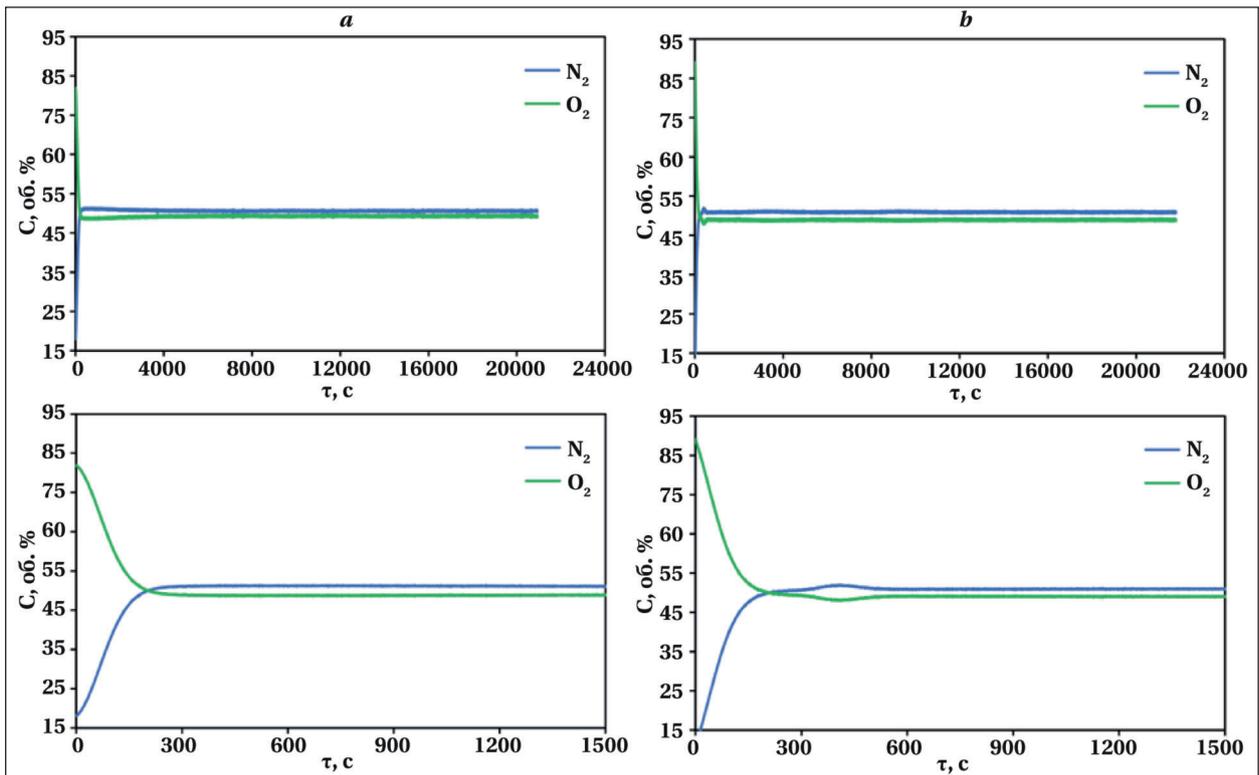


Рис. 3. Зависимость концентрации (об. %) N_2 и O_2 в выходном потоке мембранного блока Inspire 8M от времени проведения эксперимента.

Примечание. Имитация рабочего процесса с применением водного раствора NaCl 0,9% при пропускании газовой смеси: *a* — N_2/O_2 50/50 об. %; *b* — $N_2/O_2/NO$ 49,975/49,975/0,05 об. %.

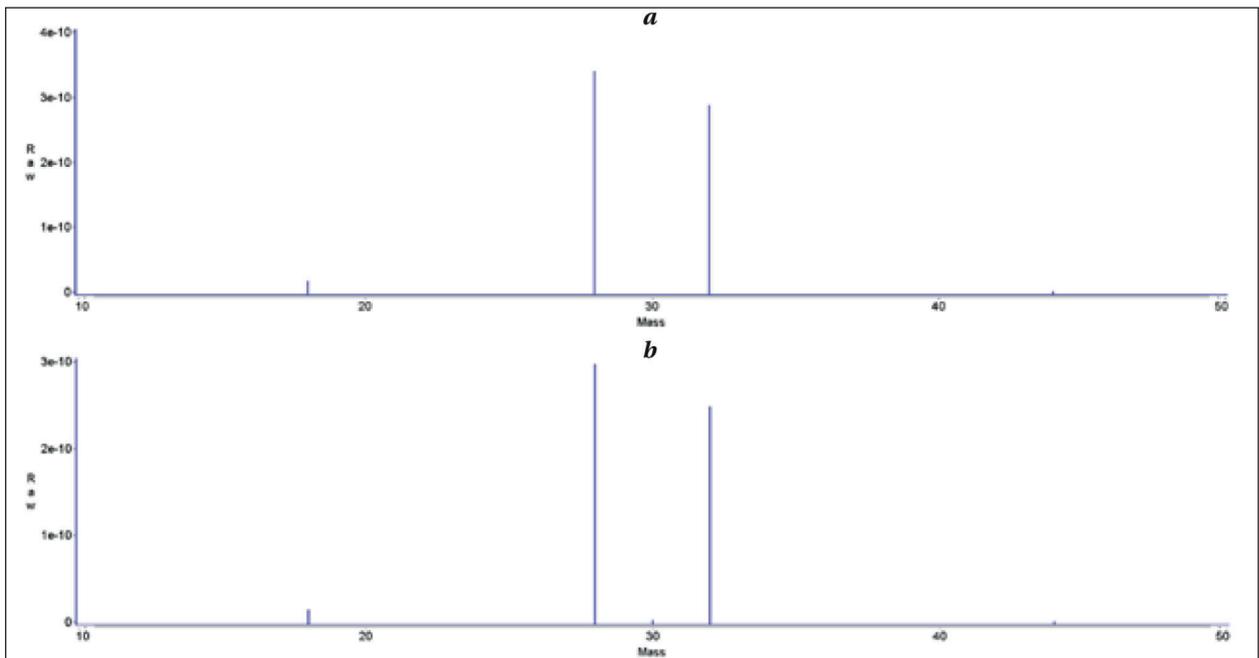


Рис. 4. Масс-спектр выходного потока мембранного блока Inspire 8M.

Примечание. Имитация рабочего процесса с применением водного раствора NaCl 0,9% при пропускании газовой смеси: *a* — N_2/O_2 50/50 об. %; *b* — $N_2/O_2/NO$ 49,975/49,975/0,05 об. %.

установки в автоматическом режиме с целевым значением содержания NO на входе в оксигенатор 100 ppb позволяла поддерживать средний показатель концентрации $99,2 \pm 5,6$ ppb, с диапазоном значений от 95,7 до 111,3 ppb. Обна-

ружили значимые различия содержания NO на входе в оксигенатор и в выходном тракте на всех этапах измерений во время искусственного кровообращения (табл. 2). В общей выборке из 45 измерений среднее содержание NO в вы-

Таблица 2. Концентрация NO на входе в оксигенатор и в выходном тракте оксигенатора во время ИК, медиана (Q1; Q3), n=5.

Время от начала ИК, мин	NO на входе в оксигенатор, ррм	NO выходной тракт оксигенатора, ррм	Манна-Уитни U-тест
10	99,5 (98,5; 103,3)	56,1 (35,3; 61,6)	p=0,008
40	99,4 (98,1; 100,1)	56,8 (52,3; 60,2)	p=0,008
70	99,8 (98; 100,6)	59 (54,8; 61,3)	p=0,008
100	99,1 (97,9; 100,2)	61,8 (54,2; 62,7)	p=0,008
130	100 (91,2; 100,3)	63,9 (53,2; 67,5)	p=0,032
160	99,7 (99,2; 101,4)	63,2 (61,4; 67,2)	p=0,008
190	100,1 (99,8; 100,5)	65,4 (63,7; 67,3)	p=0,029
220	99,7 (99,4; 100,4)	65,2 (64,5; 67,4)	p=0,008
240	100,4 (100,2; 101,2)	68,9 (67,8; 72,1)	p=0,009

Таблица 3. Концентрация NO₂ на входе в оксигенатор АИК и в выходном тракте оксигенатора во время ИК, медиана (Q1; Q3), n=5.

Время от начала ИК, мин	NO ₂ на входе в оксигенатор, ррм	NO ₂ выходной тракт оксигенатора, ррм	Манна-Уитни U-тест
10	1,45 (0,9; 1,85)	1,15 (0,7; 1,2)	p=0,237
40	1,75 (1,4; 1,9)	1,1 (1,1; 1,15)	p=0,024
70	1,7 (1,4; 1,85)	1,2 (1,1; 1,6)	p=0,191
100	1,1 (1,08; 1,25)	1,5 (0,7; 1,2)	p=0,8
130	1,8 (1,65; 1,8)	1,3 (1; 1,6)	p=0,045
160	1,5 (1,4; 1,65)	1,2 (1; 1,35)	p=0,06
190	1,65 (1,5; 1,75)	1,25 (1,1; 1,35)	p=0,029
220	1,45 (1,35; 1,7)	1,3 (1,15; 1,5)	p=0,026
240	1,6 (1,45; 1,65)	1,4 (1,38; 1,6)	p=0,366

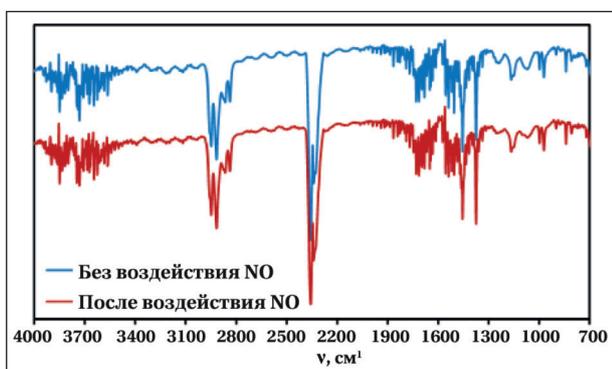


Рис. 5. ИК-спектры (преобразование Фурье) полых мембран из полипропилена до и после контакта с газовой смесью, содержащей NO.

ходном тракте составило 60,5±9,6 ррм, что было значимо ниже концентрации на входе в оксигенатор (p<0,0001). Медиана значения снижения концентрации NO в выходном тракте составила 36,7 (33,7; 40,7) ррм.

Обращает на себя внимание тенденция к увеличению содержания NO в выходном тракте к моменту завершения ИК, однако статистического подтверждения эти различия не получили. Найденные закономерности указывают на возможное значимое поглощение NO кровью при подаче в оксигенатор, достигающее 35–50%.

Данные о содержании NO₂ в магистрали подачи газовой смеси в оксигенатор из полипропилена и в выходном тракте представили в табл. 3. При анализе этих показателей выявили стабильные значения концентрации NO₂ во время ИК, без тенденции к нарастанию. Обращало на себя внимание меньшее содержание

Таблица 4. Динамика содержания метгемоглобина (%) во время выполнения кардиохирургических операций с применением АИК, медиана (Q1; Q3), n=10.

Этап исследования	Метгемоглобин, %	
	Контрольная группа, n=5	Группа NO, n=5
Исходно	0,9 (0,7; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)
2 ч ИК	0,8 (0,4; 0,9)	1,1 (1; 1,4)
4 ч (конец ИК)	1,9 (1,2; 1,9)	1,5 (1,1; 2,2)

NO₂ в выходном тракте, что на нескольких этапах получило статистическое подтверждение.

В совокупной выборке из 45 измерений концентрации NO₂ в магистрали подачи газовой смеси в оксигенатор среднее значение показателя составило 1,58±0,28 ррм, что было значимо выше величин, полученных в выходном тракте оксигенатора — 1,22±0,26 ррм (p<0,001). Медиана значения снижения концентрации NO₂ в выходном тракте составила 0,4 (0,2; 0,7) ррм.

При проведении исследования отметили четыре случая превышения содержания NO₂ уровня 2 ррм. В этих ситуациях подачу NO прекращали, и возобновляли после снижения NO₂ до уровня менее 1 ррм. Кроме указанных, других случаев прекращения подачи NO не было.

Анализ динамики метгемоглобина. Данные о содержании метгемоглобина во время операций с использованием ИК представили в табл. 4. Как следует из указанных данных, подача NO в полипропиленовый оксигенатор в дозировке 100 ррм не сопровождалась значимым нарастанием содержания метгемоглобина. Концентрация метгемоглобина не превышала верхнего предела допустимых значений (3%), каких-

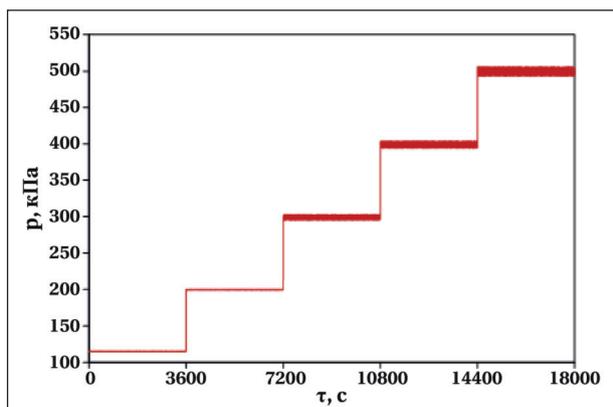


Рис. 6. График зависимости давления газа на выходе из мембранного контактора системы оксигенации от длительности эксперимента при ступенчатом повышении давления в системе.

либо статистически значимых различий при сравнении с группой контроля не обнаружили.

Тестирование образцов мембранных контакторов оксигенаторов на герметичность. Изучили три оксигенатора Inspire 8M, предварительно использованные во время ИК у животных (2 из основной группы, 1 из группы контроля). На рис. 6 представили зависимость величины давления в полости мембранного контактора, которая заполнялась газом от длительности эксперимента. В рамках этого эксперимента не обнаружили существенных различий в функционировании трех исследованных образцов и значительного разброса в величине давления газа на выходе из этих образцов. Эпизодов падения давления не наблюдали ни на одном из этапов исследования. Данные представили в виде усредненных значений измеренных величин давления газа на выходе из мембранного контактора для трех рассмотренных образцов.

Исследование поверхности образцов полых волокон мембраны из полипропилена методом сканирующей электронной микроскопии. Микрофотографии образцов полых волокон мембран из полипропилена после процедур, проведенных на экспериментальных животных, представили на рис. 7.

В результате сравнения микрофотографий поверхности полых волокон мембран из полипропилена для контрольных образцов (без воздействия NO) и образцов после ИК с подачей NO в оксигенатор, обнаружили, что на поверхности мембран контрольных образцов находится существенно большее число сгустков, образовавшихся в результате контакта с кровью. Так, на микрофотографиях поверхности мембраны контрольного образца (рис. 7, а) обнаружили 12 (микрофотография с приближением $\times 45$) и 10 (микрофотография с приближением $\times 50$) групп отложений фибрина. На микрофотографиях

образцов мембран, бывших под воздействием оксида азота, отметили меньшее число отложений фибрина (рис. 7, б). На первом изображении с увеличением $\times 50$ обнаружили 5 групп таких отложений, на втором — 1.

Микрофотографии образцов с приближением $\times 150$ доказывают вышеуказанное утверждение. На поверхности образца из контрольной группы (рис. 7, с) присутствовало 7 групп отложений фибрина, в то время как на поверхности волокна образца, подвергнутого воздействию оксида азота (рис. 7, д), обнаружили только 1 группу отложений.

Таким образом, в результате исследования поверхности полых волокон мембран из полипропилена методом СЭМ продемонстрировали меньшее формирование сгустков фибрина при подаче в оксигенатор NO в концентрации 100 ppm в сравнении с контрольными образцами.

Обсуждение результатов

Доказали, что оксигенатор из полипропиленовых полых волокон сохраняет свои газотранспортные характеристики после шестичасового воздействия воздушно-кислородной смеси с добавлением NO в концентрации 500 ppm. Состав газовой смеси, выходящей из мембранного блока системы оксигенации, значимо не отличался от состава подаваемой смеси. Результаты выполненной работы указывают на то, что воздействие NO в такой высокой концентрации не влияет на массоперенос в оксигенаторе из полипропиленовых полых волокон. Кроме того, с помощью метода ИК-Фурье спектроскопии впервые показали, что NO в концентрации 500 ppm не влияет на структуру мембран из полипропилена.

Полученные данные подтверждают результаты единственного исследования, посвященного изучению воздействия NO на оксигенаторы полипропиленового типа. S. C. Vody и соавт. рассмотрели влияние NO на газообмен и структурную целостность мембранного оксигенатора из полипропилена. Девять мембранных оксигенаторов находились под воздействием 224 ± 10 ppm NO и $6,7 \pm 1,7$ ppm NO₂ и 73% O₂ в азоте, а шесть оксигенаторов под воздействием 73% O₂ в азоте. В замкнутом контуре циркулировала гепаринизированная тромбоцитопеническая кровь крупного рогатого скота в течение 6 ч.

Сравнение скорости переноса по O₂ или CO₂ между группами в 0, 1, 3 и 6 ч не выявило различий. Ни один оксигенатор не «провалил» гидравлические испытания на целостность конструкции и не вышел из строя во время эксперимента. Во внешнем виде оксигенаторов не было обнаружено никаких признаков деградации материала эксперимента. Не было выявлено

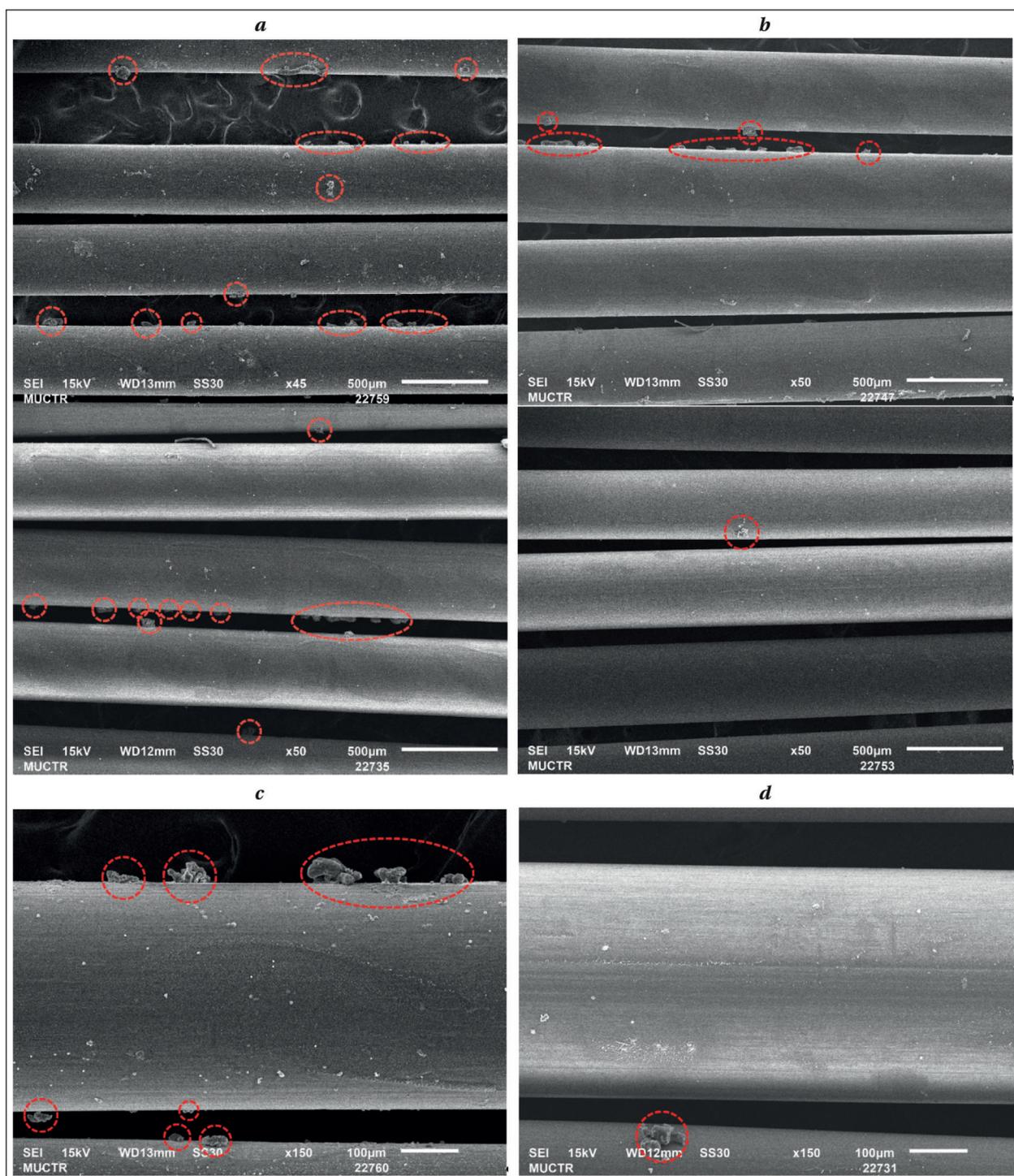


Рис. 7. Микрофотографии поверхности полых волокон мембран из полипропилена, полученные методом сканирующей электронной микроскопии.

Примечание. *a* — группа контроля; *b* — группа подачи NO в оксигенатор; *c* — группа контроля; *d* — группа NO. Увеличение: *a* — $\times 45$ и $\times 50$; *b* — $\times 50$; *c*, *d* — $\times 150$. Красным цветом обвели отложения фибрина.

также никакого различия гематологических показателей. Градиенты давления в оксигенаторах не различались между группами в любой момент времени и не менялись со временем. СЭМ не выявила различий в размерах пор, структуры мембран или потери структурной целостности даже у оксигенаторов, подвергающихся дальнейшему механическому повреждению во время

испытаний на структурную целостность. Однако следует учесть, что в указанной работе не были исследованы возможные химические взаимодействия полипропилена и NO [14].

Второй этап нашего исследования подразумевал выполнение кардиохирургических операций на животных в условиях ИК с подачей NO в контур оксигенатора из полипропилена. Вы-

явили значимые различия в содержании NO на входе в оксигенатор и в выходном тракте на всех этапах ИК, что подтверждало насыщение крови животного NO. Кроме того, в течение ИК отметили рост концентрации NO на выходе из оксигенатора с медианой 56,1 (35,3; 61,6) на 10 мин ИК и медианой 68,9 (67,8; 72,1) на 240 мин ИК. Полученные данные позволяют предполагать, что на определенном этапе ИК происходит истощение механизмов депонирования NO с невозможностью дальнейшего насыщения.

Обзор литературы показал, что в большинстве клинических исследований, посвященных изучению эффектов NO, добавляемого в оксигенатор аппарата ИК, обычно используется концентрация NO 20–40 ppm [17–20]. Мы продемонстрировали, что добавление NO в дозировке 100 ppm во время ИК не сопровождалось повышением концентрации NO₂ до токсичного уровня 2 ppm в 91% измерений: среднее значение показателя составило 1,58±0,28 ppm. В уже упомянутой работе J. Vody и соавт. было показано, что подача NO в концентрации 224±10 ppm не повреждала мембрану оксигенатора из полипропилена, но сопровождалась повышением уровня NO₂ до 6,7±1,7 ppm [14], что является токсичной концентрацией для живых организмов. Таким образом, можно предположить, что концентрация NO 100 ppm могла бы быть безопасна для применения в клинических условиях.

Анализ концентрации метгемоглобина выявил отсутствие превышения допустимых значений на протяжении всего эксперимента. При межгрупповом сравнении концентраций метгемоглобина каких-либо статистически значимых различий или тенденций не обнаружили,

что не соответствует фармакокинетическим представлениям о терапии NO, а также результатами исследований, выполненных ранее. Так, в первом клиническом исследовании, посвященном эффектам подаваемого в оксигенатор NO в дозировке 100 ppm и включившим 47 пациентов, концентрация метгемоглобина была значимо выше в основной группе по сравнению с группой контроля [21]. Возможно, полученные нами результаты были обусловлены различной подверженностью гемолизу крови людей и животных.

Все исследуемые оксигенаторы прошли тестирование на герметичность: нарушения целостности мембранного материала и корпуса изделия не обнаружили. Впервые выполнили СЭМ оксигенаторов из полых волокон полипропилена после подачи в них NO в эксперименте *in vivo*. Результаты СЭМ после 4 ч ИК продемонстрировали положительные эффекты добавляемого в оксигенатор NO. Оксигенаторы группы контроля характеризовались большим количеством отложений фибрина по сравнению с оксигенаторами основной группы.

Заключение

В результате комплексного исследования негативного воздействия NO в концентрации 500 ppm на мембраны оксигенаторов из полых волокон полипропилена не обнаружили. В эксперименте на животных с подачей в оксигенатор NO в концентрации 100 ppm значимого превышения допустимого безопасного уровня содержания NO₂ и метгемоглобина не выявили. Показали снижение интенсивности образования отложений фибрина на полых волокнах мембран оксигенаторов из полипропилена при подаче NO.

Литература

1. Patel V., Unai S., Gaudino M., Bakaen F. Current readings on outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 31 (4): 726–733. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2019.05.012. PMID: 31125606.
2. Bronicki R. A., Hall M. Cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response: pathophysiology and treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17 (8 Suppl 1): S272–278. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000759. PMID: 27490610.
3. Wetz A. J., Richardt E. M., Schotola H., Bauer M., Bräuer A. Haptoglobin and free haemoglobin during cardiac surgery: is there a link to acute kidney injury? *Anaesth Intensive Care.* 2017; 45 (1): 58–66. DOI: 10.1177/0310057X1704500109. PMID: 28072936.
4. Datt V., Wadhwa R., Sharma V., Virmani S., Minhas H. S., Malik S. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: a review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management. *J Card Surg.* 2021; 36 (10): 3749–3760. DOI: 10.1111/jocs.15805. PMID: 34251716.
5. Di Masi A., De Simone G., Ciaccio C., D'Orso S., Coletta M., Ascenzi P. Haptoglobin: from hemoglobin scavenging to human health. *Mol Aspects Med.* 2020; 73: 100851. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100851. PMID: 32660714.
6. Schaer C. A., Deuel J. W., Schildknecht D., Mahmoudi L., Garcia-Rubio I., Owczarek C., Schauer S., et al. Haptoglobin preserves vascular nitric oxide signaling during hemolysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193 (10): 1111–1122. DOI: 10.1164/rccm.201510-2058OC. PMID: 26694989.
7. Steppan J., Tran H. T., Bead V. R., Oh Y. J., Sikka G., Bivalacqua T. J., Burnett A. L., et al. Arginase inhibition reverses endothelial dysfunction, pulmonary hypertension, and vascular stiffness in transgenic sickle cell mice. *Anesth Analg.* 2016; 123 (3): 652–658. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001378. PMID: 27537757.
8. Spina S., Lei C., Pinciroli R., Berra L. Hemolysis and kidney injury in cardiac surgery: the protective role of nitric oxide therapy. *Semin Nephrol.* 2019; 39 (5): 484–495. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.008. PMID: 31514912.
9. Galkina S. I., Golenkina E. A., Viryasova G. M., Romanova Y. M., Sud'ina G. F. Nitric oxide in life and death of neutrophils. *Curr Med Chem.* 2019; 26 (31): 5764–5780. DOI: 10.2174/0929867326666181213093152. PMID: 30543162.
10. Gresele P., Momi S., Guglielmini G. Nitric oxide-enhancing or releasing agents as antithrombotic drugs. *Biochem Pharmacol.* 2019; 166: 300–312. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.05.030. PMID: 31173724.
11. Zhang Y. Q., Ding N., Zeng Y.-F., Xiang Y.-Y., Yang M.-W., Hong F.-F., Yang S.-L. 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. PMID: 28465634.
12. Loughlin M., Browne L, Hinchion J. The impact of exogenous nitric oxide during cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. *Perfusion*. 2022; 37 (7): 656–667. DOI: 10.1177/02676591211014821. PMID: 33983090.
 13. Пичугин В. В., Баутин А. Е., Домнин С. Е., Рязанов М. В., Сандалкин Е. В. Доставка газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2021; 3: 108–116. [Pichugin V. V., Bautin A. E., Domnin S. E., Ryzanov M. V., Sandalkin E. V. Delivery of gaseous nitric oxide to the extracorporeal circulation circuit: experimental and clinical data: a review. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im A. I. Saltanova*. 2021; 3: 108–116. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-108-116.
 14. Body S. C., FitzGerald D., Voorhees C., Hansen E., Crowley C., Voorhees M. E., Sherman S. K. Effect of nitric oxide upon gas transfer and structural integrity of a polypropylene membrane oxygenator. *ASAIO J*. 1999; 45 (6): 550–4. DOI: 10.1097/00002480-199911000-00008. PMID: 10593685.
 15. Баутин А. Е., Селемир В. Д., Нурғалиева А. И., Морозов К. А., Никифоров В. Г., Бикташева Л. З., Афанасьева К. Ю., с соавт. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2021; 3: 98–107. [Bautin A. E., Selemir V. D., Nurgalieva A. I., Morozov K. A., Nikiforov V. G., Biktasheva L. Z., Afanasyeva K. Yu., et al. Inhalation therapy with nitric oxide synthesized from atmospheric air in the post-operative period of cardiac surgery in children: single-center retrospective cohort study. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im A. I. Saltanova*. 2021; 3: 98–107. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/18-474 X-2021-3-98-107.
 16. Мазурок В. А., Нурғалиева А. И., Баутин А. Е., Ржеутская Р. Е., Мазурок А. В., Оразмагомедова И. В., Груздова Д. Г., с соавт. Объемно-компрессионная осциллометрия для оценки гемодинамики у взрослых с некоррегированными врожденными пороками сердца и легочной артериальной гипертензией. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; 6: 58–67. [Mazurok V. A., Nurgalieva A. I., Bautin A. E., Rzheutskaya R. E., Mazurok A. V., Orazmagomedova I. V., Gruzdova D. G., et al. Volumetric compression oscillometry for the assessment of hemodynamics in adults with corrected congenital heart defects and pulmonary arterial hypertension. *Anesthesiol.Reanimatol/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; 6: 58–67. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202206158.
 17. James C., Millar J., Horton S., Brizard C., Molesworth C., Butt W. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (11): 1744–1752. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6. PMID: 27686343.
 18. Kamenshchikov N. O., Anfinogenova Y. J., Kozlov B. N., Svirko Y. S., Pekarskiy S. E., Evtushenko V. V., Lugovsky V. A., 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. PMID: 32718702.
 19. Niebler R. A., Chiang-Ching H., Daley K., Janecke R., Jobe S. M., Mitchell M. E., Varner C., et al. Nitric oxide added to the sweep gas of the oxygenator during cardiopulmonary bypass in infants: a pilot randomized controlled trial. *Artif Organs*. 2021; 45 (1): 22–28. DOI: 10.1111/aor.13788. PMID: 32737900.
 20. Schlapbach L. J., Gibbons K. S., Horton S. B., Johnson K., Long D. A., Buckley D. H. F., Erickson S., et al.; NITRIC Study Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (ANZICS CTG), and the ANZICS Paediatric Study Group (PSG). 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. PMID: 35759691.
 21. Lawson S. M., Hassan H. M., Rich G. F. The effect of nitric oxide on platelets when delivered to the cardiopulmonary bypass circuit. *Anesth Analg*. 1999; 89 (6): 1360–1365. DOI: 10.1097/00000539-199912000-00005. PMID: 10589608.

Поступила 10.06.2023
Принята 11.12.2023
Онлайн 18.12.2023