

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(ТОМСКИЙ НИМЦ)

На правах рукописи

Чурилина Елена Александровна

**ЗАЩИТА ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
ПУТЕМ ДОНАЦИИ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ДУГЕ
АОРТЫ**

3.1.12 — анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Подоксенов Юрий Кириллович

Томск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ОКСИД АЗОТА И ПОВРЕЖДЕНИЕ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ХИРУРГИИ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА И ДУГИ АОРТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 16 |
| 1.1 ПОВРЕЖДЕНИЕ ОРГАНОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ВОСХОДЯЩЕМ ОТДЕЛЕ И ДУГЕ АОРТЫ..... | 16 |
| 1.1.1 История развития хирургии грудной аорты и стратегии защиты органов в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста..... | 16 |
| 1.1.2 Механизмы и последствия ишемически-реперфузионного повреждения кишечника при операции на восходящем отделе и дуге аорты..... | 18 |
| 1.1.3 Роль ишемически-реперфузионного повреждения желудочно- кишечного тракта в запуске органных дисфункций..... | 23 |
| 1.2 ЗАЩИТА ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ВОСХОДЯЩЕМ ОТДЕЛЕ И ДУГЕ АОРТЫ..... | 25 |
| 1.2.1 Способы органопротекции в хирургии грудной аорты..... | 25 |
| 1.2.2 Оценка выраженности и маркеры повреждения органов ЖКТ в хирургии дуги аорты..... | 28 |
| 1.3 ОКСИД АЗОТА И ЗАЩИТА ОРГАНОВ ЖКТ..... | 33 |
| 1.3.1 Влияние оксида азота на органы и системы..... | 33 |
| 1.3.2 Роль оксида азота в регуляции и защите ЖКТ..... | 36 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 45 |
| 2.1 ЭСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ..... | 45 |
| 2.1.1 Рандомизация..... | 45 |
| 2.1.2 Характеристика лабораторных животных..... | 46 |
| 2.1.3 Методика анестезии, искусственного кровообращения и циркуляторного ареста..... | 47 |

| | | |
|--------|--|------------|
| 2.1.4 | Методика доставки оксида азота..... | 50 |
| 2.1.5 | Методы исследования..... | 52 |
| 2.2 | КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 56 |
| 2.2.1 | Общая характеристика обследованных больных | 56 |
| 2.2.2 | Характеристика интраоперационного периода..... | 58 |
| 2.2.3 | Методика доставки оксида азота..... | 61 |
| 2.2.4 | Методы исследования..... | 62 |
| 2.3 | МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА | 66 |
| | ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ | 68 |
| 3.1 | РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ | 68 |
| 3.1.1 | Влияние оксида азота на гомеостаз и функцию кишечника при двух вариантах механической перфузии дистальных органов во время экспериментального исследования | 68 |
| 3.1.2 | Влияние оксида азота на структурную организацию мембран эритроцитов во время эксперимента..... | 72 |
| 3.1.3. | Влияние оксида азота на морфологические и метаболические изменения в ткани тонкой кишки..... | 75 |
| 3.2 | РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ | 82 |
| 3.2.1 | Влияние оксида азота на течение интраоперационного периода | 82 |
| 3.2.2 | Влияние доставки оксида азота на биохимические маркеры повреждения органов желудочно-кишечного тракта..... | 86 |
| 3.2.3 | Влияние доставки оксида азота на клинические исходы и послеоперационные осложнения..... | 91 |
| | ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 95 |
| | ВЫВОДЫ..... | 104 |
| | ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 105 |
| | СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 106 |
| | СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 108 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Аневризма аорты на сегодняшний день занимает второе место по частоте встречаемости после атеросклеротического поражения. Частота встречаемости аневризмы грудной аорты составляет 5–10 случаев на 100 тыс. населения в год, а частота разрывов аневризм грудного отдела аорты достигает 20%. Единственным радикальным методом лечения пациентов с аневризмой и расслоением грудной аорты является хирургическое вмешательство [87]. Операции на грудной аорте представляют наиболее трудоемкую техническую задачу для сердечно-сосудистых хирургов. Во многом это связано с необходимостью обеспечения бескровного операционного поля во время вмешательства, с этой целью выполняют пережатие ветвей дуги аорты (циркуляторный арест (ЦА)) в условиях умеренной гипотермии, что сопряжено с частыми неврологическими осложнениями [58] и органной дисфункцией в послеоперационном периоде. Применение методики искусственного кровообращения (ИК) с ЦА увеличивают риски послеоперационных осложнений, связанных с развитием ишемически-реперфузионных повреждений (ИРП) органов [65].

Ишемия кишечника является одним из наиболее жизнеугрожающих состояний в клинической практике врача [45, 187]. Одну из ключевых ролей в инициации ИРП играет ИК, которое ассоциировано с микроциркуляторными нарушениями, кишечной гипоперфузией, снижением барьерной функции слизистой кишечника, системным воспалением и гемолизом, что в совокупности может приводить к органной дисфункции [109, 189]. ИРП кишечника провоцирует развитие оксидативного стресса в

кишечнике. Окислительная реакция, вызванная накоплением внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), повреждает клетки, разрушает эпителиальный барьер кишечника и, в конечном итоге, вызывает гибель клеток с последующей транслокацией бактерий во внепросветные ткани, такие, как брыжеечные лимфатические узлы и экстраинтестинальные органы [87]. Системная воспалительная реакция запускает каскад реакций с высвобождением провоспалительных цитокинов и бактериальных эндотоксинов из реперфузионно-ишемизированной ткани кишечника, вызывая острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром [189, 199]. На сегодняшний день считается, что желудочно-кишечная гипоперфузия играет ключевую роль в инициировании и/или сохранении критического состояния у больного [22]. Проблема периоперационной защиты органов спланхической системы остается крайне актуальной.

Оксид азота (NO) обладает плурипотентными свойствами, он поддерживает вазодилатацию, регулирует кровоток и контролирует базальное артериальное давление [91]. Синтезируясь и поглощаясь эритроцитами, NO оказывает влияние на их деформируемость [17, 115]. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) NO участвует в модуляции тонуса гладкой мускулатуры, регуляции секреции кислоты и желудочной слизи, поддержании кровотока слизистой оболочки желудка [22, 103]. NO оказывает кардиопротективные и нефропротективные свойства, но влияние на кишечник не исследовалось. Убедительно показано, что истощение запасов NO приводит к каскаду системных нарушений в организме [16, 23]. Во время кардиохирургических операций с ИК возникает дефицит эндогенного NO, связано это с механическим повреждением клеток крови в системе насосов и магистралей аппарата ИК (АИК) и гемолизом, что приводит к повышению концентрации свободного гемоглобина в плазме, который, в свою очередь,

снижает уровень внутрисосудистого NO, нарушает его системный метаболизм [4, 16]. В результате снижения микроциркуляторной биодоступности NO нарушается деформируемость эритроцитов, как следствие, возникает нарушение доставки кислорода и питательных веществ через микрососудистые русла [22]. Возможно, что экзогенный NO способен уменьшать нарушения метаболического тканевого гомеостаза, улучшать деформируемость эритроцитов, улучшать кровоток, сохранять барьерную функцию кишечника и снижать степень повреждения кишечника во время ишемии-реперфузии. За счет этого NO сможет профилактировать кишечно-ассоциированные осложнения и приводить к сокращению числа послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных в условиях ИК и ЦА, и улучшать результаты кардиохирургических вмешательств.

Степень разработанности темы диссертации

На сегодняшний день были изучены кардиопротективные и нефропротективные свойства NO. Проведен ряд метаанализов для оценки влияния экзогенного NO на частоту острого почечного повреждения (ОПП) у кардиохирургических пациентов, которым были проведены операции с ИК [25, 64, 197].

Были проведены исследования с применением периоперационной доставки NO в контур аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ИК в концентрации 80 ppm, где было убедительно показано, что данная методика снижает частоту ОПП и легочные осложнения, а также снижает концентрацию маркеров повреждения миокарда и почек [6, 9, 90]. Но нет ни одного подобного исследования влияния NO на органы ЖКТ, особенно в когорте кардиохирургических пациентов, которым была бы проведена операция с применением методик ИК и ЦА.

Установлено, что одним из защитных механизмов NO во время операций с ИК и ЦА является его способность в условиях локальной гипоксии вызывать вазодилатацию и снабжать местно ткани кислородом [177]. По данным исследования было выявлено, что NO не только контролирует локальный кровоток и биодоступность O₂, но и реагирует на снижение доступности кислорода посредством взаимодействия с путем гипоксии-индуцируемого фактора [71].

Согласно немногочисленным исследованиям влияния NO на органы ЖКТ введение экзогенного NO способствует защите слизистой оболочки и гепатоцитов во время ишемии-реперфузии. Защитные эффекты проявляют себя на разных уровнях — это поддержание кровотока, ингибирование адгезии тромбоцитов и лейкоцитов и/или их агрегации в сосудистой системе, снижение реактивности тучных клеток и модуляция окислительного стресса [100, 110]. Подобные эффекты NO представляются перспективными в качестве защиты органов ЖКТ при операциях на восходящем отделе и дуге аорты.

Цель исследования

Оценить интестинопротективную эффективность периоперационной донации оксида азота в концентрации 80 ppm у пациентов при операциях на дуге аорты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста.

Задачи исследования

1. Оценить влияние оксида азота в концентрации 80 ppm на биохимические, морфологические и клинические показатели функции

кишечника, а также уточнить механизм органопротективных эффектов оксида азота на основании изучения показателей деформируемости эритроцитов в основной (NO) и контрольной группах при моделировании операции на дуге аорты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста в эксперименте.

2. На основании биохимических показателей оценить степень повреждения органов желудочно-кишечного тракта у пациентов в основной (NO) и контрольной группах.

3. Оценить динамику клинических показателей и оценить функцию желудочно-кишечного тракта у пациентов в основной (NO) и контрольной группах.

4. Дать сравнительную оценку особенностей послеоперационного периода у пациентов в основной (NO) и контрольной группах.

Научная новизна

Впервые:

1) проведена оценка влияния доставки оксида азота в концентрации 80 ppm на степень выраженности ишемически-реперфузионного повреждения кишечника на основании биохимических и морфометрических данных при моделировании операции в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста;

2) уточнен механизм органопротективных эффектов оксида азота на основании изучения показателей деформируемости эритроцитов;

3) выполнена оценка влияния экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm на частоту и степень интестинального повреждения при операциях на дуге аорты;

4) доказана эффективность оксида азота в концентрации 80 ppm в качестве метода интестинопрофилактики при операциях на дуге аорты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании интестинальной протекции путем применения экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при операциях на дуге арты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста.

Разработана и внедрена в клиническую практику технология интестинопротекции путем донации оксида азота в концентрации 80 ppm в хирургии дуги аорты.

Снижена частота интестинальных осложнений в послеоперационном периоде и улучшены результаты хирургического лечения больных с аневризмой дуги аорты, оперированных в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста.

Методология и методы диссертационного исследования

При анализе литературных данных было выявлено, что в хирургии аорты акцент по защите органов делается только на головном мозге, сердце и почках. В хирургии аорты защита органов ЖКТ представляется технически сложной задачей, так как методика ЦА подразумевает безперфузионный период дистальных органов, гипоперфузию и гипотермию. Но поскольку периоперационная доставка NO в концентрации 80 ppm снижает кардиальные и почечные осложнения, то наличие у него интестинопротективной эффективности представляется вполне вероятным.

Исследование применения NO в концентрации 80 ppm для защиты кишечника в кардиохирургии состояло из 2 частей: экспериментальной и клинической.

Экспериментальное исследование проводили на баранах Алтайской породы, n=24. Все бараны были разделены на 4 группы по 6 животных: «ИК» и «ИК+NO», «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO». В группах с NO («ИК+NO», «ИК+ЦА+NO») доставку осуществляли в контур аппарата ИВЛ и в контур АИК в концентрации 80 ppm. В группах без NO («ИК», «ИК+ЦА») выполняли стандартную методику проведения ИВЛ и ИК по протоколу, регламентированному текущими клиническими рекомендациями.

Во время эксперимента для доставки и мониторинга NO/NO₂ использовали аппарат установки плазмохимического синтеза оксида азота АИТ-NO-01 («Тианокс») производства РФЯЦ-ВНИИЭФ (предприятие Госкорпорации «Росатом»), Россия.

Конечными точками экспериментального исследования стали: темп дефекации (г/ч), маркер повреждения кишечника i-FABP, коэффициенты микровязкости и полярности мембран эритроцитов в области липид-липидных и белок-липидных контактов, морфологические и морфометрические данные биоптата тонкой кишки, тканевая концентрация аденозинтрифосфата (АТФ) и лактата в биоптате тонкой кишки.

В клиническое исследование были включены 62 пациента с аневризмой восходящего отдела и дуги аорты, которым была проведена плановая операция на восходящем отделе и дуге аорты в условиях ИК и ЦА [23].

Критерии включения: плановая операция на восходящем отделе и дуге аорты, добровольное информированное согласие пациента в письменной форме.

Критерии невключения в исследование: онкологические заболевания со стороны ЖКТ из анамнеза, резекция кишки и/или ушивание язв по поводу

перфорации язвы, выраженный атеросклероз мезентеральных сосудов и чревного ствола по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) > 50%, критическое состояние до оперативного вмешательства, диссекция аорты, метгемоглобинемия (врожденная или приобретенная), геморрагический диатез, внутричерепное кровоизлияние, тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV).

Критерии исключения: массивные кровотечения и гемотрансфузии, анафилактический шок, продленное ИК и потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в периоперационном периоде [23].

Все больные были разделены на 2 равные группы по 31 пациенту. В группе NO выполняли периоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm. В контрольной группе осуществляли унифицированную методику проведения анестезиологического обеспечения операции с ИК и ЦА без доставки NO.

Доставку NO осуществляли сразу после интубации трахеи в контур наркозно-дыхательного аппарата, далее после начала ИК в контур АИК до инициации ЦА. После завершения ЦА возобновляли доставку NO в контур ИК. После отлучения от ИК доставку NO продолжали в контур наркозно-дыхательного аппарата в концентрации 80 ppm и далее в течение 6 ч после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) через контур аппарата ИВЛ. Максимально допустимой концентрацией NO₂ в группе NO считали 3 ppm.

Первичной конечной точкой в клинической части стала концентрация i-FAVR (пг/мл). Вторичными конечными точками были: концентрация креатинина (мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (ед/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (ед/л), общего билирубина (мкмоль/л), альбумина (г/л), время восстановления стула (сут), частота кишечной недостаточности, частота послеоперационных осложнений, шкала SOFA

(Sequential Organ Failure Assessment) для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в ОРИТ, длительность пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре (сут).

Положения, выносимые на защиту

1. Донация экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при моделировании операции в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста в эксперименте сопровождается уменьшением морфологических признаков повреждения кишечника, улучшением функционального состояния кишечника, снижением экспрессии биомаркера повреждения кишечника, оптимизацией энергетического обмена, а также положительно влияет на структурную организацию мембран эритроцитов, нормализуя их способность к деформируемости.

2. Периоперационная экзогенная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm снижает уровни биомаркера повреждения кишечника, у пациентов в послеоперационном периоде.

3. Периоперационная экзогенная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm улучшает функциональное состояние кишечника в послеоперационном периоде.

4. Предложенная методика интестинопротекции в хирургии аорты ассоциирована со значимым снижением количества послеоперационных осложнений и улучшением послеоперационных исходов.

Дизайн исследования

Работа представляет результаты одноцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования и состоит из 2 частей: экспериментальной и клинической.

Достоверность выводов и рекомендаций

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

Внедрение

Периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при операциях на дуге аорты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста внедрена в клиническую практику отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских конференциях:

— Четвертый всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, 2023;

— Научно-практическая конференция «Персистирующая полиорганная недостаточность: теория и практика», Кемерово, 2023;

- Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023) XXI Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербурге, 2023;
- XXIX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2023;
- XXI Всероссийская научно-образовательная конференция «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», Геленджик, 2024;
- Всероссийская научно-практическая конференция «Прогнозирование и профилактика Осложнений в кардиохирургии», к 115-летию со дня рождения академика Б.А.Королева, Нижний Новгород, 2024;
- IX Всероссийский молодежный научный форум «Наука будущего — Наука молодых», Самара, 2024;
- Всероссийская научно-практическая конференция «Технологии применения оксида азота в медицине. Современное состояние и перспективы развития. РосНокс–2024», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, 2024;
- Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024) / Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, 2024;
- Международный форум по респираторной поддержке, Красноярск, 2024.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и содержит 12 таблиц и 8 рисунков.

Указатель использованной литературы содержит перечень из 23 отечественных и 184 зарубежных источников.

Личный вклад автора

При выполнении данной работы автор участвовал в разработке концепции и дизайна исследования. Лично принимал участие в экспериментальной части исследования — подготовке животных, анестезиологическом обеспечении, заборе материала для исследований. Участвовал в отборе, проведении анестезиологического обеспечения и исследовании 62 пациентов, которым была проведена плановая операция на дуге аорты в условиях ИК и ЦА. 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.

ГЛАВА 1. ОКСИД АЗОТА И ПОВРЕЖДЕНИЕ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ХИРУРГИИ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА И ДУГИ АОРТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 ПОВРЕЖДЕНИЕ ОРГАНОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ВОСХОДЯЩЕМ ОТДЕЛЕ И ДУГЕ АОРТЫ

1.1.1 История развития хирургии грудной аорты и стратегии защиты органов в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста

Аневризма аорты занимает второе место по частоте встречаемости после атеросклеротического поражения. Частота встречаемости аневризмы грудной аорты составляет 5–10 случаев на 100 тыс. населения в год, а частота разрывов аневризм грудного отдела аорты достигает 20% [124]. Хирургические технологии и методики в области хирургии аорты постоянно совершенствуются. Для пациентов с аневризмой аорты доступны различные варианты лечения, включая гибридные, открытые и эндоваскулярные технологии, а также стали более безопасными методики защиты органов [58].

Особенностью операций на восходящей аорте и/или дуге аорты является применение методики ЦА. Во время ЦА существует высокий риск развития ишемии всех органов [68]. Первой методикой, использованной для снижения риска развития ишемии, была системная гипотермия [155]. С 1975 года, с момента внедрения гипотермической остановки кровообращения, хирургия дуги аорты достигла значительного прогресса в лечении пациентов с аневризмами и диссекцией аорты [196]. Гипотермию стали использовать с целью защиты нервной системы и внутренних органов, в основном за счет замедления клеточного метаболизма с последующим снижением

потребности в кислороде и энергии [73]. Сегодня в хирургии аорты при проведении ЦА придерживаются стратегии умеренной (25–28 °С) и легкой (29–31 °С) гипотермии, однако до сих пор нет единого мнения и регламентированных стандартов в отношении уровня гипотермии [7]. Связано это с тем, что применение глубокой гипотермии было ассоциировано с повреждением нейронов, частыми неврологическими осложнениями и увеличением частоты развития органной дисфункции [121]. В последних исследованиях было убедительно показано, что умеренная гипотермия вызывает меньше воспалительных реакций, что было связано с лучшими результатами выживаемости [1]. В то же время умеренная гипотермия в экспериментальных исследованиях на животных показала отрицательные эффекты на состояние ткани кишечника и печени, наиболее неблагоприятными температурными диапазонами оказались 25–30 °С и 15–20 °С, а наименьшие повреждения органов ЖКТ возникали при 20–25 °С [195]. Применение более низких температур приводит к пролонгированию ИК с целью постепенного согревания пациента для минимизирования последствий резкого согревания. В результате возникает порочный круг. Глубокая гипотермия приводит к увеличению длительности ИК, а легкая гипотермия хоть и положительно сказывается на нервной ткани, но за счет высоких температур увеличивает потребность дистальных органов в кислороде, доставка к которым затруднена в связи с гипоперфузией и гемоделицией [69].

В связи с тем, что на протяжении многих лет делался акцент на неврологических результатах, стало понятным, что желудочно-кишечные осложнения ушли на задний план. Также это было связано с тем, что рандомизированные исследования показали низкую частоту осложнений в хирургии грудной аорты, связанных с ЖКТ [196]. Это в свою очередь привело к трудностям в верификации и классификации желудочно-кишечных

осложнений в кардиохирургии, несогласованности в тактике лечения. С целью лучшего изучения влияния хирургических методов на результаты лечения пациентов с использованием единых определений и клинических конечных точек была создана международная группа по изучению хирургии дуги аорты [196]. Было выявлено, что все защитные способы в хирургии аорты улучшают клинические и хирургические исходы лишь за счет органопротекции центральной нервной системы и сердца, остальные же органы и системы находятся в большем риске развития осложнений, так как не существует ни методик, ни фармакологической терапии для защиты органов ЖКТ. Несмотря на то, что частота абдоминальных осложнений в хирургии аорты не столь велика (0,3–9,6%), она сопровождается высокой летальностью, достигающей 70–90% случаев, и определяется как значимый предиктор смертности [196].

1.1.2 Механизмы и последствия ишемически-реперфузионного повреждения кишечника при операции на восходящем отделе и дуге аорты

Все осложнения в хирургии аорты ассоциированы, как правило, с тремя факторами: гипотермией, ИК и ЦА.

Пережатие аорты и начало ЦА прерывает перфузию дистальных органов, что приводит к снижению доставки кислорода к клеткам, которые не могут удовлетворить свои собственные потребности в энергии [60]. Последующее восстановление кровотока запускает синдром ишемически-реперфузионного повреждения ИРП. ИК запускает каскад реакций в организме, обусловленных контактом кровяных клеток с воздухом, их механическим повреждением в системе насосов и магистралей, необходимостью в гемодилуции и гипотермии, гипероксией, возвращением крови из операционной раны в системную циркуляцию, тканевыми и

воздушными микроэмболами, нефизиологичным кровотоком и гипоперфузией внутренних органов [13]. Все эти ключевые элементы играют важную роль в запуске ишемии-реперфузии, гипоперфузии кишечника, оксидативного стресса и развитии системной воспалительной реакции, которые в совокупности способны приводить к органной дисфункции в послеоперационном периоде.

Повреждение слизистой оболочки кишечника из-за гипоперфузии и реперфузии может сохраняться в течение нескольких дней после ишемии.

Проявление ИРП кишечника может различаться по клинической тяжести [60]. Дисфункция и апоптоз клеток кишечника могут приводить к временному снижению моторики кишечника и морфологическим изменениям целых сегментов кишечника [187]. Такие осложнения, как абдоминальный компартмент синдром, паралитическая непроходимость кишечника могут играть ограниченную роль в послеоперационном прогнозе, но, как правило, они ассоциированы с более длительным пребыванием пациентов в стационаре [96]. С другой стороны, ишемия кишечника, частота развития которой низка, но она связана с высоким уровнем смертности и заболеваемости [11, 28]. Таким образом, своевременное выявление абдоминальных осложнений остается актуальной проблемой в хирургии аорты.

ИРП кишечника [187] нарушает целостность барьеров слизистой оболочки кишечника, а именно механического, химических, иммунного и биологического барьеров [46]. Механический барьер представляет собой неповрежденные эпителиальные клетки, межклеточные соединительные комплексы, которые соединяют слизистые слои и биопленки. Этот слой предотвращает попадание бактерий и антигенов из полости кишечника в собственную пластинку кишечника, что предотвращает и подавляет возникновение аномальных иммунных реакций слизистой оболочки [134].

Химические барьеры секретируются в слизистой оболочке ЖКТ и состоят из пищеварительных ферментов, лизоцима, мукополисахаридов и гликолипидов [134]. Слизистый слой кишечника состоит из муцина, секретируемого бокаловидными клетками кишечника, который необходим для усиления барьерной функции [113]. Иммунный барьер кишечника в основном состоит из лимфоидной ткани и секретируемого им иммуноглобулина А. Лимфоидная ткань поддерживает целостность слизистого барьера кишечника, а иммуноглобулин А — это первая линия защиты от адгезии и колонизации патогенных бактерий [112]. Биологический барьер представляет собой микробиом кишечника. Весь микробиом кишечника человека состоит примерно из 1150 видов бактерий, причем каждый отдельный хозяин имеет примерно 160 видов. Эта микросистема выполняет антибактериальные и регуляторные функции в отношении кишечного иммунитета, а также участвует в поддержании кишечного гомеостаза [122]. Повреждение и дисфункция любой из данных структур приведёт к нарушению функции системы кишечного барьера [134].

К повреждению клеток кишечника приводят не только ИРП, но и гипоперфузия, ишемия кишечных ворсинок, застой крови в слизистой оболочке кишечника, гипоксия, генерация АФК. Накопление АФК в большом количестве повреждает все биологически активные вещества, такие, как нуклеиновые кислоты и белки [76]. Это приводит к перекисному окислению липидов биологических мембран, повреждению митохондрий, разрушению ДНК и сшиванию белков, вызывая апоптоз и некроз [94, 201, 33]. АФК могут напрямую окислять и повреждать механический барьер слизистой оболочки кишечника, изменять его проницаемость, за счет чего усиливать эндотоксемию. Повреждение барьера, индукция воспалительных и иммунных реакций приводят к возникновению бактериемии, сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН) [138].

Ишемия и гипоксия снижают секрецию слизистой оболочки кишечника, в результате увеличивается адгезия бактерий. Избыточный бактериальный рост и колонизация в кишечнике, бактериальные токсины и протеолитические ферменты повреждают барьер слизистой оболочки кишечника и приводят к бактериальной транслокации [194]. Секреция синтеза иммуноглобулина А снижается, а с ним снижается функция иммунного барьера, что приводит к эндотоксемии, и снижению неспецифической иммунной функции, усугубляя бактериальную транслокацию [109]. При бактериальной транслокации происходит попадание нормальных кишечных организмов, токсинов, эндотоксинов, антигенов и других микробных продуктов из полости кишечника в кровоток, перемещение в различные стерильные ткани и органы за пределами кишечника, что приводит к системному воспалению [81, 194]. Большое количество патогенных бактерий и эндотоксинов в системном кровотоке активирует иммунный ответ, высвобождая неограниченное количество воспалительных медиаторов, усугубляя повреждение не только слизистой оболочки кишечника, но и других органов [45, 122].

В свою очередь ИК и ЦА приводят к гипоперфузии органов со снижением доставки кислорода, необходимого для нормальной клеточной функции, что приводит к повреждению клеток и их гибели. Кишечный эпителий обладает высокой потребностью в энергии, в основном из-за базолатеральной Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы, которая используется для секреции и абсорбции, поэтому особенно чувствительна к гипоперфузии. При увеличении и продолжительности ишемии клетки, наиболее близкие к просвету кишечника на кончиках ворсинок, теряют свою способность крепиться к базальной мембране, что неизбежно приводит к потере клеток, распространяющейся к основанию крипты [74]. Существует общая конструкция противоточного обмена артериального кровоснабжения и

венозного дренажа в ворсинке, при котором создается градиент кислорода, который делает кончики ворсинок гипоксическими [31, 153]. Поэтому при дальнейшем снижении концентрации кислорода в первую очередь страдают клетки на кончиках ворсинок и поверхности толстой кишки [31]. В исследованиях с использованием методов *in vitro* и новое исследование на людях *in vivo* показали, что потеря клеток миофибробластов в собственной пластинке создает дефект так называемого пространство Грюнхагена [36, 57]. Было показано, что пространство Грюнхагена возникает в течение 30 мин после полной ишемии и восстанавливается в исходное состояние к 60 мин, если восстановить кровоснабжение [57]. Это демонстрирует, что кишечник способен быстро восстанавливаться, если быстро устранить ишемию. Однако длительная ишемия более 60 мин будет приводить к отделению эпителиальных клеток от базальной мембраны и полной потере клеток, которая продолжается и прогрессирует к основанию крипты. Так, в свиной модели окклюзии сосудов брыжейки тонкой кишки было продемонстрировано, что к 60 мин эпителий теряется из верхней трети ворсинки, а к 120 мин наблюдается почти полная потеря эпителия ворсинки [35]. Таким образом, любые воздействия ишемии, гипоксии, гипоперфузии на базальную мембрану вызывают выраженное нарушение барьерной функции, что позволяет бактериям и токсинам получить доступ к ближайшим сосудам в собственной пластинке [77, 116]. В результате возникает септицемия и ПОН, которые являются главными факторами высокой заболеваемости и смертности [74].

1.1.3 Роль ишемически-реперфузионного повреждения желудочно-кишечного тракта в запуске органных дисфункций

Вслед за ИРП кишечника начинают страдать отдаленные периферические органы. Первоначальное повреждение во время реперфузии возникает локально, за счет накопившихся метаболитов и токсинов в самой ткани органа, который был подвержен ишемии. После восстановления кровотока накопившиеся вещества попадают в печень, кровеносную систему или переносятся из лимфатической системы в другие органы через портальный венозный кровоток, так возникает синдром реперфузионного повреждения [159]. Достигая печени через портальную венозную систему патогены, эндотоксины и бактерии кишечника активируют клетки Купфера в печени, заставляя их секретировать провоспалительные факторы, такие, как TNF- α , IL-1 и IL-6 [127]. Запускается каскад воспалительных реакций с вовлечением синусоидальных клеток и нарушением микроциркуляции. В результате некроптоза клеток печени повышается уровень печеночных ферментов и билирубина в крови [69, 149].

Одними из наиболее уязвимых органов после реперфузии являются легкие, они являются барьером, куда в первую очередь попадают бактерии, эндотоксины и провоспалительные факторы, которые накапливаются в сосудах легких, вызывая их повреждение. Кроме того, эндотоксины повышают проницаемость эндотелия легких, вызывая отек легких и острое повреждение легких [191]. Исследования показали, что липополисахариды (ЛПС) эндотоксинов серьезно повреждают легочной микрососудистый эндотелий с последующей утечкой белка, а также они усиливают воздействие провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1, IL-6 и IL-8 [109, 203]. Эти факторы играют важную роль в механизме капиллярной утечки, которая приводит к отеку легких и травме.

Одним из частых осложнений в хирургии грудной аорты является развитие в послеоперационном периоде ОПП за счет гипоперфузии, ИРП, окислительного стресса и других факторов [129]. Но есть и абдоминальные факторы, которые усиливают повреждение почек в послеоперационном периоде. Так, в исследованиях по внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) у кардиальных больных было выявлено снижение диуреза при повышении внутрибрюшного давления более 10–15 мм рт.ст., что являлось первым признаком повреждения почек [170]. Отек кишечника и его парез в послеоперационном периоде ещё сильнее повышают ВБГ, усиливая её отрицательные эффекты на органы и системы, приводя к порочному кругу формирования ПОН. Немаловажную роль в отягощении ОПП играют провоспалительные цитокины, высвобождающиеся в системный кровоток при повреждении кишечника.

Большую роль в отягощении сердечной недостаточности (СН) в послеоперационном периоде играет, как оказалось, ИРП кишечника. Как говорилось ранее, нарушение целостности кишечного барьера приводит к попаданию эндотоксинов и воспалительных факторов в системный кровоток и бактериальной транслокации, в результате ЛПС попадают в кровоток, вызывая экспрессию множественных факторов воспаления [80]. Некоторые исследования показали, что эндотоксины, высвобождаемые из кишечника, стимулируют увеличения системных воспалительных цитокинов при СН [46; 176]. При нарастании СН и снижении фракции выброса закономерно нарастает ишемия, отек и воспаление кишечника, что приводит к повышенной проницаемости кишечного барьера, развивается порочный круг кишечник-сердце, что усугубляет органную дисфункцию в послеоперационном периоде. Снижение сердечного выброса и возникающая в результате симпатическая вазоконстрикция стимулируют адаптивное перераспределение системного кровотока, что приводит к застою в

дистальных органах, включая стенку кишечника, приводя к отеку слизистой кишечника, парезу и нарушению всасывания, что отягощает течение послеоперационного периода больных и увеличивает длительность пребывания в ОРИТ [46, 176].

1.2 ЗАЩИТА ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ВОСХОДЯЩЕМ ОТДЕЛЕ И ДУГЕ АОРТЫ

1.2.1 Способы органопротекции в хирургии грудной аорты

Как уже упоминалось ранее, хирургия восходящего отдела и дуги аорты сопряжена с высокими рисками осложнений. Несмотря на большой прогресс в хирургической технике, перфузиологического и анестезиологического обеспечения, достаточных методов для защиты и снижения повреждения органов ЖКТ не существует. Основными органами-мишенями по защите являются головной мозг, сердце и почки.

На сегодняшний день для проведения ЦА используют более высокие температурные диапазоны, так как они показали хорошие результаты в нейропротекции. Однако была выявлена низкая эффективность легкой и умеренной гипотермии для защиты внутренних органов во время ЦА, особенно когда требуется длительное время для пережатия аорты.

Клинические и экспериментальные исследования показали, что менее выраженные повреждения висцеральных органов возникают при 20–25 °С, но возрастает риск неврологических осложнений и повреждение системы гемостаза [95]. Клинические исследования показали, что умеренная гипотермия 26 °С может представлять собой эффективную меру, гарантирующую хорошее подавление метаболизма и снижение ИРП, а также системной воспалительной реакции [136].

В хирургии аорты нет большого выбора по методам органной защиты, поэтому считается, что лучшим способом уменьшения висцеральной травмы является простое минимизирование ишемии. В многоцентровых исследованиях было выявлено, что длительность ИК в гипотермических условиях, превышающее 180 мин, коррелировало с более частыми желудочно-кишечными осложнениями в после операционном периоде, с увеличением длительности пребывания больных в ОРИТ и стационаре [55]. На животных моделях в экспериментальных исследованиях было выявлено, что через 30 мин после ишемии в стенки кишки возникают гистологические изменения, которые восстанавливаются к 60 мин после возобновления кровотока [74]. Это доказывает, что кишечник после ишемии может самостоятельно быстро восстановиться, если устранить сосудистый дефицит. Но его клеточные структуры все же считаются гипоксически неустойчивыми, особенно ворсинки кишечника. Так, на животной модели окклюзии сосудов брыжейки тонкой кишки было продемонстрировано, что к 60 мин клетки эпителия ворсинки разрушаются, а к 120 мин наблюдается почти полная потеря эпителия ворсинки [36]. Поэтому с целью минимизации времени и последствий ишемии висцеральных органов время ЦА не должно превышать 60 мин.

Также важным фактором для нормальной перфузии дистальных органов во время ИК является поддержание адекватной объемной скорости перфузии и среднего артериального давления (ср.АД) в диапазоне 50–80 мм рт.ст. согласно действующим клиническим рекомендациям по проведению ИК [147]. В связи со спецификой данных операций это представляется возможным лишь с применением вазопрессорной поддержки, которая также становится краеугольным камнем в развитии ишемии органов ЖКТ. Многочисленные исследования по влиянию вазопрессорных препаратов, таких, как норадреналин и адреналин, показали, что микроциркуляция в

слизистой оболочке тонкой кишки значительно снижается при их длительном введении несмотря на поддержание нормального ср.АД и сердечного выброса [54, 101, 163]. Т. Sautner и соавторы в своем исследовании на животных продемонстрировали снижение рН слизистой кишечника и ухудшение гистологической картины ткани кишечника при введении адреналина для поддержания сердечного выброса в модели шока [161]. Согласно данному исследованию спланхничный кровоток оставался низким, несмотря на высокий сердечный выброс при введении адреналина. Адреналин перераспределял кровоток от гепатоспланхнической области, что является физиологичным явлением для краткосрочной адаптации, но оказывает негативные последствия при длительном воздействии [161]. Интересно, что норадреналин и адреналин оказывают такое же влияние на показатели метаболической функции печени у пациентов с тяжелым шоком [54, 130].

Добутамин, назначаемый для увеличения сердечного выброса, хотя и увеличивает уровень доставки кислорода, но приводит к ацидозу слизистой желудка за счет перераспределения кровотока [54]. Похожее влияние оказывает допамин, в исследованиях он не оказал положительного влияния на спланхническую перфузию и даже усилил дефицит кислорода, ишемию слизистой и снизил моторику ЖКТ [54].

В мировой практике для снижения бактериальной нагрузки в тонком кишечнике во время операций с ИК применяют методику селективной деконтаминация ЖКТ, которая позволяет снизить бактериальную транслокацию во время ИРП кишечника [157]. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы показали, что селективная деконтаминация снижает частоту развития инфекций дыхательных путей, инфекций кровотока, контролирует устойчивость к антибиотикам в случае сепсиса и снижает внутригоспитальную смертность.

Деконтаминация осуществляется неабсорбируемыми антимикробными препаратами, введенными энтеральным способом [29]. Селективную деконтаминацию кишечника начинают до начала операции или при поступлении пациента в критическом состоянии в ОРИТ, сразу после установки назогастрального зонда. В данной методике используют энтеральные формы аминогликозидов, полимиксинов, амфотерицина В и комбинации ципроксина и флуконазола за 3–5 дней до операции и в день операции [29, 193]. Данный способ имеет ряд недостатков, а именно: отсутствие единого протокола наиболее эффективных схем антибиотикотерапии, увеличение риска развития антибиотик-ассоциированной диареи и антибиотикорезистентности. На территории Российской Федерации применение метода ограничено в связи с отсутствием на фармацевтическом рынке энтеральных форм, а концентрации используемых антибактериальных препаратов могут приводить к ухудшению функции печени и почек [29]. Также исследования показали, что использование режимов селективной деконтаминации кишечника без ванкомицина или метронидазола увеличивает риски развития осложнений, ассоциированных с *Clostridium difficile* [174].

Анализ литературы по осложнениям в хирургии дуги аорты показал, что большинство статей, метаанализов и разборов клинических случаев направлены на неврологические, легочные и почечные осложнения, а методик по защите органов ЖКТ в хирургии грудной аорты не существует.

1.2.2 Оценка выраженности и маркеры повреждения органов ЖКТ в хирургии дуги аорты

В хирургии дуги аорты долгое время не существовало определенных чётких критериев, биохимических скринингов и маркеров, которые могли

бы определить степень повреждения органов ЖКТ после операций на восходящем отделе и дуге аорты. Международная группа по изучению хирургии дуги аорты обеспечила многоинституциональное сотрудничество с целью изучения влияния хирургических методов на результаты лечения пациентов [196]. Эта группа разработала ориентированную на хирургию аорты систему классификации для значимых клинических конечных точек. В результате многоцентровых исследований было четко определено, что висцеральная гипоперфузия является основной причиной желудочно-кишечных осложнений после операции с применением ИК и гипотермического ЦА, также была выявлена потребность в тщательной оценке влияния гипотермического ЦА и продолжительности тепловой ишемии на кишечные и гепатобилиарные осложнения после операции на дуге аорты. Разработанная классификация разделяет желудочно-кишечные осложнения на два варианта — осложнения со стороны кишечника и гепатобилиарные осложнения, которые имеют 4 класса клинических конечных точек в зависимости от тяжести [196]. По данной классификации 1 степень повреждения кишечника определяется как непроходимость кишечника длительностью < 48 ч, проходящая самостоятельно; 2 степень — непроходимость кишечника, длительностью 48–72 ч, требующая применения прокинетиков; 3 степень — длительная непроходимость кишечника более 72 ч, или парез желудка, требующий введения назогастрального зонда с полным парентеральным питанием или без него, или ишемия кишечника, проявляющаяся метаболическим ацидозом или повышением уровня лактата, требующая консультации общего хирурга; 4 степень — ишемия кишечника, требующая хирургического вмешательства.

Гепатобилиарные осложнения также делятся на 4 степени тяжести: 1 степень — транзиторное повышение уровня печеночных ферментов в 1,5 раза от верхней границы нормы < 48 ч, проходящее самостоятельно; 2

степень — транзиторное повышение уровня печеночных ферментов в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы > 48 ч; 3 степень — гепатобилиарная ишемия, проявляющаяся метаболическим ацидозом или увеличением лактатного или протромбинового времени, требующая консультации общего хирурга; 4 степень — гепатобилиарная ишемия, требующая хирургического вмешательства.

Согласно клиническим рекомендациям по острой мезентеральной ишемии 2022 г. пересмотра на сегодняшний день не существует точной лабораторной диагностики по определению наличия или отсутствия ишемии или некроза кишечника. В клинической практике врач использует три доступных маркера: уровень L-лактата, лейкоцитоз и D-димер, — которые могут помочь, но имеют слабую рекомендательность, основанную на доказательствах среднего качества 2В. При развитии абдоминальных осложнений у 90% пациентов определяется лейкоцитоз, у 88% пациентов метаболический ацидоз с повышенным уровнем лактата [28]. После операций с ИК и ЦА повышение уровня лактата (гиперлактатемия) обнаруживается у 10–20% пациентов [69]. L-лактат используют в рутинной практике повсеместно, несмотря на его низкую чувствительность и специфичность, что связано с его метаболизмом. Во время ишемии метаболизм меняется с аэробного на анаэробный, а первичным конечным продуктом анаэробного гликолиза является L-лактат, этот путь является специфичным для всех тканей организма, поэтому повышенный уровень L-лактата не является специфичным маркером кишечной ишемии. Для определения ишемии кишечника используют D-лактат, который считается более специфичным по сравнению с L-лактатом. D-лактат является продуктом бактериальной ферментации в ЖКТ таких бактерий, как *Escherichia coli*, виды *Lactobacillus*, *Klebsiella* и виды *Bacteriodes* [182]. При снижении барьерной функции слизистой кишечника D-лактат может диффундировать в портальное

кровообращение [126]. Но, в связи с тем, что D-лактат метаболизируется в пируват в печени гораздо медленнее, чем L-лактат, высокие его концентрации в крови свидетельствуют уже о случившемся обширном трансмуральном некрозе, анаэробном метаболизме, что говорит о низкой специфичности для ранней диагностики [131]

D-димер — это продукт деградации фибрина, в исследованиях сообщалось, что он является независимым фактором риска кишечной ишемии, при этом в проведенном метаанализе M.T. Cudnik и соавторы показали его высокую чувствительность 96%, но низкую специфичность 40%, что вызывает сомнения для применения его в ранней диагностике ишемии кишечника [52, 207]

При проведении ряда исследований было выявлено, что такие рутинные маркеры, как С-реактивный белок (СРБ), креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа не были ни чувствительными, ни достаточно специфичными для оценки абдоминальных осложнений. При этом часто наблюдались изменения биохимических показателей крови, таких, как дефицит оснований, повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, фосфата, амилазы [141]. Повышенный уровень амилазы может повышаться как при ишемии кишечника, так и при развитии панкреатита, это важный факт, который может привести к ошибочной диагностике и неправильной тактике лечения [28, 192]. Клиническим стандартом для оценки повреждения печени является измерение уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови, отражающих повреждение гепатоцитов, но данные маркеры имеют важные ограничения. Они не являются абсолютно специфичными для гепатоцитов. Например, АСТ экспрессируется не только в печени, но и в сердечной и скелетных мышцах, почках, головном мозге, поджелудочной железе, легких, а АЛТ экспрессируется клетками печени, почек, в незначительном количестве сердечной и скелетными мышцами.

Также АЛТ и АСТ не всегда отражают всю тяжесть заболевания [12]. В кардиохирургии данные биохимические показатели считаются малоинформативными в первые 48 ч после операций с ИК и ЦА в связи с их повышением от исходных значений в первые сутки после операции.

Согласно клиническим рекомендациям одними из наиболее перспективных высокоспецифичных маркеров ишемии кишечника являются цитруллин, клаудин-3 и белок, связывающий жирные кислоты — i-FABP [28, 193].

Цитруллин — это аминокислота, которая в основном вырабатывается в энтероцитах. Было показано, что снижение уровня цитруллина указывает на снижение массы энтероцитов [126]. У пациентов в критическом состоянии окклюзионная ишемия кишечника приводит к снижению массы энтероцитов и связанного с этим синтеза цитруллина, в результате концентрация его в плазме снижается [141]. В исследовании G. Piton и соавторы показали, что концентрация цитруллина в плазме снижается в первые часы шока и коррелирует со смертностью в течение 28 дней [144]. При развитии ОПП за счет снижения почечного клиренса и превращения цитруллина в аргинин его концентрация в плазме будет высокой, что может усложнить интерпретацию результатов у пациентов [181]. Поэтому применение цитруллина в качестве диагностического метода у кардиохирургических пациентов затруднено, так как у них высокий риск развития ОПП в послеоперационном периоде.

Клаудин-3 — это белок плотных соединений, экспрессируемый в больших количествах в кишечнике, выполняет функцию герметизации [79]. В экспериментальных исследованиях на крысах в модели шока уровень клаудина-3 в моче был значительно повышен через 90 мин после развития геморрагического шока [179]. В исследованиях кардиохирургических пациентов, оперированных по поводу клапанной патологии, уровень клаудина-3 в моче увеличивался во время операции и достигал пиковых

значений в конце операции, а также положительно коррелировал с уровнем i-FABP в моче [79].

I-FABP — это белок, присутствующий в энтероцитах тонкого кишечника, который необходим для поглощения и транспортировки жирных кислот [151]. При повреждении энтероцитов i-FABP высвобождается в системный кровоток [11, 63]. I-FABP часто не обнаруживается или присутствует в очень низких концентрациях < 100 пг/мл в плазме здоровых людей. При развитии ишемии тонкого кишечника с последующим разрывом мембраны энтероцитов происходит резкое повышение системной концентрации i-FABP [75]. В клинических исследованиях эндоваскулярных операций на аорте i-FABP показал себя высокоспецифичным маркером повреждения кишечника, его высокие концентрации были ассоциированы с дисфункцией ЖКТ в послеоперационном периоде [75, 193].

Диагностика желудочно-кишечных осложнений в хирургии аорты трудна, а развившиеся осложнения со стороны ЖКТ крайне тяжелы и сопровождаются высокой летальностью. Поиск оптимальной стратегии для защиты и предупреждения абдоминальных катастроф продолжается. Крайне перспективным является поиск потенциальных методик и фармакологических агентов, которые направлены на подавление механизмов реализации ИРП после ИК и ЦА и будут обладать органопротективной эффективностью.

1.3 ОКСИД АЗОТА И ЗАЩИТА ОРГАНОВ ЖКТ

1.3.1 Влияние оксида азота на органы и системы

Молекулу оксид азота открыл в 1774 году английский химик Джозеф Пристли, синтезировав её в результате реакции меди с азотной кислотой.

Биологическую роль оксида азота в 1955 году обнаружил Роберт Фрэнсис Ферчготт, американский биохимик и профессор фармакологии из Государственного университета Нью-Йорка в Бруклине. Во время эксперимента над кроликами он обнаружил, что видимый свет оказывает расслабляющее действие на аорту. Параллельно с работами Ферчготта в СССР в 1965 году профессор, доктор биологических наук А.Ф. Ванин с помощью электронного парамагнитного резонанса обнаружил в биологических объектах неизвестные радикалы, обладающих гипотензивным свойством. В 1985 г. он получил данные, что эти радикалы являются окисью азота [14]. Практически в одно время в 1977 году врач-фармаколог Ф. Мюрад из Медицинской школы Техасского университета в Хьюстоне установил, что нитроглицерин освобождает окись азота, которая расширяет гладкую мускулатуру клеток [104]. Подобные результаты стали получать по всему миру, а 10 декабря 1998 г. трем ученым из США: Р. Ферчготту, Л. Игнарро и Ф. Мюраду, — была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за открытие роли NO как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе [10].

В настоящее время NO изучается как универсальный трансммиттер, который играет важную роль в запуске физиологических и патологических процессов. NO — это эндогенная молекула, которая синтезируется практически во всех клетках, тканях и органах [98]. Молекула NO является высокореактивным свободным радикалом с продолжительностью жизни несколько секунд и высокой способностью к проникновению сквозь биологические мембраны, за счет чего она является универсальным регулятором физиологических и метаболических процессов как в клетке, так и в организме в целом [70, 117]. NO синтезируется тремя изоформами NO-синтаз (NOS): нейрональной (nNOS), индуцируемой (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) [102]. Каждая изоформа обладает спецификой типа

клетки и тканей, к которой она относится [178]. Характерной особенностью NO является его диффузионная способность проникать в межклеточное пространство и в клетки-мишени, что определяет NO как нейротрансмиттер [44]. NO и NOS обнаруживаются в печени, кишечнике, желудке, легких, мочеполовой системе, сосудистой ткани, скелетных мышцах, гладких мышцах [98]. Кроме того, NOS вырабатывает NO во всех клетках головного мозга и активирует процесс выброса нейромедиаторов из нервных окончаний во время синаптической передачи, сам же NO играет роль нейромедиатора [44, 50]. nNOS регулирует рост и дифференцировку клеток центральной нервной системы, участвует в процессах долговременной синаптической потенциации, связанной с образованием памяти [44]. Ингибиторы синтеза NO (нитроаргинин, гемоглобин) защищают нейроны, снижая их гибель на 73% [38]. Нейрональную NOS обнаруживают в нейронах центральной нервной системы и периферических сплетениях вегетативной нервной системы. По эфферентным нитроергическим нервным волокнам NO распространяется в органы дыхательной системы, ЖКТ, мочеполовой системы и в матку [43, 155, 185]. В сердечно-сосудистой системе NO поддерживает вазодилатацию, регулирует системный кровоток и контролирует базальное артериальное давление, участвует в атероматозе [88, 167]. Известно, что NO нормализует функциональное состояние клеточной стенки и микроциркуляцию, регулирует основные патогенетические звенья сердечно-сосудистой патологии, а именно: тромбоцитарный гемостаз, гемокоагуляцию, реологические свойства крови, функциональное состояние эндотелиального и гладкомышечного компонентов сосудистой стенки, стресс-лимитирующие факторы, перекисное окисление липидов (ПОЛ) [99]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было выявлено, что под влиянием NO снижается агрегационная способность эритроцитов, улучшается их деформируемость, за счет чего они способны сохранять свои свойства

эластичности и проникать в мелкие капилляры, улучшая перфузию и оксигенацию ткани [99, 107, 108, 167].

1.3.2 Роль оксида азота в регуляции и защите ЖКТ

Эндогенный NO играет ключевую роль в регуляции различных функций ЖКТ как в норме, так и при патологии. В ЖКТ NO вырабатывается также тремя ферментами NOS. nNOS в ЖКТ способствует регуляции функции гладких мышц и кишечной боли, iNOS участвует в реакциях воспаления слизистой оболочки. eNOS играет особенно важную роль в ЖКТ, регулируя защиту слизистой оболочки от травм и вазодилатации [185].

Также NO участвует в обеспечении моторной функции ЖКТ за счет того, что является нейротрансмиттером, который высвобождается ингибирующими энтеральными нейронами [160]. Исследования таких заболеваний, как болезнь Гиршпрунга, ахалазия кардии, хроническая псевдообструкция кишечника показали связь этих заболеваний со снижением числа внутрикишечных нейронов, вырабатывающих NO [10, 180]. Эндогенный NO регулирует поступление желчи в кишечник, секрецию инсулина, а вырабатываемый NO в гепатоцитах защищает эти клетки от воздействия токсичных веществ, включая этанол и парацетамол [89]. NO замедляет распад глюкозы, ингибируя глицеральдегидфосфатдегидрогеназу, за счет чего происходит замедление обменных процессов и сохранение запасов энергии в печени [27, 66, 190]. Условно все эффекты NO можно разделить на регуляторные, защитные и повреждающие. Нарушение регуляции продукции NO может привести к различным патологическим состояниям, что будет отягощать послеоперационный период пациента [102]

На сегодняшний день доказано и продемонстрировано протективное влияние NO на сердце, легкие, мозг и почки в модели фенотипа ИРП органов

во время ИК, но влияние на ЖКТ остается не до конца раскрытым, что требует дальнейшего изучения [11, 15].

Как известно, ИК является многофакторным триггером в запуске патологических процессов, таких, как ИРП, окислительный стресс, гемолиз.

Усиление свободнорадикальных процессов играет важную роль в патогенезе внутриорганных повреждений при операциях в условиях ИК. Во время операций с ИК и ЦА ткани подвергаются гипоксии и реоксигенации, что приводит к повышенному образованию АФК [202]. Основным источником АФК в клетках является дыхательная цепь митохондрий [5]. Это связано с «утечкой» электронов с I и III митохондриальных ферментных комплексов дыхательной цепи, за счет чего около 2–5% поступающего кислорода переходит в активную форму, при этом часть АФК идет на окислительную модификацию макромолекул. Ишемия-реперфузия приводит к открыванию Ca^{2+} -зависимой неспецифической митохондриальной поры. Открытие пор сопровождается многократным усилением продукции АФК. Выход АФК в цитозоль активирует редокс-чувствительные ферменты, запускает сложный сигнальный ответ и генерирует АФК в соседних митохондриях [21]. Во время экстремальных для организма условий происходит снижение антиоксидантной системы организма (снижение активности супероксиддисмутазы (СОД)), в результате этого снижается клеточная защита от АФК [19]. При повреждении антиоксидантной системы во время ишемии-реперфузии радикалы продолжают образовываться, усугубляя ПОЛ, с последующей гибелью клеток. СОД является самым главным антиоксидантным веществом, его в 2 раза больше, чем NO. СОД предотвращает действия радикалов посредством реакции с супероксид-анионом ($\text{O}_2^{\cdot-}$), но считается, что реакция NO и $\text{O}_2^{\cdot-}$ в 3 раза быстрее. Когда снижается антиоксидантная защита СОД, NO и $\text{O}_2^{\cdot-}$ поддерживают баланс этой защиты, но в случае сдвига баланса в сторону $\text{O}_2^{\cdot-}$ происходит активное

образование радикалов. Для того, чтобы вновь восстановить баланс, необходимо увеличить концентрацию NO за счет экзогенного введения. Предполагается, что это увеличивает активность антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы), замедляет ПОЛ и действует как «скавенджер» (уборщик мусора) кислородных радикалов [143]. Возможно, что также за счет этих реакций митохондрия может находиться в гибернации, не высвобождая АФК, не затрачивая свои энергетические запасы, не активируя апоптоз. Такой эффект наблюдали в исследовании *in vivo* у мышей, выявив, что митохондриальное S-нитрозирование в фазе реперфузии инфаркта миокарда является кардиозащитным. В этом эксперименте обнаружили, что защита осуществляется за счет S-нитрозиования митохондриального комплекса I, который является точкой входа электронов из НАДН в дыхательную цепь. Обратимое S-нитрозирование комплекса I замедляет реактивацию митохондрий в критические первые минуты реперфузии ишемизированной ткани, тем самым снижая продукцию АФК, окислительное повреждение и некроз тканей [47, 165].

Фундаментальные исследования показывают, что сигнальный путь NO играет важную роль в формировании защитного фенотипа за счет реализации феномена прекондиционирования, предотвращения воспаления и эндотелиальной дисфункции, снижения апоптоза и фенотипического репрограммирования [197].

Во время ИК механическое повреждение клеток крови в системе насосов и магистралей АИК и гемолиз приводят к повышению концентрации свободного гемоглобина в плазме, который является поглотителем эндогенного NO, вызывая истощение эндогенной биодоступности NO и окислительный стресс [4, 133, 34]. Это, в свою очередь, приводит к инициации эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции и вазоокклюзионному повреждению органов [150]. E. Rezoagli и соавторы

обнаружили, что длительное ИК (≥ 140 мин) было ассоциировано с более выраженным гемолизом, системной и легочной вазоконстрикцией через 15 мин после ИК [154]. В этом исследовании была выявлена независимая линейная корреляция между изменением потребления NO за счет увеличения уровня свободного гемоглобина и изменением системного и легочного сосудистого сопротивления в течение 4 ч после ИК. Также биодоступность NO во время ИК снижается не только за счет увеличения потребления свободным гемоглобином, но и за счет развития эндотелиальной дисфункции, которая нарушает эндогенную выработку NO [145, 164, 97].

Повышенное потребление NO и сниженный синтез после ИК приводят к снижению кровотока в органах из-за вазоконстрикции, что играет важную роль в повреждении почек и кишечника [184]. Поэтому во время ИК есть необходимость в восполнении NO для нивелирования эффектов ишемии и реперфузии как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах.

В последние годы появился интерес к эффектам preconditionирования и postconditionирования, в ряде исследований были продемонстрированы защитные потенциалы ишемического preconditionирования (ИПК) органов, в частности, ЖКТ. Во время ишемии-реперфузии ИПК ослабляет эффект воспалительной реакции в кишечнике за счет снижения активации связывания ядерного фактора-каппа транскрипции, снижает апоптоз в эпителиальных клетках кишечника за счет усиления экспрессии антиапоптотических белков, а также в экспериментах на крысах было продемонстрировано снижение окислительного стресса [42, 48, 83, 204]. В экспериментальной модели на крысах также было продемонстрировано сохранение функции энтеральных нервов и сохранение моторной функции кишечника, что представляет собой еще один защитный эффект ИПК [175].

Преко́ндициони́рование или постко́ндициони́рование экзогенными донорами NO, натрийуретическими факторами, ингибиторами фосфодиэстеразы и препаратами, стимулирующими эндогенный NO, успешно доказали гепато- и кардиопротективные свойства за счет активации как цитозольных, так и митохондриальных механизмов [49, 86, 165, 172]. Считается, что NO играет ключевую иницирующую роль в защите, связанной с ИПК. В исследованиях на крысах G. Hotter и соавторы показали немедленное повышение уровней нитрита и нитрата в ткани кишечника после ИПК [84]. Подобное исследование проводили Sándor Varga и соавторы в ишемически-реперфузионной модели у собак, где выявили, что NO, вырабатываемый кишечной nNOS, играет ключевую роль в защите тканей, связанной с ИПК, путем ингибирования острой воспалительной реакции ишемии-реперфузии [183]. Также в ряде экспериментальных исследований на крысах, кошках и собаках было показано, что не только эндогенная продукция NO NO-синтазами, но и NO-высвобождающие соединения или доноры NO (например, SIN-1, нитропруссид натрия, CAS 754 и FK409) играют регуляторную роль в моторике кишечника после реперфузии и сохраняют барьерную функцию слизистой оболочки при ИПК [62, 41, 92, 93, 148, 183].

Ещё один интересный эффект ИПК в кишечнике, опосредованный nNOS, был продемонстрирован в экспериментальном исследовании на собаках. Отмечено более быстрое восстановление внутрислизистого pH, моторики кишечника и снижение местной воспалительной реакции, включая накопление лейкоцитов и дегрануляцию тучных клеток, что сохранило целостность слизистой оболочки [183].

J.D. Lang и соавторы в своем исследовании применили ингаляцию NO в концентрации 80 ppm пациентам, перенесшим ортотопическую трансплантацию печени. В ходе исследования было выявлено, что NO в

концентрации 80 ppm подавляет ИРП печени после трансплантации, при этом не оказывая значительного влияния на изменения воспалительных маркеров в ткани печени; NO через 1 ч после реперфузии значительно снизил апоптоз гепатоцитов [105]. В ходе этого исследования было выявлено, что ингаляция NO 80 ppm снижает длительность пребывания больных в стационаре и ускоряет нормализацию сывороточных трансаминаз и времени коагуляции после трансплантации печени [105]. Также авторы предположили, что время экспозиции доставки NO может играть ключевую роль в отношении различных патогенетических стадий ИРП [166]. В животной модели ИРП печени экзогенный NO способствовал улучшению кровотока в печеночной ткани после реперфузии, снижал накопление нейтрофилов и предотвращал избыточную продукцию iNOS в ткани печени [168].

Защита слизистой оболочки желудка и кишечника осуществляется посредством регуляции секреции и функции гладких мышц, а также путем воздействия на её кровоснабжение [103, 185]. W. K. MacNaughton и соавторы в 1989 г. опубликовали первые доказательства, что NO может значительно повысить устойчивость слизистой оболочки ЖКТ к травмам [118]. В эксперименте ткань повреждали 70% этанолом, а для снижения местного повреждения слизистой оболочки использовали 0,01% раствор NO, который снижал тяжесть повреждения. Защитный эффект был временным, это было связано с коротким периодом полураспада NO, но 5-минутной задержки между введением NO и введением этанола было достаточно, чтобы защитный эффект был утрачен. Тогда стали исследовать другие препараты с более длительным эффектом. В результате было выявлено, что доноры NO, такие, как нитропруссид натрия и тринитрат глицерина, вызывают более длительную защиту желудка от повреждения, вызванного пероральным приемом этанола [118, 186].

В последующие годы другие исследования подтвердили роль NO в защите слизистой оболочки желудка посредством влияния на секрецию слизи и бикарбоната, реактивную гиперемия и образование «слизистой крышки» над участками повреждения эпителия, что способствует быстрой реэпителизации после травмы [186]. Слизь, секретлируемая эпителиальными клетками ЖКТ и бокаловидными клетками, действует как смазка, уменьшая физическое и химическое воздействие на слизистую, уменьшает повреждение эпителия кислотой и желчью, а также обеспечивает бактериальный барьер слизистой оболочки [62, 119].

Поддержание перфузии тканей ЖКТ имеет решающее значение для целостности тканей, особенно в желудке и двенадцатиперстной кишке. NO участвует в расширении кровеносных сосудов путем стимуляции растворимой гуанилатциклазы, что приводит к увеличению циклического гуанозинмонофосфата с последующим расслаблением гладких мышц сосудов, что играет ключевую роль в регуляции кровотока спланхической системы [53, 110, 205]. ЖКТ, в частности, дистальные участки двенадцатиперстной кишки, находятся в состоянии хронического слабовыраженного воспаления за счет постоянной трансэпителиальной миграции люминальных бактерий и их продуктов в слизистую оболочку. Бактерии высвобождают хемотаксины, которые стимулируют лейкоциты к экстравазации из кровеносных сосудов слизистой оболочки, что приводит к повреждению кровеносных сосудов и окружающих тканей. NO участвует в регуляции адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию и в поддержании притока крови к тканям [103]. J.L. Wallace и соавторы выявили, что ингибирование синтеза NO приводит к увеличению адгезии лейкоцитов к эндотелию поврежденной слизистой оболочки, но при введении доноров NO адгезия лейкоцитов к эндотелию сосудов подавлялась [186]. Подобные исследования влияния NO на слизистую ЖКТ привели к выводу о том, что

доноры NO ускоряют процесс заживления язвенных и эрозивных повреждений за счет усиления миграции и пролиферации эпителиальных клеток, а также усиления отложения коллагена фибробластами [162]. NO, обладая антиагрегантным эффектом посредством ингибирования агрегации и адгезии тромбоцитов, улучшает реологию крови во время гипоперфузии дистальных органов и снижает риск тромбообразования в мезентеральных сосудах в послеоперационном периоде [1, 3, 110].

Другим механизмом заживление язв с помощью NO является поддержание кровотока за счет ангиогенеза по краю раны, что способствует лучшей пролиферации и дифференциации эпителиальных клеток по краю язвы с последующим их быстрым заживлением [82, 137, 185]. В экспериментальном исследовании на крысах I.R. Hutcheson и соавторы определили роль эндогенного NO в поддержании целостности сосудов кишечника после острого воздействия ЛПС E. Coli. В своем эксперименте они использовали внутривенное введение NG-монометил-L-аргинина, селективного ингибитора синтеза NO, что усилило макроскопическое и гистологическое повреждение кишечника, привело к увеличению проницаемости сосудов и утечки [125I]-меченого человеческого сывороточного альбумина через 15 мин после введения ЛПС E. Coli [85]. При этом полученные отрицательные эффекты были отменены внутривенным введением L-аргинина, предшественника синтеза NO, а также это повысило среднее системное артериальное давление [85]. Влияние на микрососудистое русло NO так же было исследовано A. Benzing и соавторами. Они сообщали, что у пациентов с острым повреждением легких со сниженным легочным капиллярным давлением было выявлено снижение трансвакулярного потока альбумина, что свидетельствовало о сосудистой утечке [32].

Подобные эффекты NO привели к попыткам создания препарата для заживления язв, спровоцированных приемом нестероидных противовоспалительных средств [185].

Резюме

Согласно проанализированным литературным данным методик по защите органов ЖКТ на сегодняшний день не существует. Учитывая физиологическую роль этой молекулы в регуляции ЖКТ и нарушение функций органов и систем при её дефиците, доставка и достижение целевой концентрации NO способны оказать протективное влияние. Также данная методика легко реализуема в повседневной клинической практике. Аппарат для доставки NO обладает приемлемой стоимостью, а побочные эффекты его применения известны, прогнозируемы, обратимы и относительно редки. Количество экспериментальных и клинических исследований влияния NO и доноров NO на органы ЖКТ немногочисленны, особенно в кардиохирургической популяции, а защита органов ЖКТ крайне важна для снижения риска органной дисфункции. Поэтому предлагаемая методика периоперационной органопротекции является перспективной мерой защиты органов ЖКТ у кардиохирургических пациентов, которым проводится операция в условиях ИК и ЦА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа представляет результаты одноцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования применения оксида азота в концентрации 80 ppm для защиты кишечника в кардиохирургии. Работа выполнена в отделении анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ) и состоит из 2 частей: экспериментальной и клинической.

2.1 ЭСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

2.1.1 Рандомизация

Рандомизация осуществлялась методом запечатанных непрозрачных «конвертов». Количество конвертов было равным расчетному размеру выборки $n = 24$. Подготовку, нумерацию и вскрытие конвертов в день эксперимента осуществлял научный сотрудник, не участвовавший в исследовании. В каждом конверте находилась одна зашифрованная позиция: «ИК», «ИК+NO», «ИК+ЦА», «ИК+ЦА+NO». Утром до начала эксперимента вскрывался один конверт, содержимое этого конверта не разглашалось. В результате животные были распределены по группам, одним осуществляли доставку NO в условиях ИК или ИК+ЦА, другим выполняли стандартный протокол ИК или ИК+ЦА в соотношении 1:1:1:1 (Рисунок 1).

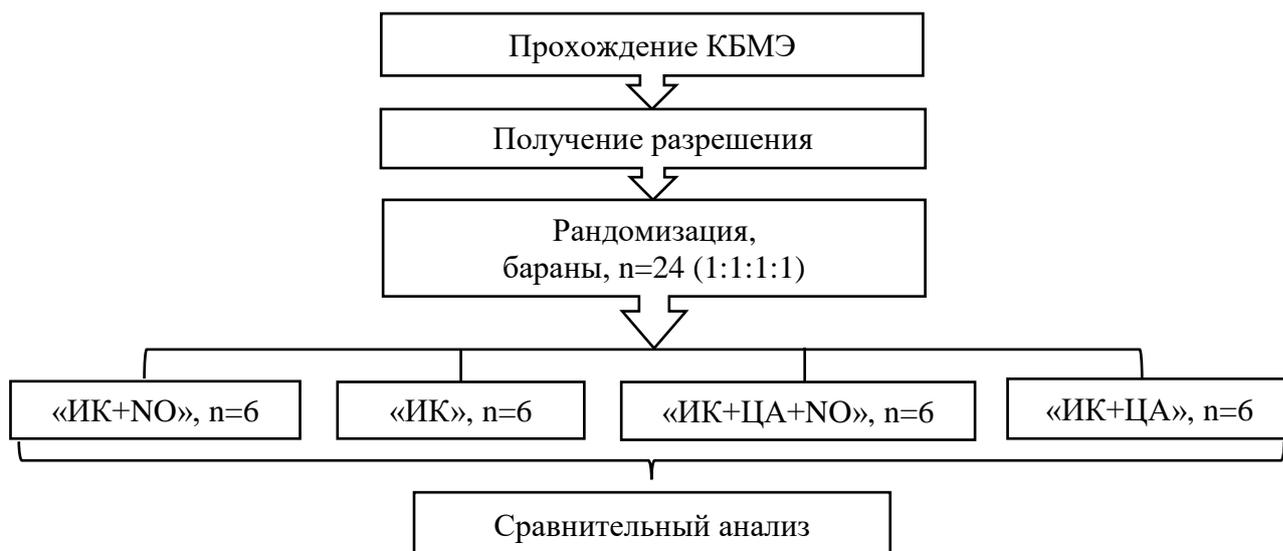


Рисунок 1 — Графическая схема процесса исследования

2.1.2 Характеристика лабораторных животных

Объектом исследования были бараны Алтайской породы массой 30–34 кг, $n = 24$. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 6 баранов: «ИК» и «ИК+NO», «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO». В группах с NO («ИК+NO» и «ИК+ЦА+NO») доставку осуществляли в контур аппарата ИВЛ и в контур экстракорпоральной циркуляции в концентрации 80 ppm. В группах без доставки NO («ИК» и «ИК+ЦА») осуществляли стандартную методику проведения ИВЛ, ИК и ЦА по протоколу, регламентированному текущими клиническими рекомендациями. Животных содержали в условиях конвенционального вивария.

Все выполняемые процедуры осуществляли в испытательной лаборатории согласно нормам приказа Минздрава №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» от 1 апреля 2016 г., Принципам надлежащей лабораторной практики ГОСТ 33044–2014 и руководству Janet C. Garber «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition

National Research Council», 2011. Все болезненные процедуры и выведение животных из эксперимента осуществляли во время хирургической стадии наркоза, исследование было выполнено в соответствии с международными стандартами гуманного обращения с животными и директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных. Эксперимент проводили после одобрения локального этического комитета по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 232 от 26 октября 2022 года).

2.1.3 Методика анестезии, искусственного кровообращения и циркуляторного ареста

Эксперимент во всех группах начинали с масочной анестезии севофлураном [22]. По достижении целевого уровня анестезии укладывали животное в положение на левый бок и фиксировали мягкими вязками. После этого осуществляли бритье и обработку операционного поля. Далее в асептических условиях выполняли катетеризацию большой подкожной вены задней конечности катетером 18 G для инфузионной терапии и индукции анестезии. Инфузионную терапию осуществляли раствором натрия хлорида 0,9%. Премедикация включала в себя атропина сульфат 0,5 мг и хлоропирамин 20 мг. Перед вводной анестезией налаживали стандартный мониторинг: пульсоксиметрию, ЭКГ (электроды располагались в надрезах кожи на передней-боковой поверхности тела). Далее выполняли вводную анестезию дробным введением пропофола 1% до появления признаков анестезии, после чего на фоне спонтанного дыхания выполняли прямую ларингоскопию с последующей оротрахеальной интубацией эндотрахеальной трубкой № 6,5 с проводником. После оценки адекватности расположения эндотрахеальной трубки в трахее и эффективной вентиляции (визуально —

наличие симметричных двусторонних экскурсий грудной клетки, аускультативно — наличие дыхательных шумов с двух сторон) трубку фиксировали и начинали ИВЛ с помощью аппарата Puritan Bennett 760 (США) с использованием модифицированного дыхательного контура в режиме Controlled Mandatory Ventilation (CMV) с управлением по объему: дыхательный объем 8 мл/кг и частота дыхательных движений 20 в минуту, фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) 0,5, положительное конечно-экспираторное давление 5 см H_2O (Рисунок 2).



Рисунок 2 — Проведение анестезии и искусственного кровообращения у лабораторного животного

На протяжении всего эксперимента с целью поддержания анестезии выполняли инфузию пропофола 5 мг/кг/ч, с целью блокады нервно-мышечного проведения использовали пипекурония бромид 0,1 мг/кг. Далее налаживали расширенный мониторинг: ЭКГ, инвазивное измерение артериального давления (АД), капнография, пульсоксиметрия и термометрия с помощью мониторинговой системы Nihon Kohden Life Scope I BSM – 2301

К (Nihon Kohden, Япония) с установлением термодатчика в пищевод, а в группах с ЦА дополнительно устанавливали термодатчик в прямую кишку. Контролировали диурез [22].

С целью инвазивного измерения АД и забора образцов крови для лабораторного анализа газового состава крови хирургическим путем выделяли и катетеризировали общую сонную артерию катетером 20 G [22]. Газовый состав крови, а также уровень метгемоглобина (MetHb) определяли с помощью аппарата STAT PROFILE Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США). Для инфузионной терапии, инотропной и вазопрессорной поддержки канюлировали внутреннюю яремную вену двухпросветным катетером 7 F. После катетеризации сосудов осуществляли правостороннюю торакотомию по 4 межреберью. ИК осуществляли с помощью аппарата искусственного кровообращения Maquet HL 20 (Maquet, Германия). Подключение аппарата искусственного кровообращения выполняли по схеме «аорта — верхняя полая вена — нижняя полая вена» [22]. Перфузионный индекс составил 2,5 л/мин/м². Среднее АД во время ИК поддерживали на уровне 50–80 мм рт. ст. В группах без ЦА ИК проводили в условиях нормотермии (36–36,6 °С). Двум группам с ЦА по достижении эзофагеальной температуры 30 °С выполняли окклюзию грудной аорты с сохранением перфузии верхней части тела и снижением перфузионной скорости до 8 мл/кг в течение 15 мин. После истечения 15 мин снимали зажим с грудной аорты, осуществляли реперфузию и согревание до 36,6 °С. Общее время ИК в 4 группах составило 90 мин. Для обеспечения гипокоагуляции во время ИК использовали гепарин в дозе 300 ЕД/кг внутривенно с поддержанием уровня времени активированного свертывания > 480 с.

2.1.4 Методика доставки оксида азота

Для доставки NO был использован аппарат установки плазмохимического синтеза оксида азота АИТ-NO-01 («Тианокс») производства РФЯЦ-ВНИИЭФ (предприятие Госкорпорации «Росатом»), Россия. С целью контроля и безопасности во время эксперимента непрерывно осуществлялся мониторинг концентрации NO/NO₂, а также уровня MetHb в крови. Максимальная допустимая концентрация NO₂ считалась 3 ppm. В случае, если концентрация была от 3 ppm и больше, то доставка NO прекращалась.

В группах экспериментальных животных «ИК+NO» и «ИК+ЦА+NO» доставку ингаляционного NO начинали сразу после интубации трахеи через модифицированный контур аппарата ИВЛ. После начала ИК доставку NO продолжали через модифицированный контур экстракорпоральной циркуляции в течение 90 мин. Особенностью в группе «ИК+ЦА+NO» было прекращение доставки NO на период выполнения ЦА (на протяжении 15 мин). После завершения ЦА доставку NO возобновляли в контур экстракорпоральной циркуляции в концентрации 80 ppm до достижения нормотермии (продолжительность ИК+ЦА 90 мин). После отлучения от ИК продолжали доставку через контур аппарата ИВЛ в концентрации 80 ppm в течение 1 ч. Схема доставки NO в контур аппарата ИВЛ и в контур ИК представлена на Рисунках 3 и 4.

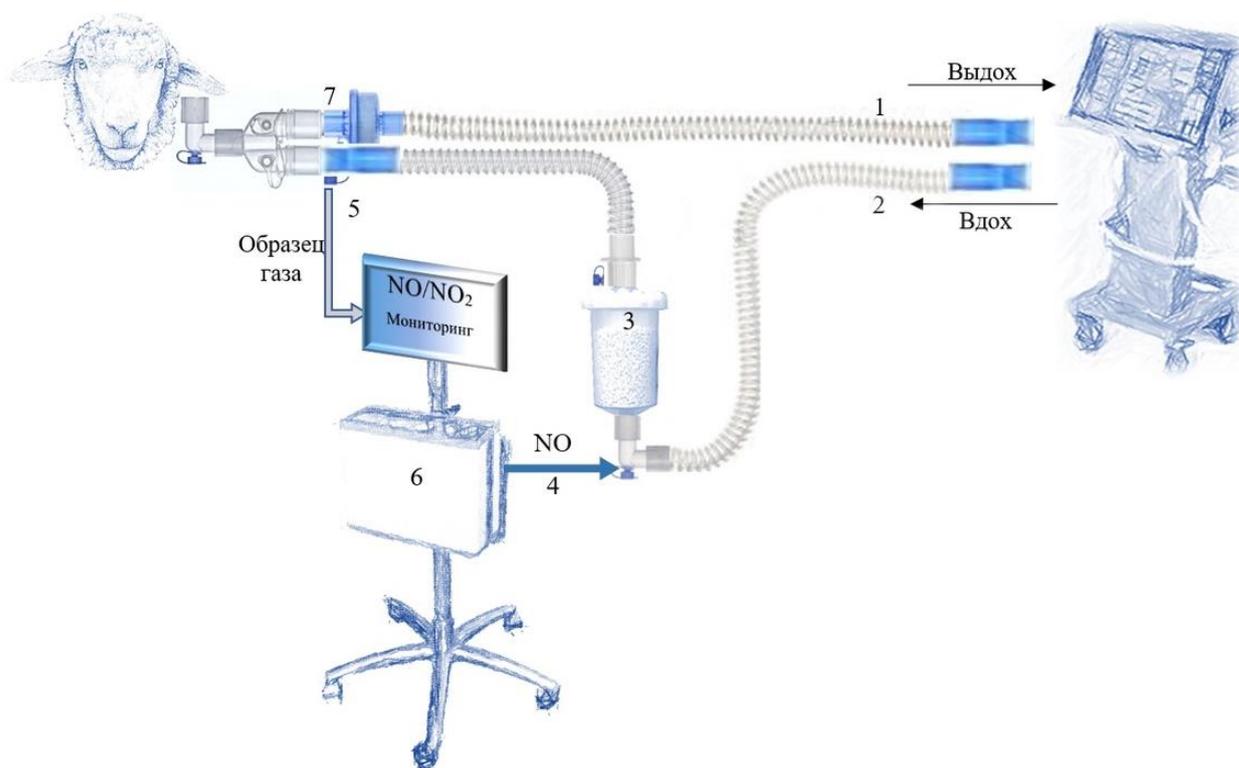


Рисунок 3 — Схема доставки NO в контур аппарата ИВЛ

1 — контур выдоха; 2 — контур вдоха; 3 — абсорбер; 4 — линия доставки NO в контур вдоха; 5 — линия забора образца газа; 6 — экспериментальный образец установки плазмохимического синтеза оксида азота; 7— гидрофобный вирусо-бактериальный фильтр.

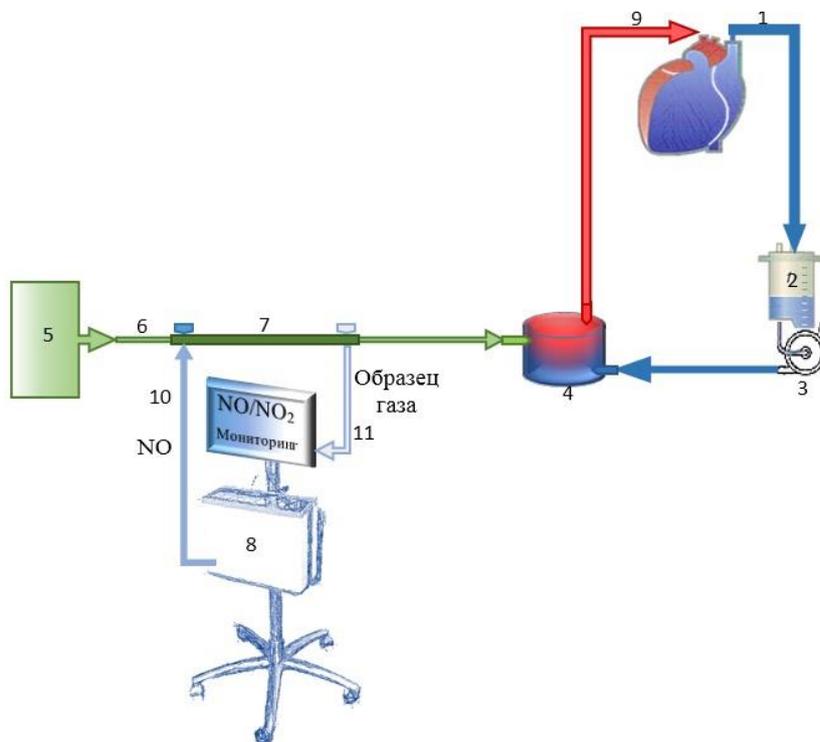


Рисунок 4 — Модифицированный контур доставки NO в оксигенатор аппарата ИК

1 — венозная магистраль; 2 — кардиотомный резервуар; 3 — роликовый насос; 4 — оксигенатор; 5 — смеситель газов; 6 — линия продувочного газа; 7 — встроенные в линию 2 переходника $\frac{1}{4}$ с разъемом Люэра; 8 — экспериментальный образец установки плазмохимического синтеза оксида азота; 9 — артериальная магистраль; 10 — линия доставки NO; 11 — линия забора образца газа.

2.1.5 Методы исследования

Конечные точки экспериментального исследования: темп дефекации (г/ч), маркер ишемии кишечника i-FABP, коэффициенты микровязкости и полярности мембран эритроцитов в области липид-липидных и белок-липидных контактов, морфологические и морфометрические данные биоптата тонкой кишки, тканевая концентрация АТФ и лактата в биоптате тонкой кишки.

Методика определения темпа дефекации

Темп дефекации (г/ч) определяли путем взвешивания отделяемых каловых масс ежечасно.

Методика определения концентрации маркера i-FABP

Для оценки выраженности ишемии кишечника определяли концентрацию маркера i-FABP в цельной крови, для этого во время эксперимента выполняли забор крови на этапах исследования до ИК и после ИК. Цельную кровь собирали в вакуумные пробирки с активатором свертывания крови («Acti-Fine», Гранат Био Тех, Россия). После получения проб образцы центрифугировали в течение 10 мин при 3500 об/мин, полученную сыворотку крови разливали по эппендорфам и хранили в морозильной камере до дальнейшего анализа. После получения всех проб в соответствии с инструкциями производителя проводили коммерчески доступный твердофазный иммуноферментный анализ для обнаружения i-FABP (Hycult Biotech, Uden, Нидерланды).

Методика определения коэффициента микровязкости и полярности мембран эритроцитов

Для определения коэффициентов микровязкости и полярности мембран эритроцитов производили забор венозной крови на этапах до ИК и после ИК.

Кровь набирали в вакутейнеры, содержащие напыленный на стенки гепарин лития (17 МЕ/мл). Образцы крови центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. После удаления плазмы эритроцитарный осадок 3 раза отмывали охлажденным физиологическим раствором, каждый раз эритроциты осаждали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Мембраны эритроцитов получали путем гипоосмотического гемолиза [18]. Количество общего белка в суспензии теней эритроцитов определяли микро-Лоури

методом в модификации S.T. Ohnishi с использованием реактивов фирмы Sigma [132]. Для определения спектральных характеристик образец мембран эритроцитов разводили в 10 мМ трис-НСl буфере (рН=7,4) до конечной концентрации белка 0,3 мг/мл.

Определяли спектральные характеристики взаимодействия мембран с флуоресцентным зондом пирен (Sigma) на спектрофлуориметре “Cary Eclipse” (Varian, США). К 2 мл суспензии мембран эритроцитов добавляли 20 мкл 10 мкМ спиртового раствора зонда пирен. Микровязкостные свойства мембран в области аннулярных и общих липидов оценивали по степени эксимеризации пирена, вычисляя отношение интенсивности флуоресценции эксимеров и мономеров (J470/J370) при длине волны возбуждающего света ($\lambda_{в}$) соответственно 285 и 340 нм. Полярность анализировали по отношению амплитуд вибрационных пиков эксимеров и мономеров (J390/J370) при длинах волн возбуждающего света $\lambda_{в}=285$ и $\lambda_{в}=340$ нм.

Методика проведения морфологического и морфометрического исследования ткани тонкой кишки

Через 1 ч после отлучения от ИК осуществляли забор ткани тонкой кишки для последующего морфологического и морфометрического исследования, после чего на фоне хирургической стадии наркоза животные были выведены из эксперимента. Для равномерной фиксации фрагмент тонкой кишки иссекали плоской формы размером 1–2 см на 3–5 мм. После забора биоптата его помещали в емкость с фиксатором — 10% нейтральным формалином. Гистосрезы готовили на ротационном автоматическом микротоме (HM 355S Thermo Scientific, США) толщиной 5–7 мкм. Депарафинированные гистологические срезы органов для оценки морфологической картины окрашивали по общепринятой методике гематоксилин-эозином. Микропрепараты исследовали с помощью светового

микроскопа Axioscope 40 (Zeiss, Германия). С помощью программы ImageJ 1.52 подсчитывали комплекс морфометрических показателей: высоту ворсинок тонкого кишечника, высоту энтероцитов ворсинок, а также количество интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) на 100 эпителиальных клеток в ворсинке.

Определение содержания АТФ в биоптатах кишечника

После забора биоптата ткани кишечника его замораживали в жидком азоте. Полученные образцы гомогенизировали в жидком азоте, после чего центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин при температуре 2 °С. Далее получали надосадочную жидкость, которую отбирали, нейтрализовали и доводили объем образца до 2 мл. Определение АТФ осуществляли с использованием биолюминесцентного набора «АТР Bioluminescent Assay Kit» на хемилюминометре Lucy-2.

Определение содержания тканевой концентрации лактата в биоптатах ткани кишечника

Через 1 ч после ИК производили забор биоптатов ткани тонкого кишечника с последующей заморозкой в жидком азоте. Полученные образцы гомогенизировали в жидком азоте и центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин при температуре 2 °С, полученную надосадочную жидкость отбирали, нейтрализовали и доводили объем образца до 2 мл. Определение лактата проводили иммуноферментным методом с использованием набора «L-Lactate Assay Kit» на многофункциональном микропланшетном ридере Infinite 200. Принцип данного анализа основан на окислении лактата, который катализируется лактатдегидрогеназой, в результате образовавшийся НАДН восстанавливается реагентом формазаном. Интенсивность окраски продукта пропорциональна концентрации лактата в образце.

2.2 КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

2.2.1 Общая характеристика обследованных больных

В исследование было включено 62 пациента с аневризмой восходящего отдела и дуги аорты, которым была проведена плановая операция на дуге аорты в условиях ИК и ЦА за период 2022–2024 гг.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 232 от 26 октября 2022 года).

Критерии включения: плановая операция на восходящем отделе и дуге аорты, добровольное информированное согласие пациента в письменной форме.

Критерии невключения в исследование: онкологические заболевания со стороны ЖКТ из анамнеза, резекции кишки и/или ушивание язв по поводу перфорации язв, атеросклероз мезентеральных сосудов и чревного ствола по данным МСКТ более 50%, критическое состояние до оперативного вмешательства, диссекция аорты, метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная), геморрагический диатез, внутричерепное кровоизлияние, тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV).

Критерии исключения: периоперационные массивные кровотечения и гемотрансфузии, анафилактический шок, продленное ИК и потребность в ЭКМО в периоперационном периоде [23].

Рандомизацию осуществляли методом закрытых конвертов. Все больные были разделены на 2 равные группы по 31 пациенту. В группе NO осуществляли периоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm. В контрольной группе осуществляли унифицированную методику проведения анестезии, операции с ИК и ЦА без доставки NO (Рисунок 5).



Рисунок 5 — Блок-схема процесса исследования

Данные по клинико-демографическим показателям пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 — Клинико-демографические показатели

| Показатели | | Группа NO, n=31 | Контрольная группа, n=31 | р |
|---|----------------|--------------------|-----------------------------|-------|
| 1 | | 2 | 3 | 4 |
| Возраст, лет, Me [Q1; Q3] | | 62 [54; 67] | 66 [57; 70] | 0,215 |
| Пол | Мужчины, n (%) | 19 (61,3) | 23 (74,2) | 0,416 |
| | Женщины, n (%) | 12 (38,7) | 8 (25,8) | |
| Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD | | 28,91 ± 4,93 | 28,99 ± 5,08 | 0,949 |
| Курение, n (%) | | 10 (32,3) | 15 (48,4) | 0,300 |
| ФВ ЛЖ, %, Me [Q1; Q3] | | 63 [59; 67] | 64 [61; 68] | 0,379 |
| СД 2 типа, n (%) | | 5 (16,1) | 1 (3,2) | 0,195 |
| НРС, n (%) | | 11 (35,5) | 11 (35,5) | 1 |

Продолжение таблицы 1.

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---------------|--------------|-------|
| СН ФК I, n (%) | 5 (16,1) | 6 (19,4) | 0,611 |
| СН ФК II, n (%) | 8 (25,8) | 8 (25,8) | |
| СН ФК III, n (%) | 0(0,0) | 2 (6,5) | |
| ГБ, n (%) | 24 (77,4) | 27 (87,1) | 0,508 |
| ХБП С1, n (%) | 9 (29) | 9 (29) | 0,624 |
| ХБП С2, n (%) | 18 (58,1) | 15 (48,4) | |
| ХБП С3а, n (%) | 4 (12,9) | 7 (22,6) | |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² , М±SD | 78,94 ± 15,52 | 75,08 ± 17,7 | 0,365 |
| Заболевания ЖКТ, n (%) | 18 (58,1) | 19 (61,3) | 1 |
| Эрозии и язвы ЖКТ (были), n (%) | 9 (29) | 6 (19,4) | 0,554 |
| Лечение гастрита из анамнеза, n (%) | 15 (48,4) | 16 (51,6) | 1 |
| Удаление полипов и дивертикулов, n (%) | 1 (3,2) | 5 (16,1) | 0,195 |
| ЖКБ и холециститы из анамнеза, n (%) | 4 (12,9) | 5 (16,1) | 1 |
| Операции ЖКТ, n (%) | 8 (25,8) | 11 (35,5) | 0,582 |
| ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СД — Сахарный диабет; НРС — нарушения ритма сердца; СН ФК — стенокардия напряжения, функциональный класс; ГБ — гипертоническая болезнь; ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЖКБ — желчекаменная болезнь. | | | |

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам, хирургическому риску и по наличию сопутствующих заболеваний.

2.2.2 Характеристика интраоперационного периода

Всем пациентам до оперативного вмешательства в плановом порядке выполняли комплекс диагностических процедур, которые включали в себя клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Подготовку пациентов к оперативному вмешательству выполняли согласно принятому в клинике протоколу.

Все пациенты в плановом порядке перед операцией получали премедикацию наркотическими анальгетиками, бензодиазепинами и антигистаминными препаратами. Для индукции анестезии использовали фентанил (3,0–5,0 мкг/кг) и пропофол (1,5 мг/кг) [23]. Для нервно-мышечной блокады использовали рокурония бромида (1 мг/кг). Анестезию поддерживали ингаляцией севофлурана 2–3 об.% и инфузией фентанила (3,0–5,0 мкг/кг/ч). ИВЛ проводили аппаратом Drager Primus (Draeger AG, Германия) по полузакрытому контуру в режиме Controlled Mandatory Ventilation с управлением по объему с $FiO_2=0,3$ и выше в зависимости от клинической ситуации [23]. С целью измерения центрального венозного давления и проведения инфузионно-трансфузионной терапии выполняли катетеризацию центральной вены. С целью мониторингования АД и забора артериальной крови для газового анализа катетеризировали лучевые артерии справа и слева. Для поддержания анестезии во время ИК выполняли инфузию пропофола через дозатор в дозе 4 мг/кг/ч, а также инфузию фентанила (3–5 мкг/кг/ч) [23].

Расширенный интраоперационный мониторинг включал: непрерывный анализ ЭКГ, капнометрию, капнографию, церебральную оксиметрию, инвазивное измерение АД, пульсоксиметрию, измерение диуреза, термометрию с установлением термодатчика в ротоглотку и в прямую кишку. Для оценки адекватности проведения операции, анестезии и ИК осуществляли мониторинг показателей кислотно-основного статуса, газового состава крови, гематокрита, концентрации электролитов, гемоглобина, лактата, глюкозы, которые определяли с помощью аппарата STAT PROFILE Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США).

ИК проводили аппаратом фирмы Stockert (Stockert Inc, Германия) в неппульсирующем режиме. Перфузионный индекс составил 2,5 л/мин/м². Для обеспечения гипокоагуляции до ИК вводили гепарин в дозе 300 ЕД/кг с

поддержанием времени активированного свертывания > 480 с. Артериальную магистраль контура ИК подключали следующим образом: после выделения брахиоцефального ствола (БЦС) до его бифуркации осуществляли его боковое отжатие, далее вскрывали просвет артерии и формировали анастомоз между линейным сосудистым протезом (диаметром 8–10 мм) и БЦС по типу «конец в бок», к которому подсоединяли протез с артериальной магистралью АИК [8]. Венозную канюлю устанавливали в правое предсердие. После подключения ИК по схеме «правое предсердие — БЦС» начинали охлаждение тела пациента до температуры 30 °С и накладывали зажим на аорту [8]. По достижении целевой температуры тела начинали ЦА с унилатеральной антеградной перфузией головного мозга 8-10 мл/кг/мин [8]. После завершения протезирования аорты зажим вновь накладывали на протез восходящей аорты и возобновляли ИК до согревания. По достижении нормотермии снимали зажим с аорты и останавливали АИК. Среднее АД во время ИК было 50–80 мм рт. ст., содержание в крови гемоглобина не менее 80 г/л. После окончания ИК выполняли инактивацию гепарина протамином из расчета 1:1.

В периоперационном периоде в качестве вазопрессорной и инотропной терапии применяли норэпинефрин и допамин.

По завершении оперативного вмешательства пациентов транспортировали в отделение реанимации, где продолжали ИВЛ на аппаратах Maquet Servo-s (Maquet, Германия). Больные находились в ОРИТ до момента стабилизации состояния и достижения удовлетворительных витальных функций, после чего пациенты переводились в профильные отделения.

Данные о характеристиках интраоперационного периода представлены в Таблице 2.

Таблица 2 — Характеристика интраоперационного периода

| Показатели | Группа NO, n=31 | Контрольная группа, n=31 | p |
|--|-----------------|--------------------------|-------|
| Длительность ИК, мин, Me [Q1; Q3] | 143 [110; 182] | 147 [130; 190] | 0,218 |
| Время пережатия аорты, мин, M±SD | 112,53 ± 41,48 | 123 ± 40,06 | 0,333 |
| Длительность ЦА, мин, Me [Q1; Q3] | 19 [16; 21] | 19 [17; 22] | 0,607 |
| Длительность операции, мин, Me [Q1; Q3] | 340 [280; 390] | 360 [320; 410] | 0,105 |
| Ср. АД до ИК, мм рт.ст., M±SD | 76,26 ± 9,75 | 72,23 ± 6,71 | 0,063 |
| Ср. АД во время ИК, мм рт.ст., M±SD | 56,29 ± 6,89 | 53,35 ± 5,23 | 0,064 |
| Cell Saver, n (%) | 5 (16,1) | 7 (22,6) | 0,749 |
| ИК — искусственное кровообращение; ЦА — циркуляторный арест; Ср. АД — среднее артериальное давление; Cell Saver — аппарат для аутоотрансфузии крови. | | | |

Все характеристики интраоперационного периода были в референсных значениях и не отличались между группами на разных этапах.

2.2.3 Методика доставки оксида азота

В основной группе осуществляли периоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm сразу после интубации трахеи, далее после начала ИК в контур экстракорпоральной циркуляции до инициации ЦА. На период ЦА доставка NO прекращалась. После завершения ЦА возобновляли доставку NO в контур ИК. После отлучения от ИК доставку NO продолжали в контур наркозно-дыхательного аппарата в концентрации 80 ppm и далее в течение 6 ч после операции в контур аппарата ИВЛ. Если пациент был экстубирован раньше, чем через 6 ч, то подачу NO прекращали. Доставку и мониторинг NO/NO₂ осуществляли с помощью образца установки плазмохимического

синтеза NO АИТ-NO-01 (“Tianox”, РФЯЦ-ВНИИЭФ, предприятие Госкорпорации "Росатом", Саров, Россия).

В контрольной группе на всех этапах операции подавалась кислородно-воздушная смесь, не содержащая NO.

2.2.4 Методы исследования

Первичная конечная точка: концентрация i-FABP (пг/мл). Вторичные конечные точки: частота кишечной недостаточности, время восстановления стула (сут), концентрация креатинина (мкмоль/л), АЛТ (ед/л), АСТ (ед/л), общего билирубина (мкмоль/л), альбумина (г/л), частота послеоперационных осложнений, шкала SOFA для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в ОРИТ, длительность пребывания в ОРИТ и стационаре (сут).

Ишемию кишечника оценивали на основании уровня концентрации маркера i-FABP на этапах: исходно, 20 мин после ИК, 4 ч после операции, 1 сут после операции. Цельную кровь собирали в вакуумные пробирки с активатором свертывания крови («Acti-Fine», Гранат Био Тех, Россия). После получения проб со всех этапов все образцы центрифугировали в течение 10 мин при 3500 об/мин, полученную сыворотку крови разливали по эппендорфам и хранили в морозильной камере до дальнейшего анализа. После получения всех проб в соответствии с инструкциями производителя проводили коммерчески доступный твердофазный иммуноферментный анализ для обнаружения i-FABP в сыворотке крови (Hycult Biotech, Uden, Нидерланды) [23].

В послеоперационном периоде всем пациентам ежедневно клинически, инструментально и лабораторными методами оценивали функцию ЖКТ. Нарушения со стороны органов ЖКТ оценивали на основании

биохимических показателей креатинина, АЛТ, АСТ, общего билирубина, альбумина, взятых до операции и на 1 сут после операции. Цельную кровь собирали в вакуумные пробирки с активатором свертывания крови («Acti-Fine», Гранат Био Тех, Россия). Количественное определение *in vitro* креатинина, АЛТ, АСТ, общего билирубина, альбумина в сыворотке крови определяли с использованием автоматического анализатора Konelab/Indiko (Thermo Scientific, Финляндия).

Кишечную недостаточность диагностировали в соответствии с рекомендациями Европейского общества по проблемам с брюшной полостью (ESICM), а также классификации клинических конечных точек, сформированной Международной исследовательской группой по хирургии дуги аорты [152, 196]. Кишечную недостаточность делили на 4 степени тяжести согласно клиническим рекомендациям.

1 степень кишечной недостаточности: снижение моторики кишечника, тошнота/рвота, вздутие, боли в животе < 48 ч, без применения прокинетики.

2 степень кишечной недостаточности: отсутствие перистальтики, парез кишечника, вздутие, напряженность живота, боль, ВБГ 1 ст., диарея, задержка стула 48–72 ч, потребность в прокинетики, стимуляции стула.

3 степень кишечной недостаточности: парез кишечника > 72 ч, кишечная непроходимость, отсутствие стула, напряженный живот, потребность в энтеральном питании, неусвояемость пищи, сброс по зонду, кровь в стуле, желудочно-кишечное кровотечение, повышение лактата и нарастание ацидоза, потребность в лекарственной коррекции без хирургического вмешательства.

4 степень кишечной недостаточности: острый живот, ишемия кишечника, требующая хирургического вмешательства.

Степень присваивали на основании наличия одного или нескольких критериев. Перистальтику петель кишечника оценивали аускультативно

через переднюю брюшную стенку и с помощью ультразвукового исследования кишечника. С помощью УЗИ оценивали по стандартной методике состояние органов брюшной полости, определяли наличие свободной жидкости, осматривали забрюшинное пространство.

Функциональное состояние кишечника оценивали на основании времени восстановления стула (сут после операции).

Для оценки влияния NO на клинические исходы в послеоперационном периоде были проанализированы дополнительно длительность ИВЛ, частота повторного перевода пациентов в ОРИТ, шкала SOFA, летальные исходы.

Шкалу SOFA подсчитывали через 24 ч после операции на основании суммы баллов шести показателей мультиорганной недостаточности:

1. Дыхательная система (PaO_2 / FiO_2 (мм рт. ст.))

— > 400 — 0

— < 400 — 1

— < 300 — 2

— < 200 с респираторной поддержкой — 3

— < 100 с респираторной поддержкой — 4

2. Нервная система (Шкала комы Глазго)

— 15 — 0

— 13–14 — 1

— 10–12 — 2

— 6–9 — 3

— < 6 — 4

3. Сердечно-сосудистая система (среднее артериальное давление или потребность в введении вазопрессоров)

— Среднее артериальное давление > 70 мм рт. ст. — 0

— Среднее артериальное давление < 70 мм рт. ст. — 1

— Дофамин ≤ 5 мкг/кг/мин или добутамин (любая доза) — 2

— Дофамин > 5 мкг/кг/мин или адреналин $\leq 0,1$ мкг/кг/мин или норадреналин $\leq 0,1$ мкг/кг/мин — 3

— Дофамин > 15 мкг/кг/мин или адреналин $> 0,1$ мкг/кг/мин или норадреналин $> 0,1$ мкг/кг/мин — 4

4. Печень (билирубин (мкмоль/л))

— < 20 — 0

— 20–32 — 1

— 33–101 — 2

— 102–204 — 3

— > 204 — 4

5. Коагуляция (тромбоциты ($\times 10^9$ /л))

— > 150 — 0

— < 150 — 1

— < 100 — 2

— < 50 — 3

— < 20 — 4

6. Почки (креатинин (мкмоль/л))

— < 110 — 0

— 110–170 — 1

— 171–299 — 2

— 300–440 (или суточный диурез < 500 мл/сутки) — 3

— > 440 ; суточный диурез < 200 мл/сутки — 4

2.3 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Статистический анализ данных проводили в программах STATISTICA 12 версия 12.0.0.0. (Tulsa, USA, корпорация StatSoft) и IBM SPSS Statistics (USA). Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. При описании количественных показателей использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) для показателей, имеющих нормальное распределение, или медиану (Me) и первый и третий квартили [Q1; Q3] при отсутствии нормального распределения показателей. Количественные данные описывали как абсолютное количество (n) и процент (%). При решении задачи о сопряженных категориальных признаках использовали точный критерий Фишера, если не менее 25 % ожидаемых значений < 5 , в других случаях применяли критерий χ^2 с поправкой непрерывности. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в 2 независимых группах использовали критерий Стьюдента для независимых групп при нормальном распределении показателя, а критерий Манна-Уитни при отсутствии нормальности распределения. При сравнении двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Для изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод Спирмена. Значения коэффициента корреляции r интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Расчет размера выборки произвели после проведения пилотного исследования. В исследование было включено 14 пациентов, которым была проведена операция на дуге аорты в условиях ИК и ЦА, 7 из которых была выполнена доставка NO. В пилотном исследовании оценивали концентрацию

i-FABP в двух группах на трех этапах: исходно, 20 мин после ИК и 4 ч после операции. По результатам исследования было выявлено, что концентрация i-FABP на этапе «4 ч после операции» в группе NO была статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой. На основании полученных результатов был произведен расчет размера выборки в программе STATISTICA 10. При значении $\alpha < 0,05$ и мощности Power goal 0,8 размер выборки составил $n=31$ per group ($n=62$ total).

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1.1 Влияние оксида азота на гомеостаз и функцию кишечника при двух вариантах механической перфузии дистальных органов во время экспериментального исследования

Между группами экспериментальных животных «ИК» и «ИК+NO», «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO» была проанализирована динамика основных показателей гомеостаза и адекватности механической перфузии в организме животных. Был проведен анализ межгрупповых и внутригрупповых различий показателей на этапах эксперимента до начала ИК, начало ИК и после отлучения от ИК. Данные представлены в Таблице 3.

Во время эксперимента у животных во всех четырех группах показатели кислотно-основного состояния, газового состава крови, концентрации электролитов находились в референсных значениях и не различались между группами на всех этапах. Также в течение всего периода эксперимента на разных этапах происходило закономерное изменение показателей свободного гемоглобина, лактата, гемоглобина, гематокрита, а также системной гемодинамики. Данные показатели были в референсных значениях и не отличались на этапах между группами, что свидетельствует о стабильном состоянии гомеостаза, адекватности механической перфузии и безопасности процедуры доставки NO. Более того, концентрация лактата в группе «ИК+NO» на этапе начало ИК была статистически значимо ниже, чем в группе «ИК», $p = 0,032$ (Таблица 3).

Таблица 3 — Основные показатели гомеостаза на этапах эксперимента в 4 группах

| Основные показатели гомеостаза в группах «ИК» и «ИК+NO» | | | | |
|--|---------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------|
| Показатели | Этапы эксперимента | Группа «ИК», n=6 | Группа «ИК+NO», n=6 | p |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| fHb, г/л, M±SD | До ИК | 6,50±2,07 | 6,17±2,79 | 0,819 |
| | Начало ИК | 8,00±3,69 | 7,67±2,73 | 0,862 |
| | После ИК | 47,5±6,44 | 49,5±4,18 | 0,538 |
| Лактат, ммоль/л, M±SD | До ИК | 2,15±0,58 | 1,52±0,67 | 0,209 |
| | Начало ИК | 3,30±0,53 | 2,05±0,72 | 0,032 |
| | После ИК | 5,97±1,45 | 3,32±2,08 | 0,082 |
| Hb, г/л, M±SD | До ИК | 98,5±4,65 | 97,25±8,84 | 0,811 |
| | Начало ИК | 76,5±6,13 | 78,75±4,11 | 0,564 |
| | После ИК | 84,5±5,45 | 94,25±6,99 | 0,070 |
| Ht, %, M±SD | До ИК | 28,25±1,71 | 27,75±2,63 | 0,761 |
| | Начало ИК | 20,50±2,64 | 21,75±1,71 | 0,457 |
| | После ИК | 22,50±1,29 | 24,75±2,06 | 0,113 |
| ср.АД, мм рт.ст., M±SD | До ИК | 112,25±8,26 | 110,5±6,65 | 0,752 |
| | Начало ИК | 58,25±4,78 | 65,25±5,25 | 0,096 |
| | После ИК | 82,50±7,50 | 84,50±5,32 | 0,678 |
| Основные показатели гомеостаза в группах «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO» | | | | |
| Показатели | Этапы эксперимента | Группа «ИК+ЦА», n=6 | Группа «ИК+ЦА+NO», n=6 | p |
| fHb, г/л, M±SD | До ИК | 7,00±2,09 | 5,83±1,17 | 0,262 |
| | Начало ИК | 7,17±1,72 | 6,33±1,63 | 0,409 |
| | После ИК | 44,5±4,64 | 42,5±4,46 | 0,464 |
| Лактат, ммоль/л, M±SD | До ИК | 1,47±0,62 | 1,30±0,48 | 0,674 |
| | Начало ИК | 3,47±1,07 | 3,35±0,63 | 0,847 |
| | После ИК | 6,62±0,94 | 5,37±0,80 | 0,091 |
| Hb, г/л, M±SD | До ИК | 97,25±8,30 | 96,25±5,90 | 0,851 |
| | Начало ИК | 76,50±8,58 | 82,75±9,74 | 0,372 |
| | После ИК | 88,75±5,96 | 92,0±5,35 | 0,448 |
| Ht, %, M±SD | До ИК | 27,0±2,58 | 27,0±2,45 | 1 |
| | Начало ИК | 19,50±1,73 | 21,0±2,44 | 0,355 |
| | После ИК | 23,75±2,50 | 25,0±1,82 | 0,450 |

Продолжение таблицы 3.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|-----------|-------------|--------------|-------|
| ср.АД, мм рт.ст., M±SD | До ИК | 108,5±11,15 | 113,00±10,73 | 0,582 |
| | Начало ИК | 59,00±7,74 | 58,75±6,23 | 0,961 |
| | После ИК | 82,75±10,93 | 85,25±9,42 | 0,740 |
| fHb — свободный гемоглобин; Hb — гемоглобин; Ht — гематокрит; ср.АД — среднее артериальное давление; ИК — искусственное кровообращение; ЦА — циркуляторный арест. | | | | |

Динамика темпа дефекации до начала ИК была сопоставима во всех четырёх группах с последующей тенденцией снижения к концу эксперимента. Темп дефекации на этапе после ИК в группе «ИК+NO» был больше, чем в группе «ИК», $p = 0,046$. В группе «ИК+ЦА+NO» темп дефекации на этапе после ИК был выше, чем в группе «ИК+ЦА», но не достиг статистически значимых различий, $p = 0,086$ (Таблица 4).

Таблица 4 — Динамика темпа дефекации на этапах эксперимента

| Темп дефекации на этапах эксперимента в группах «ИК» и «ИК+NO» | | | | |
|--|--------------------|---------------------|------------------------|-------|
| Показатель и | Этапы эксперимента | Группа «ИК», n=6 | Группа «ИК+NO», n=6 | p |
| Темп дефекации, г/ч, M±SD | До ИК | 133,5±10,09 | 131,33±8,01 | 0,689 |
| | После ИК | 45,0±9,25 | 56,33±8,04 | 0,046 |
| | Через 1 ч после ИК | 3,16±2,78 | 3,83±2,31 | 0,661 |
| Темп дефекации на этапах эксперимента в группах «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO» | | | | |
| Показатель и | Этапы эксперимента | Группа «ИК+ЦА», n=6 | Группа «ИК+ЦА+NO», n=6 | p |
| Темп дефекации, г/ч, M±SD | До ИК | 124,66±8,26 | 132,16±10,72 | 0,204 |
| | После ИК | 42,66±9,91 | 52,166±7,13 | 0,086 |
| | Через 1 ч после ИК | 1,50±1,76 | 3,00±2,52 | 0,260 |

Концентрация маркера i-FABP до ИК находилась в пределах референсных значений и была сопоставима во всех группах с последующим увеличением её концентрации на этапе после ИК во всех четырёх группах.

Концентрация i-FABP в группах «ИК+NO» и «ИК+ЦА+NO» на этапе после ИК при попарном сравнении была статистически значимо ниже, чем в группах «ИК», «ИК+ЦА», $p = 0,002$, $p = 0,033$ соответственно (Таблица 5).

Таблица 5 — Динамика уровня концентрации i-FABP на этапах эксперимента

| i-FABP на этапах эксперимента в группах «ИК» и «ИК+NO» | | | | |
|--|--------------------|---------------------|------------------------|-------|
| Показатели | Этапы эксперимента | Группа «ИК», n=6 | Группа «ИК+NO», n=6 | p |
| i-FABP, пг/мл, M±SD | До ИК | 11,27±2,85 | 10,73±1,73 | 0,698 |
| | После ИК | 62,79±14,79 | 33,23±10,38 | 0,002 |
| i-FABP на этапах эксперимента в группах «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO» | | | | |
| Показатели | Этапы эксперимента | Группа «ИК+ЦА», n=6 | Группа «ИК+ЦА+NO», n=6 | p |
| i-FABP, пг/мл, M±SD | До ИК | 11,89±4,11 | 10,19±3,63 | 0,466 |
| | После ИК | 60,42±9,24 | 43,41±14,13 | 0,033 |

Резюме

В экспериментальном исследовании была проведена оценка влияние NO на выраженность ишемически-реперфузионного повреждения кишечника при различных вариантах перфузионного обеспечения операций.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что экзогенная доставка NO во время ИК и ЦА приводит к улучшению функционального состояния кишечника и снижению концентрации маркера ишемии кишечника i-FABP.

Было выявлено, что темп дефекации был больше в группах с NO, чем в группах без NO, что свидетельствует о лучшей эвакуаторной функции кишечника.

Об ишемически-реперфузионном повреждении кишечника свидетельствовал маркер i-FABP. Он является высокоспецифичным маркером, который высвобождается в системный кровоток из поврежденных зрелых эритроцитов при их гибели и разрыве [151]. В эксперименте с помощью i-FABP было показано, что во время ИК и ЦА в группах, которым осуществлялась доставка NO, повреждение кишечника было менее выражено. Полученные результаты укладываются в концепцию влияния NO на кровоток в спланхической системе, поскольку NO является важным сосудорасширяющим фактором, играющим центральную роль в регуляции перфузии органов [26, 128]. В других исследованиях уровня i-FABP уже было доказано, что во время гемолиза высвобождение свободного гемоглобина вызывает внутрисосудистое поглощение оксида азота, что приводило к нарушению перфузии органов с последующим повреждением тканей и увеличению уровня i-FABP [61, 184].

3.1.2 Влияние оксида азота на структурную организацию мембран эритроцитов во время эксперимента

В Таблице 6 представлены данные динамики показателей коэффициентов микровязкости и полярности липид-липидных контактов (КМЛЛК; КПЛЛК) и белок-липидных контактов (КМБЛК; КПБЛК) мембран эритроцитов в четырех группах на этапах до начала ИК и после отлучения от ИК.

Показатели КМЛЛК и КПЛЛК не имели статистически значимых различий на этапах до начала ИК и после отлучения от ИК как внутри групп, так и между группами.

Таблица 6 — Показатели коэффициента микровязкости и полярности мембран эритроцитов на этапах наблюдения

| Коэффициент микровязкости и полярности мембран эритроцитов на этапах наблюдения в группах «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO» | | | | | | |
|--|-----------------------|----------------------|-------|------------------------|-------|-------|
| Показатели | Этапы эксперимента | Группа «ИК+ЦА», n=6 | p1 | Группа «ИК+ЦА+NO», n=6 | p2 | p3 |
| КМЛЛ, Ме [Q1; Q3] | До начала ИК | 0,31 [0,22; 0,35] | 0,683 | 0,3 [0,28; 0,37] | 0,221 | 0,936 |
| | После отлучения от ИК | 0,26 [0,24; 0,33] | | 0,26 [0,25; 0,27] | | 0,810 |
| КМБЛК, Ме [Q1; Q3] | До начала ИК | 0,4 [0,34; 0,45] | 0,04 | 0,4 [0,31; 0,42] | 0,683 | 0,810 |
| | После отлучения от ИК | 0,25 [0,23; 0,27] | | 0,39 [0,35; 0,43] | | 0,02 |
| КПЛЛК, Ме [Q1; Q3] | До начала ИК | 1,04 [1,03; 1,01] | 0,682 | 1,03 [1,03; 1,07] | 0,683 | 0,810 |
| | После отлучения от ИК | 1,05 [1,04; 1,06] | | 1,04 [1,04; 1,06] | | 0,689 |
| КПБЛК, Ме [Q1; Q3] | До начала ИК | 4,5 [3,77; 5,73] | 0,041 | 4,34 [3,86; 5,53] | 0,220 | 0,810 |
| | После отлучения от ИК | 3,02 [2,36; 3,27] | | 4,5 [4,02; 5,16] | | 0,005 |

p1 — между этапами до начала и после отлучения от ИК
p2 — между этапами до начала и после отлучения от ИК
p3 — между группами
КМЛЛК — коэффициент микровязкости липид-липидных контактов;
КМБЛК — коэффициент микровязкости белок-липидных контактов;
КПЛЛК — коэффициент полярности липид-липидных контактов;
КПБЛК — коэффициентов полярности белок-липидных контактов.

Отмечено снижение КМБЛК в сравнении с исходными значениями в группе «ИК+ЦА» на этапе после отлучения от ИК, $p = 0,04$. В группе «ИК+ЦА+NO» не выявлено изменений в показателе КМБЛК.

Отмечено снижение КПБЛК в сравнении с исходными значениями в группе «ИК+ЦА» на этапе после отлучения от ИК, $p = 0,041$. В группе «ИК+ЦА+NO» не выявлено изменений в показателях КПБЛК на этапах эксперимента.

Резюме

Для того, чтобы выявить возможные субклеточные механизмы влияния NO, были оценены показатели полярности и микровязкости мембран эритроцитов, которые характеризуют их способность деформироваться [22]. Деформируемость эритроцита — это его способность проходить через узкие капилляры микроциркуляторного русла, обеспечивая тем самым нормальное кровообращение и улучшение доставки газов к тканям [22, 99, 120]. Деформируемость зависит от формы клетки, вязкости цитоплазмы и механических свойств мембраны [22]. Мембрана эритроцита, как и любой другой клетки, представляет собой липидный бислой с асимметрично встроенными белками. Липидный бислой и цитоскелет эритроцитов оказывают влияние на механические свойства мембран, а вязкость и эластичность оказывают влияние на физические свойства скелета мембраны. Липиды мембраны обеспечивают проницаемость и нормальное функционирование всех структур за счёт регуляции подвижности и активности внутри мембранных белков [22]. Катаболизм липидов мембран неферментативный, поэтому повреждение и разрушение липидов происходит в реакциях перекисного окисления липидов [22, 146]. И именно повышенное образование АФК при превышении порога детоксицирующего защитного эффекта приводит к запуску непрекращающегося ПОЛ [22]. Этот процесс может запускаться, в том числе, ИК и гипотермическим ЦА, повреждая клетку [22]. АФК проникают в толщу гидрофобного липидного слоя мембраны эритроцита и вступают в реакцию с полиненасыщенными

жирными кислотами, образуя липидные радикалы, которые вступают в реакцию с растворенным в среде молекулярным кислородом с образованием радикала липоперекиси [22]. При повреждении антиоксидантной системы во время ишемии-реперфузии радикалы продолжают образовываться, усугубляя ПОЛ [22]. В результате происходит деструкция липидного бислоя, повышается его микровязкость, сокращается площадь белок-липидных контактов, изменяется мембранная проницаемость и поверхностный заряд, нарушается механическое и функциональное состояние мембраны эритроцита [22, 99, 146]. Повреждение липидно-белкового компонента мембраны приводит к нарушению деформируемости эритроцитов, к снижению его способности проникать в мелкие капилляры и осуществлять диффузию газов и, как следствие, к тканевой гипоксии [22, 120, 146]. Так как неполярные вещества способны проникать сквозь мембрану эритроцита, NO легко проникает сквозь мембрану и за счет диффузии покидает ее [22]. Возможно, NO в условиях усиленного окислительного стресса, спровоцированного ишемией-реперфузией, может предотвращать активное образование АФК и ПОЛ, снижая повреждение мембранных структур свободными радикалами [22, 59, 146]. Данный эксперимент продемонстрировал, что во время ИК и ЦА деформируемость эритроцитов ухудшается. Напротив, в группах с NO эритроциты практически не подверглись структурным изменениям. Полученные данные также согласуются с исследованием Melek Bor-Кисикатау с соавторами, где было показано, что NO является важным фактором механического поведения эритроцитов и выполняет регулируемую роль в нормальной деформируемости эритроцитов, улучшая перфузию органов [37, 59].

3.1.3. Влияние оксида азота на морфологические и метаболические изменения в ткани тонкой кишки

При микроскопической оценке структуры стенки тонкой кишки у экспериментальных животных в группах «ИК» и «ИК+ЦА» были найдены признаки повреждения клеточных структур (Рисунок 6, 7).

В группе «ИК» выражен общий отёк всех оболочек тонкой кишки. Выраженная гиперемия капилляров кишечных ворсинок, подслизистых и межмышечных нервных сплетений, венозное полнокровие сосудов подслизистой оболочки (Рисунок 6А).

В группе «ИК+НО» все оболочки тонкой кишки имеют обычный вид. Центральный лимфатический капилляр кишечных ворсинок во всех отделах кишки расширен в верхней трети, из-за чего сами кишечные ворсинки имеют булавообразный вид. Заметна умеренная гиперемия сосудов подслизистой оболочки (Рисунок 6Б).

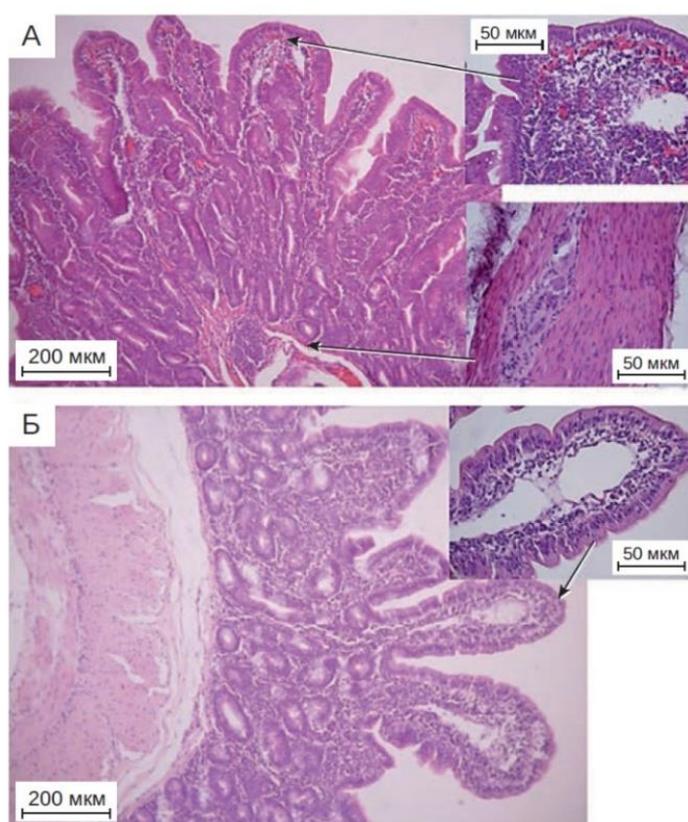


Рисунок 6 — Гистологические картины фрагментов тонкой кишки ($\times 200$, $\times 50$), окраска гематоксилином и эозином в группах: А) «ИК»; Б) «ИК+НО»

В группе «ИК+ЦА» просвет тонкой кишки заполнен слущенными эпителиоцитами и единичными круглоядерными клетками. Кишечные ворсинки некротизированы, кишечные крипты сохранены, инфильтрированы круглоядерными клетками. Выражен общий отёк всех оболочек тонкой кишки (Рисунок 7А).

В группе «ИК+ЦА+NO» отмечается умеренная гиперемия сосудов подслизистой оболочки. Кишечные ворсинки некротизированы, кишечные крипты сохранены, инфильтрированы круглоядерными клетками. Выражен общий отёк всех оболочек тонкой кишки (Рисунок 7Б).

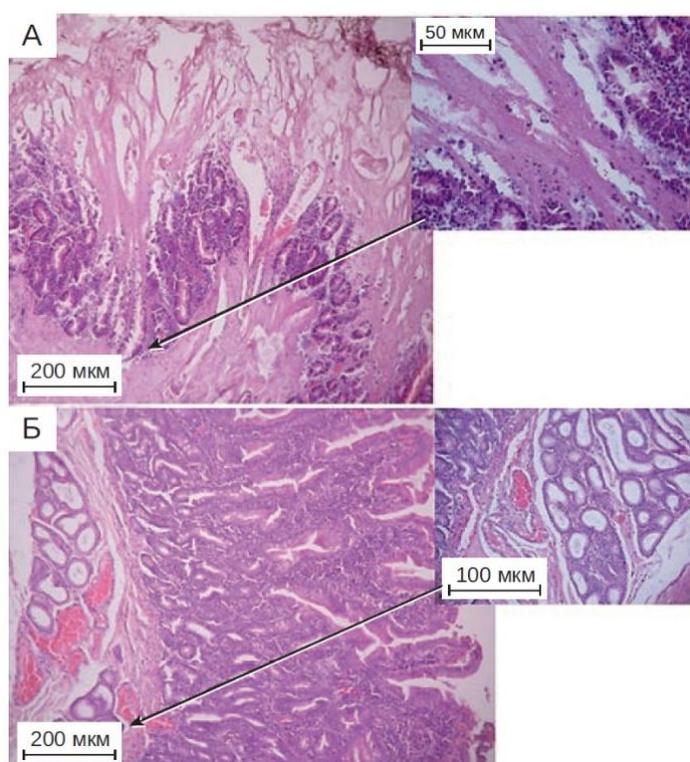


Рисунок 7 — Гистологические картины фрагментов тонкой кишки ($\times 200$, $\times 100$, $\times 50$), окраска гематоксилином и эозином в группах: А) «ИК+ЦА»; Б) «ИК+ЦА+NO»

Таким образом, выявлено, что в группах «ИК+NO», «ИК+ЦА+NO» признаки гипоперфузионного повреждения кишечника менее выражены, чем в группах «ИК», «ИК+ЦА».

Результаты микроскопии стенки тонкой кишки подтверждаются проведенным морфометрическим анализом данных биоптатов тонкой кишки у экспериментальных животных (Таблица 7).

Высота ворсинок в группе «ИК+ЦА» была меньше, чем в группе «ИК+ЦА+НО», $p = 0,011$.

Высота энтероцитов в группах «ИК» и «ИК+ЦА» была меньше, чем в группах «ИК+НО» и «ИК+ЦА+НО», $p = 0,018$, $p = 0,0005$, соответственно.

Количество интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) на 100 эпителиальных клеток в группе «ИК+ЦА» было больше, чем в группе «ИК+ЦА+НО», $p = 0,0001$.

Также было отмечено, что в группе «ЦА» признаки повреждения клеточных структур биоптата тонкого кишечника были статистически значимо более выражены, чем в группе «ИК».

Высота ворсинок в группе «ИК+ЦА» была меньше, чем в группе «ИК», $p < 0,001$.

Высота энтероцитов в группе «ИК+ЦА» была меньше, чем в группе «ИК», $p = 0,001$.

Количество ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток в группе «ИК+ЦА» было больше, чем в группе «ИК», $p < 0,001$.

Таблица 7 — Показатели морфометрических данных биоптата тонкой кишки через 1 ч после отлучения от ИК в 4 группах

| Морфометрические данные биоптатов тонкой кишки в группах «ИК» и «ИК+НО» | | | |
|--|-------------------------|----------------------------|----------|
| Показатели | Группа «ИК», n=6 | Группа «ИК+НО», n=6 | p |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Высота ворсинок, мкм, Me [Q1; Q3] | 364,7 [343,78; 395,38] | 381,4 [356,64; 399,77] | 0,304 |
| Высота энтероцитов, мкм, Me [Q1; Q3] | 26,8 [24,40; 29,18] | 28,5 [26,79; 31,09] | 0,018 |

Продолжение таблицы 7.

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|----------------------------|-------------------------------|----------|
| Количество ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток, Ме [Q1; Q3] | 18,5 [14; 23] | 16,5 [14; 20] | 0,119 |
| Морфометрические данные биоптатов тонкой кишки в группах «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+НО» | | | |
| Показатели | Группа «ИК+ЦА», n=6 | Группа «ИК+ЦА+НО», n=6 | р |
| Высота ворсинок, мкм, Ме [Q1; Q3] | 311,6 [261,13; 340,77] | 347,2 [300,50; 366,05] | 0,011 |
| Высота энтероцитов, мкм, Ме [Q1; Q3] | 23,4 [18,19; 26,05] | 26,5 [24,09; 30,28] | 0,001 |
| Количество ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток, Ме [Q1; Q3] | 30,5 [25; 35] | 23 [18; 27] | 0,000 |
| Морфометрические данные биоптатов тонкой кишки в группах «ИК» и «ИК+ЦА» | | | |
| Показатели | Группа «ИК», n=6 | Группа «ИК+ЦА», n=6 | р |
| Высота ворсинок, мкм, Ме [Q1; Q3] | 364,7 [343,78; 395,38] | 311,6 [261,13; 340,77] | 0,000 |
| Высота энтероцитов, мкм, Ме [Q1; Q3] | 26,8 [24,40; 29,18] | 23,4 [18,19; 26,05] | 0,001 |
| Количество ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток, Ме [Q1; Q3] | 18,5 [14; 23] | 30,5 [25; 35] | 0,000 |
| ИЭЛ — интраэпителиальные лимфоциты | | | |

Показатели концентрации АТФ в биоптатах кишечника через 1 ч после ИК составили: в группе «ИК» $4,18 \pm 0,23$ нмоль/г; в группе «ИК+НО» $6,10 \pm 1,31$ нмоль/г; в группе «ИК+ЦА» $3,59 \pm 0,50$ нмоль/г; в группе «ИК+ЦА+НО» $2,96 \pm 1,00$ нмоль/г. В группе «ИК+НО» концентрация АТФ была больше, чем в группе «ИК», $p = 0,005$. Между группами «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+НО» не было статистически значимых различий в концентрации АТФ.

Концентрация лактата в ткани кишечника через 1 ч после ИК составила: в группе «ИК» $10,21 \pm 2,48$ ммоль/г; в группе «ИК+NO» $8,88 \pm 3,63$ ммоль/г; в группе «ИК+ЦА» $11,32 \pm 0,78$ ммоль/г; в группе «ИК+ЦА+NO» $10,70 \pm 2,89$ ммоль/г. Между группами «ИК» и «ИК+NO», «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO» не было статистически значимых различий в концентрации лактата, $p = 0,476$ и $p = 0,506$, соответственно.

Резюме

В кардиохирургии такие факторы, как ИК, ЦА, гипотермия, низкий сердечный выброс, длительная потребность в вазопрессорной поддержке, продленное ИВЛ с потребностью в миорелаксации провоцируют и/или усиливают осложнения, связанные с ишемией-реперфузией, гемолизом и гипоперфузией органов [22]. Интестинальная гипоперфузия считается инициатором полиорганной дисфункции. Она приводит к ишемии интестинальных ворсинок и нарушению барьерной функции слизистой оболочки, в результате в системный кровоток попадают бактерии и эндотоксины [22, 111, 200]. В результате транслокации в системный кровоток и/или во внекишечные стерильные органы возникает серьезный риск септического шока, синдрома системного воспалительного ответа и последующей ПОН [22]. Как известно, эпителий кишечника — это физиологический барьер, предотвращающий микробную инвазию, а также это модулятор иммунного ответа [22, 106, 111, 200]. NO способен положительно влиять на микроциркуляцию, а также в физиологических условиях он выступает в роли эндогенного медиатора, который участвует в модуляции восстановления целостности слизистой оболочки и тканей [22, 188, 197]. На животных моделях кишечной ишемии/реперфузии, геморрагического шока уже была доказана связь между транслокацией

бактерий кишечника и развитием сепсиса [22, 106, 111]. В данном экспериментальном исследовании было продемонстрировано, что во время ИК и ЦА действительно возникает значительная ишемия и повреждение тонкой кишки, в результате чего были повреждены ворсинки и энтероциты, а также было значительно увеличено, особенно в группах с ЦА, количество ИЭЛ, которые защищают слизистую от бактерий и вирусов. В норме эти клетки не превышают более 10 ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток в ворсинке, а при воспалении стенки кишки возникает выраженное увеличение их числа. ИЭЛ при воспалительных процессах и повреждении слизистой становятся аутореактивными цитотоксическими лимфоцитами, которые секретируют воспалительные молекулы [22]. Под действием воспалительных медиаторов ворсинки уплощаются, происходит уплощение и вакуолизация энтероцитов, возникает гиперплазия крипт с выраженными митозами в криптах [22]. При более длительном повреждении ворсинки погибают и слизистая утрачивает способность нормального пристеночного пищеварения, нарушается всасывание веществ, может развиваться вторичная лактозная и ферментативная недостаточность [22]. В эксперименте более мощное повреждение клеточных структур было в группах с ЦА по сравнению с группой ИК, это доказывает, что во время ЦА кишечник в отсутствие дистальной перфузии подвержен более агрессивному воздействию и нуждается в большей защите. Также было продемонстрировано, что в группах с NO повреждение ворсинок, энтероцитов и увеличение ИЭЛ в ткани кишечника были значительно меньше [22]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экзогенный NO во время ИК, а особенно при ЦА оказывает положительное влияние на структурно-клеточное состояние ткани и слизистой кишечника [22]. А полнокровие и расширенные сосуды ворсинок тонкого кишечника лишь подтверждают эффект NO как вазодилататора и

вещества, которое участвует в регуляции кровотока спланхической системы [22].

Для оценки энергетических запасов клеток и функционального состояния митохондрий при проведении различных вариантах перфузионного обеспечения операций исследовали тканевую концентрацию АТФ и лактата в биоптатах тонкой кишки, взятых через 1 ч после ИК. Концентрация лактата через 1 ч после ИК была высокой во всех группах, что свидетельствует об усилении анаэробного пути метаболизма во время моделирования ИК и ЦА. Тканевая концентрация АТФ через 1 ч после ИК в биоптатах кишечника в группе «ИК+NO» была больше, чем в группе «ИК», что может свидетельствовать о лучшем АТФ-связанном дыхании митохондрий и, возможно, о нивелировании влияния оксидативного стресса на дыхательную цепь митохондрий. В группе «ИК+ЦА+NO» концентрация АТФ не отличалась значимо по сравнению с группой «ИК+ЦА», что, вероятно, связано с более агрессивными факторами повреждения, ассоциированными с бесперфузионным ЦА.

3.2 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.2.1 Влияние оксида азота на течение интраоперационного периода

Все характеристики интраоперационного периода были в референсных значениях и не отличались между группами на разных этапах. В контрольной группе чаще, чем в основной группе, требовалась коррекция гемостаза с помощью СЗП, $p = 0,049$ (Таблица 8). Объем перелитой СЗП коррелировал с более длительным временем ИВЛ, $p = 0,000$.

Таблица 8 — Характеристика интраоперационного периода

| Показатели | Группа NO, n=31 | Контрольная группа, n=31 | p |
|--|-----------------|--------------------------|-------|
| Длительность ИК, мин, Me [Q1; Q3] | 143 [110; 182] | 147 [130; 190] | 0,218 |
| Время пережатия аорты, мин, M±SD | 112,53 ± 41,48 | 123 ± 40,06 | 0,333 |
| Длительность ЦА, мин, Me [Q1; Q3] | 19 [16; 21] | 19 [17; 22] | 0,607 |
| Длительность операции, мин, Me [Q1; Q3] | 340 [280; 390] | 360 [320; 410] | 0,105 |
| Ср. АД до ИК, мм рт.ст., M±SD | 104,59 ± 40,56 | 122,73 ± 36,83 | 0,128 |
| Ср. АД во время ИК, мм рт.ст., M±SD | 56,29 ± 6,89 | 53,35 ± 5,23 | 0,064 |
| Cell Saver, n (%) | 5 (16,1) | 7 (22,6) | 0,749 |
| ЭВ, мл, M±SD | 463 ± 197,98 | 424 ± 166,95 | 0,826 |
| СЗП, мл, M±SD | 646,2 ± 253,36 | 848 ± 263,66 | 0,049 |
| КТ, мл, M±SD | 296,7 ± 115,47 | 335 ± 148,49 | 0,763 |
| Cell Saver — аппарат для ауотрансфузии крови; ЭВ — эритроцитарная взвесь; СЗП — свежезамороженная плазма; КТ — концентрат тромбоцитов. | | | |

Все показатели гомеостаза на всех этапах периоперационного периода были сопоставимы между группами, что свидетельствует о нормальной, адекватной перфузии и метаболическом обмене (Таблица 9).

Таблица 9 — Основные характеристики гомеостаза в периоперационном периоде

| Показатели | Группа NO, n=31 | Контрольная группа, n=31 | p |
|---------------------------|------------------|--------------------------|-------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Исходно: | | | |
| pH, Me [Q1; Q3] | 7,39 [7,38; 7,4] | 7,4 [7,39; 7,44] | 0,081 |
| Лас, ммоль/л, Me [Q1; Q3] | 1,1 [0,9; 1,4] | 1,1 [0,9; 1,4] | 1 |
| Hb, г/л, M±SD | 138,61 ± 14,33 | 141,29 ± 13,15 | 0,446 |
| Конец ИК: | | | |
| pH, Me [Q1; Q3] | 7,38 [7,34; 7,4] | 7,37 [7,35; 7,4] | 0,789 |

Продолжение таблицы 9.

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|-------------------|------------------|-------|
| Лас, ммоль/л, Ме [Q1; Q3] | 2,1 [1,7; 2,6] | 1,9 [1,6; 2,6] | 0,275 |
| Нб, г/л, М±SD | 95,97 ± 10,21 | 90,61 ± 11,13 | 0,053 |
| Конец операции: | | | |
| рН, Ме [Q1; Q3] | 7,36 [7,34; 7,38] | 7,37 [7,33; 7,4] | 0,526 |
| Лас, ммоль/л, Ме [Q1; Q3] | 1,9 [1,6; 2,5] | 1,8 [1,5; 2,5] | 0,508 |
| Нб, г/л, М±SD | 99,97 ± 10,19 | 94,61 ± 13,19 | 0,079 |
| 1 сутки после операции: | | | |
| рН, Ме [Q1; Q3] | 7,4 [7,4; 7,41] | 7,41 [7,4; 7,44] | 0,137 |
| Лас, ммоль/л, Ме [Q1; Q3] | 2,2 [1,5; 2,9] | 2,5 [1,7; 3,2] | 0,41 |
| Нб, г/л, М±SD | 97,84 ± 13,93 | 98,42 ± 11,27 | 0,857 |
| ИК — искусственное кровообращение; ЦА — циркуляторный арест; Ср. АД — среднее артериальное давление; рН — водородный показатель или показатель кислотности; Лас — лактат; Нб — гемоглобин | | | |

Для оценки состояния тромбоцитарного звена была исследована концентрация тромбоцитов исходно и на 1 сут после операции. Концентрация тромбоцитов исходно до оперативного вмешательства была в пределах референсных значениях и сопоставима между группами.

Концентрация тромбоцитов исходно до оперативного вмешательства составила: в группе NO $206,65 \pm 40,70 \cdot 10^9/\text{л}$; в контрольной группе $193,55 \pm 45,25 \cdot 10^9/\text{л}$, $p = 0,236$. Концентрация тромбоцитов на 1 сут после операции составила: в группе NO $145,35 \pm 36,33 \cdot 10^9/\text{л}$; в контрольной группе $129,97 \pm 46,63 \cdot 10^9/\text{л}$. Между группой NO и контрольной группой на 1 сут после операции не было выявлено статистически значимых различий в концентрации тромбоцитов, $p = 0,152$.

Резюме

В кардиохирургии такие факторы, как ИК, ЦА, гипотермия, низкий сердечный выброс, применение вазопрессорной поддержки усиливают осложнения, связанные с ишемией-реперфузией, гемолизом и гипоперфузией органов. Это будет проявляться в различной степени метаболическими изменениями. Поэтому в клиническом исследовании был проведен анализ динамики основных параметров системы гомеостаза: лактата, рН и гемоглобина, — для оценки адекватности перфузии органов во время операции с ИК и ЦА. Согласно полученным результатам все показатели гомеостаза в двух группах закономерно менялись в зависимости от этапа операции, но были сопоставимы в двух группах и не отличались на разных этапах, что свидетельствует об адекватной перфузии и одинаковых условиях в двух группах. Интерес представляет выявленная меньшая потребность в применении СЗП во время операционного гемостаза. Считается, что NO ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, а донаторы NO в экспериментах используются для снижения активации тромбоцитов, что может приводить к повышенному риску кровотечений [123, 158]. На сегодняшний день принята концепция, что NO играет двухфазную роль в активации тромбоцитов: стимулирующую роль при низких концентрациях и ингибирующую роль при высоких концентрациях NO [125, 158]. Физиологический гемостаз является результатом динамического состояния между про- и антикоагуляционными процессами, на которые оказывает влияние NO, поэтому дисбаланс между про- и антикоагуляционными процессами может приводить как к кровотечениям, так и к образованию тромбов. Важной причиной снижения защитного действия NO на тромбоциты является повышенный уровень АФК. В частности, быстрая реакция NO с супероксидным анионом приводит к образованию

окислительного агента, способного активировать или ингибировать гемостатические функции тромбоцитов. Мишенями действия радикалов в тромбоцитах являются липиды и белки, что приводит к ПОЛ, который вызывает изменения в структуре мембраны тромбоцитов и изменения мембранных рецепторов [158]. Данный механизм наблюдался в различных исследованиях влияния NO и его доноров на тромбоциты, что подтверждалось несколько повышенным уровнем тромбоцитов в основной группе после применения ЭКМО и ИК у пациентов с клапанной патологией [2, 158, 169]. Результаты данного исследования хотя и не показали статистически значимой разницы между группами в динамике уровня тромбоцитов, но было отмечено, что в группе NO нормализованное количество тромбоцитов было немного выше на 1 сут после операции по сравнению с контрольной группой, что согласуется с результатами других исследований.

3.2.2 Влияние доставки оксида азота на биохимические маркеры повреждения органов желудочно-кишечного тракта

Динамика концентрации маркера i-FABP была изучена на 31 пациенте в каждой группе (Таблица 10, Рисунок 8). Исходная концентрация i-FABP в двух группах была сопоставима и не выходила за пределы референсных значений. Концентрация i-FABP достигла максимума на этапе 20 мин после ИК в обеих группах, однако в группе NO, она была значимо ниже, чем в контрольной группе, $p = 0,021$.

Таблица 10 — Динамика концентрации i-FABP на этапах исследования

| Показатели | Этапы исследования | Группа NO, n=31 | Контрольная группа, n=31 | p |
|----------------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|-------|
| i-FABP, пг/мл, Me [Q1; Q3] | Исходно | 224,96 [143,2; 305] | 222,8 [148,7; 299,66] | 1 |
| | 20 мин после ИК | 1447,7 [902,8; 2018,9] | 1992 [1095; 3053] | 0,021 |
| | 4 ч п/о | 776,1 [572; 1285] | 1225,3 [621,16; 2020,6] | 0,054 |
| | 1 сут п/о | 298,22 [213,47; 386,3] | 391,18 [224; 699,99] | 0,061 |

п/о — после операции; i-FABP (intestinal fatty acid binding protein) — маркер ишемии кишечника.

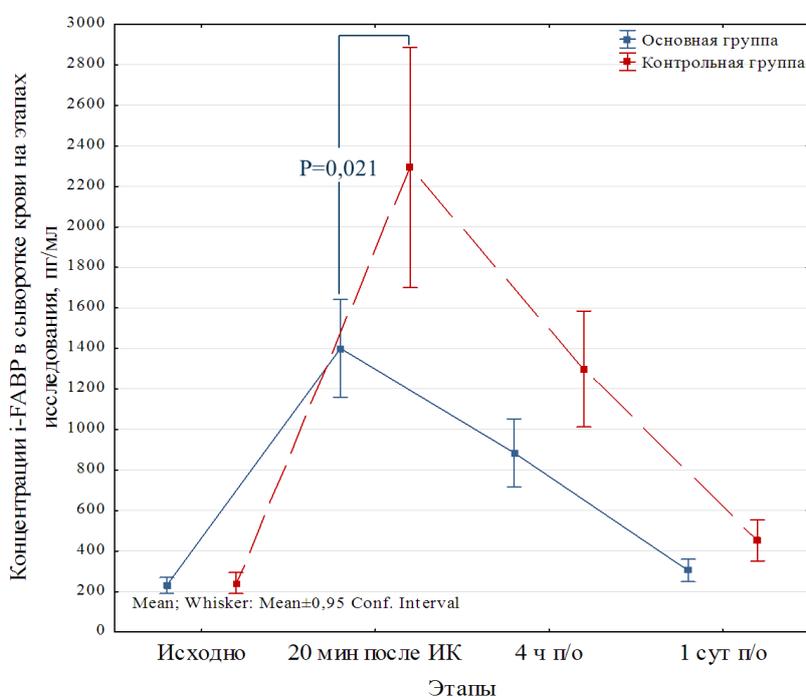


Рисунок 8 — Динамика концентрации i-FABP на 4 этапах исследования в двух группах

В контрольной группе при корреляционном анализе были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между концентрацией i-FABP через 20 мин после ИК и временем ИК ($r = 0,372$, $p < 0,05$), концентрацией i-FABP через 20 мин после ИК и временем ЦА ($r = 0,383$, $p < 0,05$), концентрацией i-FABP через 4 ч и временем ЦА ($r = 0,384$, $p < 0,05$).

< 0,05), концентрацией i-FABP в 1 сут после операции и временем восстановления стула ($r = 0,512$, $p < 0,01$). В группе NO корреляционных связей выявлено не было.

Биохимические показатели крови: креатинин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, альбумин мы оценивали при межгрупповом и внутригрупповом сравнении (Таблица 11).

Исходные показатели креатинина, АЛТ, АСТ, общего билирубина до оперативного вмешательства были в референсных значениях и не отличались в двух группах. В группе NO концентрации креатинина и общего билирубина в 1 сут п/о были значимо меньше, чем в контрольной группе, $p = 0,007$ и $p = 0,034$, соответственно. Уровень альбумина в группе NO в 1 сут п/о был значимо больше, чем в контрольной группе, $p = 0,026$.

Также была выявлена внутригрупповая разница динамики уровня креатинина и общего билирубина. Так, уровни креатинина и общего билирубина в контрольной группе в 1 сут п/о были значимо выше исходных значений, $p = 0,001$ и $p = 0,045$, соответственно, а в группе NO различий в этих показателях не выявлено.

Таблица 11 — Динамика биохимических показателей при межгрупповом сравнении

| Показатель и | Группа NO, n=31 | | | Контрольная группа, n=31 | | |
|--|------------------|-----------------|-------|--------------------------|---------------------|-------|
| | Исходно | 1 сут п/о | p | Исходно | 1 сут п/о | p |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Креатинин, мкмоль/л, Me [Q1; Q3] | 84 [74; 97] | 91 [79; 106] | 0,100 | 90 [77; 100] | 107,35 [93; 128] | 0,001 |
| АЛТ, ед/л, Me [Q1; Q3] | 18 [14; 22,4] | 27 [20; 43] | 0,001 | 17 [13; 27] | 29 [21; 53] | 0,001 |

Продолжение таблицы 11.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|--------------------|-----------------------|-------|---------------------|----------------------|-------|
| АСТ, ед/л, Ме [Q1; Q3] | 18 [16; 22] | 69 [50; 91] | 0,000 | 19 [17; 24] | 70 [59; 91] | 0,000 |
| Билирубин общий, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3] | 12,3 [10; 14,5] | 14,10 [10,8; 17,4] | 0,281 | 13,8 [9,1; 16,7] | 21,7 [12,6; 32,7] | 0,045 |
| АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрасфераза. | | | | | | |

Резюме

В исследовании продемонстрированы интестинопротективные свойства NO, которые подтверждаются снижением уровня i-FABP, креатинина и общего билирубина.

В клиническом исследовании, как и в экспериментальном, ишемию кишечника мы оценивали на основании динамики концентрации i-FABP. i-FABP — это кишечный белок, который экспрессируется зрелыми энтероцитами и высвобождается в кровоток при их повреждении [28, 63]. В исследовании было выявлено, что в группах с NO ишемия кишечника была менее выражена, что согласуется с концепцией влияния NO на кровоток в органах ЖКТ, поскольку NO является важным сосудорасширяющим фактором, играющим центральную роль в регуляции перфузии органов ЖКТ [23, 30, 114]. Последние исследования, проведенные группой авторов из Университета Эребру (Швеция), выявили связь между повышением концентрации i-FABP в послеоперационном периоде с развитием осложнений со стороны ЖКТ [23]. Эти результаты показали, что биомаркеры и комплексная оценка функции ЖКТ могут помочь в ранней диагностике осложнений со стороны ЖКТ и облегчить ведение таких пациентов в послеоперационном периоде [23, 75].

Частота развития гипербилирубинемии варьируется от 10 до 40% в зависимости от тяжести основного заболевания и типа оперативного вмешательства на сердце [149]. В клинических исследованиях было выявлено, что гипербилирубинемия была связана с более длительным пребыванием в ОРИТ, инфекционными заболеваниями, увеличением длительности ИВЛ и потребности в заместительной почечной терапией [67]. Гипербилирубинемия после кардиохирургических операций развивается в результате снижения системного кровотока и доставки кислорода в печень и желчные пути, гипоперфузии, развития застойной сердечной недостаточности с развитием застоя в печени, длительного периода ИК и пережатия аорты, высокой потребности в инотропной поддержке, гиповолемии, гемолиза, связанного с ИК и переливанием компонентов крови. Данные факторы увеличивают нагрузку по утилизации билирубина и транспорту желчи [67]. Согласно исследованиям, у пациентов с адекватной перфузией во время ИК и непродолжительном ЦА наблюдается лишь временное повышение концентрации билирубина в послеоперационном периоде, что согласуется с полученными результатами в данном исследовании [149]. А более низкий уровень билирубина в группе NO, возможно, связан с влиянием NO на гемолиз, снижение ПОЛ, за счет чего эритроциты меньше повреждаются и утилизируются. Более высокий уровень альбумина на 1 сут после операции в группе NO также укладывается в концепцию более низкого уровня билирубина на 1 сут после операции, так как при разрушении эритроцитов непрямой билирубин идет в комплексе с альбумином и доставляется в печень. Более низкий уровень креатинина в группе NO свидетельствует о нефропротективном эффекте, что согласуется с другими исследованиями по защите почек и снижению ОПП у кардиохирургических пациентов [20, 90]. Также при нормальной функции почек с мочой теряется

меньше альбумина, что косвенно может подтверждаться полученными результатами по уровню альбумина.

3.2.3 Влияние доставки оксида азота на клинические исходы и послеоперационные осложнения

Ни в одном случае применения NO не отмечено превышения допустимых концентраций NO₂ во вдыхаемой газовой смеси (3 ppm) и MetHb в крови (5%).

Для оценки функционального состояния кишечника оценивали время восстановления стула. В группе NO стул случался раньше, чем в контрольной группе, $p = 0,007$. Кроме того, время восстановления стула у пациентов контрольной группы, послеоперационный период которых осложнялся пневмонией, составило 5 [4; 7] сут п/о и было статистически значимо больше, чем у пациентов без пневмонии 2 [2; 5] сут п/о, $p = 0,036$.

Симптомы кишечной недостаточности в группе NO встречались значимо реже по сравнению с контрольной группой, $p = 0,007$. Также в контрольной группе были зафиксированы 1 (3,2%) случай желудочно-кишечного кровотечения и 1 (3,2%) случай тонкокишечной непроходимости.

Частота развития пневмоний была больше в контрольной группе, чем в группе NO, $p = 0,005$.

Балл по шкале SOFA в ОРИТ в группе NO был статистически значимо меньше, чем в контрольной группе $p = 0,001$.

В группе NO длительность пребывания в ОРИТ была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, $p = 0,007$. При корреляционном анализе были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между длительностью пребывания больных в ОРИТ и стационаре в контрольной ($r = 0,644$, $p < 0,01$) и NO группе ($r = 0,525$, $p < 0,01$), а также

между длительностью пребывания больных в стационаре и временем восстановления стула в контрольной группе ($r = 0,460$, $p < 0,01$). Характеристики послеоперационного периода представлена в таблице 12.

Таблица 12 — Характеристика послеоперационного периода

| Показатели | Группа NO, n=31 | Контрольная группа, n=31 | p |
|--|--------------------|-----------------------------|-------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Рестернотомия, n (%) | 4 (12,9) | 7 (22,6) | 0,508 |
| Продолжительность ИВЛ, мин, Me [Q1; Q3] | 640 [440; 1115] | 800 [435; 1440] | 0,513 |
| Делирий, n (%) | 1 (3,2) | 6 (19,4) | 0,104 |
| ФП в п/о периоде, n (%) | 9 (29,0) | 12 (38,7) | 0,592 |
| ОПП, n (%) | 4 (12,9) | 9 (29) | 0,211 |
| Наложение трахеостомы, n (%) | 0 | 1 (3,2) | 1 |
| Пневмония, n (%) | 4 (12,9) | 15 (48,4) | 0,005 |
| ДН (потребность в кислородной поддержке), n (%) | 3 (9,7) | 13 (41,9) | 0,008 |
| Сепсис, n (%) | 1 (3,2) | 2 (6,5) | 1 |
| Время восстановления стула (сут п/о), Me [Q1; Q3] | 3 [2; 4] | 4 [3; 6] | 0,007 |
| Кишечная недостаточность, n (%) | 5 (16,1) | 16 (51,6) | 0,007 |
| 1 степень КН, n (%) | 4 (12,9) | 4 (12,9) | 0,006 |
| 2 степень КН, n (%) | 1 (3,2) | 10 (32,3) | |
| 3 степень КН, n (%) | 0 | 2 (6,5) | |
| 4 степень КН, n (%) | 0 | 0 | |
| ЖКК, n (%) | 0 | 1 (3,2) | 1 |
| Тонкокишечная непроходимость, n (%) | 0 | 1 (3,2) | 1 |
| Шкала SOFA на 1 сут п/о, M±SD | 4,06 ± 3,38 | 6,83 ± 3,68 | 0,001 |
| Повторный перевод в ОРИТ, n (%) | 3 (9,7) | 6 (19,4) | 0,473 |
| Длительность пребывания в ОРИТ, Me [Q1; Q3] | 1 [1; 2] | 3 [1; 6] | 0,007 |
| Длительность пребывания в стационаре, Me [Q1; Q3] | 19,5 [16; 23] | 22 [15; 28] | 0,423 |

Продолжение таблицы 12.

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---|---|---|
| Летальный исход, n (%) | 0 | 0 | |
| ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких; ФП — фибрилляция предсердий; сут п/о — сутки после операции; ОПП — острое повреждение почек; ДН — дыхательная недостаточность; КН — кишечная недостаточность; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии. | | | |

Резюме

Функция кишечника была лучше в группе с NO, что подтверждается более ранним восстановлением стула и меньшей частотой развития кишечной недостаточности в послеоперационном периоде. В исследованиях на мышах было доказано, что ингибирование синтеза NO отменяло регулярные ритмические сокращения в тонком кишечнике крыс *in vivo* [23, 139]. В исследовании на баранах было показано, что за счет доставки NO темп дефекации был больше в группах с NO, что согласуется с полученными клиническими результатами [23].

В данном исследовании обнаружена связь между увеличением концентрации i-FABP и более частым развитием пневмоний [23]. В ряде исследований доказана связь между ишемией кишечника и снижением барьерной функции эпителия с развитием у таких пациентов ОРДС и острого повреждения легких [23, 40; 109; 200]. В целом, иммунная ось кишечник-легкие может играть решающую роль в регуляции иммунного тонуса организма [23, 114].

Оценка органной недостаточности SOFA является наиболее часто используемой шкалой для диагностики сепсиса и определения тяжести больных. В данном исследовании было выявлено, что в группе NO индекс SOFA на 1 сутки после операции был статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой. Это объясняет влияние NO на улучшение

органной функции и исходы оперативного вмешательства, как метода комплексного подхода на органы и системы в условиях ИРП.

Проведенное исследование доказывает эффективность применения NO для снижения частоты интестинальных осложнений и других ассоциированных с ними осложнений, улучшая результаты хирургического лечения пациентов с аневризмой дуги аорты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистая хирургия сопряжена с высокими рисками послеоперационных осложнений, ассоциированных с применением методики ИК и ЦА [23]. Особенностью операций с применением ИК является развитие ИРП органов, которое усиливается в условиях безперфузионного периода дистальных органов при пережатии аорты и ее ветвей [23]. Поэтому пациенты хирургии аорты являются наиболее уязвимыми по частоте развития послеоперационных интестинальных осложнений, что требует поиска новых способов защиты органов от ИРП и ассоциированных с ними осложнений.

В публикациях, касающихся хирургии аорты, традиционно принято рассматривать возможные осложнения раннего послеоперационного периода, прежде всего частоту кровотечений, сердечно-сосудистую, дыхательную и почечную недостаточности [55, 198]. При этом гастроинтестинальным осложнениям не уделяется должного внимания. На сегодняшний день считается, что ишемия кишечника является одним из наиболее жизнеугрожающих состояний в клинической практике врача и именно гипоперфузия кишечника связана с иницированием и/или сохранением критического состояния у больного [23, 28, 46]. Одну из ключевых ролей в инициации ИРП играет ИК, которое ассоциировано с гипоперфузией органов ЖКТ, системным воспалением, микроциркуляторными нарушениями, снижением барьерной функции слизистой кишечника и гемолизом, что в совокупности может приводить к органной дисфункции [23, 78, 109, 184, 188]. Системный воспалительный ответ запускает каскад реакций с высвобождением провоспалительных цитокинов и бактериальных эндотоксинов из реперфузионно-ишемизированной ткани кишечника,

вызывая острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром [23, 189, 199].

Поэтому на сегодняшний день периоперационная защита органов ЖКТ остается крайне актуальной проблемой, прежде всего для того, чтобы предупредить и снизить риски как абдоминальных, так и ассоциированных с ними осложнений.

NO является плеотропной молекулой, которая находится практически во всех клетках организма и участвует во множествах процессов. Помимо своего вазодилататорного свойства NO участвует в регуляции кровотока, модуляции тонуса гладкой мускулатуры, регуляции секреции кислоты и желудочной слизи, оказывает влияние на ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов и лейкоцитов в сосудистой сети, участвует в модуляции реактивности тучных клеток и удалении активных метаболитов кислорода, таких, как супероксид [88, 119, 171, 205]. Убедительно показано, что истощение запасов NO приводит к каскаду системных нарушений в организме [23, 135]. Во время ИК возникает дефицит эндогенного NO, связано это с механическим повреждением клеток крови в системе насосов и магистралей АИК и гемолизом, что приводит к повышению концентрации свободного гемоглобина в плазме, который, в свою очередь, снижает уровень внутрисосудистого NO, нарушает его системный метаболизм [115, 184]. Таким образом, системный и локальный метаболизм NO является немаловажным фактором для нормального функционирования организма.

В многочисленных опытах было доказано, что во время ишемии-реперфузии и гемолиза именно дефицит NO коррелировал с кишечными и почечными повреждениями [91, 197]. Возможно, что экзогенный NO способен уменьшать нарушения метаболического тканевого гомеостаза, улучшать кровоток, сохранять барьерную функцию кишечника и снижать степень повреждения кишечника во время ишемии-реперфузии. За счет этого

NO сможет профилактировать кишечно-ассоциированные осложнения и приводить к сокращению числа послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных в условиях ИК и ЦА, тем самым улучшая результаты кардиохирургических вмешательств.

Целью настоящей работы стала оценка интестинопротективной эффективности периоперационной донации оксида азота в концентрации 80 ppm у пациентов при операциях на дуге аорты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста.

Было выполнено одноцентровое проспективное простое рандомизированное контролируемое исследование, состоящее из 2 частей: экспериментальной и клинической.

Экспериментальное исследование проводили на баранах Алтайской породы, $n = 24$. Все бараны были разделены на 4 группы по 6 животных: «ИК» и «ИК+NO», «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO». В группах с NO («ИК+NO», «ИК+ЦА+NO») доставку осуществляли в контур аппарата ИВЛ и в контур АИК с концентрацией 80 ppm. В группах без NO («ИК», «ИК+ЦА») выполняли стандартную методику проведения ИВЛ и ИК по протоколу, регламентированному текущими клиническими рекомендациями.

Во время эксперимента для доставки и мониторинга NO/NO₂ использовали аппарат «Тианокс» производства РФЯЦ-ВНИИЭФ (предприятие Госкорпорации «Росатом»), Россия.

Целью экспериментального исследования было проверить гипотезу о том, что интраоперационная доставка NO снижает степень ИРП кишечника во время ИК и ЦА. В исследовании оценивали периоперационное влияние NO на кишечник при различных моделях механической перфузии, так как физиологические условия ИК и ИК с ЦА кардинально отличаются. Конечным точками были: темп дефекации (г/ч), маркер ишемии кишечника i-FAVR, коэффициенты микровязкости и полярности мембран эритроцитов в

области липид-липидных и белок-липидных контактов, морфологические и морфометрические данные биоптата тонкой кишки, тканевая концентрация АТФ и лактата в биоптате тонкой кишки.

В эксперименте было выявлено, что темп дефекации на этапе после ИК в группе «ИК+NO» был больше, чем в группе «ИК», $p = 0,046$, что свидетельствует о лучшем функциональном состоянии кишечника. Для оценки выраженности тонкокишечной ишемии использовали маркер i-FABP. В результате эксперимента было выявлено, что концентрация i-FABP в группах «ИК+NO», «ИК+ЦА+NO» на этапе после ИК при попарном сравнении была статистически значимо ниже, чем в группах «ИК», «ИК+ЦА», $p = 0,002$, $p = 0,033$, соответственно. Данные результаты свидетельствуют о меньшей гибели энтероцитов в группах NO, что косвенно может указывать на влияние NO на кровоток в спланхнической системы, улучшая его. Проведение ИК и ЦА в присутствии NO сопровождается уменьшением морфологических признаков повреждения в клетках кишечника, а также положительно влияет на структурную организацию мембран эритроцитов, нормализуя их способность к деформируемости в условиях ИК и ЦА.

Результаты микроскопии стенки тонкой кишки были подтверждены морфометрическим анализом данных биоптатов тонкой кишки у экспериментальных животных. Высота ворсинок в группе «ИК+ЦА» была меньше, чем в группе «ИК+ЦА+NO», $p = 0,011$. Высота энтероцитов в группах «ИК» и «ИК+ЦА» была меньше, чем в группах «ИК+NO» и «ИК+ЦА+NO», $p = 0,018$, $p = 0,0005$, соответственно. Количество ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток в группе «ИК+ЦА» было больше, чем в группе «ИК+ЦА+NO», $p = 0,0001$. Также было отмечено, что в группе «ЦА» признаки повреждения клеточных структур биоптата тонкой кишки были статистически значимо более выражены, чем в группе «ИК». Высота

ворсинок в группе «ИК+ЦА» была меньше, чем в группе «ИК», $p < 0,001$. Высота энтероцитов в группе «ИК+ЦА» была меньше, чем в группе «ИК», $p = 0,001$. Количество ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток в группе «ИК+ЦА» было больше, чем в группе «ИК», $p < 0,001$.

Для оценки энергетического метаболизма в кишечнике во время ИК и ЦА оценивали АТФ и лактат в биоптате тонкой кишки через 1 ч после ИК. В результате было выявлено, что концентрация АТФ в группе «ИК+NO» была статистически значимо выше, чем в «ИК» группе, $6,10 \pm 1,31$ нмоль/г, против $4,18 \pm 0,23$ нмоль/г, $p = 0,005$, соответственно. Между группами «ИК» и «ИК+NO», «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO» не было статистически значимых различий в концентрации лактата, $p = 0,476$ и $p = 0,506$, соответственно.

В клиническое исследование были включены 62 пациента с аневризмой восходящего отдела и дуги аорты, которым была проведена плановая операция на восходящем отделе и дуге аорты в условиях ИК и ЦА.

Критерии включения стали плановая операция на восходящем отделе и дуге аорты; добровольное информированное согласие пациента в письменной форме. Критерии невключения в исследование: отсутствие согласия пациента, онкологические заболевания со стороны ЖКТ из анамнеза, резекция кишки и/или ушивание язв по поводу перфорации язвы, выраженный атеросклероз мезентеральных сосудов и чревного ствола по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) $> 50\%$, критическое состояние до оперативного вмешательства, диссекция аорты, метгемоглобинемия (врожденная или приобретенная), геморрагический диатез, внутричерепное кровоизлияние, тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV). Критерии исключения: массивные кровотечения и гемотрансфузии, анафилактический шок, продленное ИК и потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в периоперационном периоде.

Все больные были разделены на 2 равные группы по 31 пациенту, n = 62. В группе NO выполняли периоперационную доставку NO с концентрацией 80 ppm. В контрольной группе осуществляли унифицированную методику проведения анестезии, ИК и ЦА без доставки NO.

Доставку NO осуществляли сразу после интубации трахеи в контур наркозно-дыхательного аппарата, после начала ИК в контур АИК до инициации ЦА. После завершения ЦА возобновляли доставку NO в контур ИК. После отлучения от ИК доставку NO продолжали в контур наркозно-дыхательного аппарата в концентрации 80 ppm и далее в течение 6 ч после операции в ОРИТ в контур аппарата ИВЛ. Максимально допустимой концентрацией NO₂ в группе NO считали 3 ppm.

Первичная конечная точка: концентрация i-FABP (пг/мл). Вторичные конечные точки: частота кишечной недостаточности, время восстановления стула (сут), концентрация креатинина (мкмоль/л), АЛТ (ед/л), АСТ (ед/л), общего билирубина (мкмоль/л), альбумина (г/л), частота послеоперационных осложнений, шкала SOFA для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в ОРИТ, длительность пребывания в ОРИТ и стационаре (сут).

Кишечную недостаточность диагностировали в соответствии с рекомендациями Европейского общества по проблемам с брюшной полостью (ESICM), а также классификации клинических конечных точек, сформированной Международной исследовательской группой по хирургии дуги аорты [152, 196]. Кишечную недостаточность делили на 4 степени тяжести согласно клиническим рекомендациям.

В ходе клинической части исследования было продемонстрировано положительное влияние NO на кишечник.

Динамика концентрации маркера i-FAVP была изучена на 31 пациенте в каждой группе. В результате было выявлено, что концентрация i-FAVP в группе NO была статистически значимо ниже на этапе 20 мин после ИК, чем в контрольной группе, 1447,7 [902,8; 2018,9] пг/мл, против 41992 [1095; 3053] пг/мл, $p = 0,02$.

В послеоперационном периоде оценивали биохимические показатели крови: креатинин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, альбумин. В результате было выявлено, что в группе NO концентрации креатинина и общего билирубина в 1 сут после операции были значимо меньше, чем в контрольной группе, 91 [79; 106] мкмоль/л, против 107 [93; 128] мкмоль/л и 14,1 [10,8; 17,4] мкмоль/л, против 21,7 [12,6; 32,7] мкмоль/л, $p = 0,007$ и $p = 0,034$, соответственно. Уровень альбумина в группе NO в 1 сут после операции был значимо больше, чем в контрольной группе, $35,94 \pm 2,87$ г/л, против $34,29 \pm 2,81$ г/л, $p = 0,026$.

Также была выявлена внутригрупповая разница динамики уровня креатинина и общего билирубина. Так, уровни креатинина и общего билирубина в контрольной группе в 1 сут после операции были значимо выше исходных значений, $p = 0,001$ и $p = 0,045$, соответственно, а в группе NO различий в этих показателях не выявлено.

В группе NO стул случался раньше, чем в контрольной группе, $p = 0,007$. Время восстановления стула у пациентов контрольной группы, послеоперационный период которых осложнялся пневмонией, составило 5 [4; 7] сут после операции и было статистически значимо больше, чем у пациентов без пневмонии 2 [2; 5] сут после операции, $p = 0,036$. При корреляционном анализе были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между длительностью пребывания больных в стационаре и временем восстановления стула в контрольной группе ($r = 0,460$, $p < 0,01$).

Симптомы кишечной недостаточности в группе NO встречались значимо реже по сравнению с контрольной группой, 5 (16,1%), против 16 (51,6%), $p = 0,007$. Также в контрольной группе были зафиксированы 1 (3,2%) случай желудочно-кишечного кровотечения и 1 (3,2%) случай тонкокишечной непроходимости.

Частота развития пневмоний была больше в контрольной группе, чем в группе NO, $p = 0,005$.

Балл по шкале SOFA в ОРИТ в группе NO был статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, $4,06 \pm 3,38$ баллов против $6,83 \pm 3,68$, $p = 0,001$.

В группе NO длительность пребывания в ОРИТ была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, 1 [1; 2] дней против 3 [1; 6] дней, $p = 0,007$.

Безопасность метода доказывается отсутствием превышения допустимых концентраций NO_2 во вдыхаемой газовой смеси (3 ppm) и MetHb в крови (5%).

Данная работа демонстрирует, что донация NO в контур ИВЛ и контур экстракорпоральной циркуляции снижает ишемически-реперфузионные повреждения органов ЖКТ при операциях на дуге аорты. Использование в периоперационном периоде NO благоприятно сказывается на течении послеоперационного периода, сокращая время нахождения пациентов в ОРИТ, а также снижает частоту развития осложнений и индекс SOFA, чем улучшает исходы оперативного вмешательства.

Данное исследование позволило расширить границы области применения NO в медицинской практике, а также дало возможность дальнейшего поиска связи между осью легкие-кишечник и способа предупреждения и лечения ассоциированных осложнений. Исследование помогло расширить знания о механизмах органопротективных эффектов NO,

что в дальнейшем может помочь в разработке рациональной тактике по защите органов ЖКТ при операциях на дуге аорты.

ВЫВОДЫ

1. В экспериментальном исследовании ишемия тонкого кишечника была менее выражена в группах с NO, что подтверждается концентрацией i-FABP и АТФ. I-FABP был статистически значимо ниже в группах «ИК+NO», «ИК+ЦА+NO» по сравнению с группами «ИК», «ИК+ЦА», $p = 0,002$, $p = 0,033$, соответственно. АТФ биоптата кишечника в группе «ИК+NO» была статистически значимо выше, чем в группе «ИК», $6,10 \pm 1,31$ нмоль/г, против $4,18 \pm 0,23$ нмоль/г, $p = 0,005$, соответственно. Проведение ИК и ЦА в присутствии NO сопровождалось уменьшением морфологических признаков повреждения в клетках кишечника, что было подтверждено морфометрическими данными биоптатов тонкой кишки у экспериментальных животных. Одним из механизмов органопротективных эффектов оксида азота является нормализация деформируемости эритроцитов за счет предотвращения нарушений структурной организации мембран эритроцитов при моделировании ИК и ЦА.

2. У пациентов, перенесших операцию на дуге аорты, было выявлено, что концентрация i-FABP на этапе 20 мин после ИК была значимо ниже в группы NO по сравнению с контрольной группой, $p=0,021$. Уровень креатинина и билирубина в 1 сутки после операции в группе NO были ниже по сравнению с контрольной группой, $p = 0,007$, $p = 0,034$, соответственно. Уровень альбумина в группе NO в 1 сутки после операции был значимо больше, чем в контрольной группе, $35,94 \pm 2,87$ г/л, против $34,29 \pm 2,81$ г/л, $p = 0,026$.

3. В клиническом исследовании было выявлено, что кишечная недостаточность в группе NO встречалась реже по сравнению с контрольной группой, 5 (16,1%), против 16 (51,6%), $p = 0,007$. Восстановление стула в

группе NO наступало раньше, чем в контрольной группе, 3 [2; 4] дней против 4 [3; 6] дней, $p = 0,007$.

4. В послеоперационном периоде, у пациентов, перенесших операцию на дуге аорты, в контрольной группе частота развития пневмоний была статистически значимо выше по сравнению с группой NO, 15 (48,4%) против 4 (12,9%), $p = 0,005$. По шкале SOFA степень органной недостаточности на 1 сутки после операции в группе NO был меньше, чем в контрольной группе, $4,06 \pm 3,38$ баллов против $6,83 \pm 3,68$, соответственно $p = 0,001$. В группе NO длительность пребывания в ОРИТ была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, 1 [1; 2] дней против 3 [1; 6] дней, $p = 0,007$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется доставка оксида азота в концентрации 80 ppm в контур аппарата искусственной вентиляции легких и в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях на дуге аорты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста для уменьшения признаков кишечной недостаточности и предупреждения осложнений.

2. Рекомендуется для обеспечения безопасности метода мониторинг концентрации диоксида азота и метгемоглобина во время доставки оксида азота в контур аппарата искусственной вентиляции легких и в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИК — аппарата искусственного кровообращения
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- АТФ — аденозинтрифосфат
- АФК — активные формы кислорода
- ВБГ — внутрибрюшная гипертензия
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИК — искусственное кровообращение
- ИПК — ишемическое preconditionирование
- ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение
- ИЭЛ — интраэпителиальные лимфоциты
- КФК — креатинфосфокиназа
- ЛПС — липополисахариды
- МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
- ОПП — острое почечное повреждение
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПОЛ — перекисное окисление липидов
- ПОН — полиорганная недостаточность
- СН — сердечная недостаточность
- СОД — супероксиддисмутаза
- СРБ — С-реактивный белок
- ЦА — циркуляторный арест
- ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
- eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота
- i-FABP — белок, связывающий жирные кислоты кишечника

iNOS — индуцируемая синтаза оксида азота

nNOS — нейрональная синтаза оксида азота

NO — оксид азота

NOS — синтазы оксида азота

O₂^{•-} — супероксид анион

SOFA — (Sequential Organ Failure Assessment) шкала для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в ОРИТ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андронов, Е.В. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза (обзор литературы) / Е.В. Андронов, В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, Н.В. Мамонтова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 3. – № 3. – С. 39–44.
2. Барыгин, Е.К. Подача оксида азота в оксигенаторы искусственного и вспомогательного кровообращения. Современное состояние и перспективы развития технологии (обзор литературы) / Е.К. Барыгин, А.О. Маричев, А.М. Радовский, В.В. Осовских, К.Ю. Афанасьева, Д.А. Козырев, И.Г. Чомахашвили, Г.Н. Аблесимов, В.В. Пичугин, С.Е. Домнин, А.Е. Баутин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22. – № 1. – С. 151–162.
3. Баутин, А.Е. Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние внутренних органов: экспериментальное исследование / А.Е. Баутин, А.М. Радовский, А.О. Маричев, В.В. Осовских, Н.Ю. Семенова, З.Е. Артюхина, С.Е. Воронин, Л.А. Мурашова, Н.А. Котин, В.А. Цинзерлинг // Пульмонология. – 2024. – Т. 34. – № 3. – С. 350–363.
4. Баутин, А.Е. Влияние ингаляции оксида азота (II) на концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови при гемолизе. Экспериментальное исследование / А.Е. Баутин, И.Г. Чомахашвили, А.М. Радовский, В.В. Осовских, Д.А. Козырев, Г.Н. Аблесимов, А.В. Рау, И.В. Пилясова, Н.А. Цыбина, В.С. Журович, В.А. Баутина, К.С. Беляев, А.О. Маричев // Трансляционная медицина. – 2024. – Т. 11. – № 2. – С. 181-190.
5. Гривенникова, В.Г. Генерация активных форм кислорода митохондриями / В.Г. Гривенникова, А.Д. Виноградов // Успехи биол. химии. – 2013. – Т. 53. – С. 245–296.

6. Каменщиков, Н.О. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и социально-экономическая значимость / Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов, М.Л. Дьякова, А.М. Бойко, Б.Н. Козлов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 11–21.
7. Козлов, Б.Н. Влияние уровня гипотермии в период циркуляторного ареста на течение раннего послеоперационного периода у пациентов с аневризмами восходящей аорты / Б.Н. Козлов, Д.С. Панфилов, Э.Л. Сондуев, И.В. Пономаренко // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 8. – С. 3419.
8. Козлов, Б.Н. Антеградная унилатеральная перфузия головного мозга через брахиоцефальный ствол при операциях на дуге аорты / Б.Н. Козлов, Д.С. Панфилов, М.С. Кузнецов, И.В. Пономаренко, Г.Г. Насрашвили, В.М. Шипулин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22. – № 1. – С. 195-198.
9. Кравченко, И.В. Влияние доставки оксида азота на морфофункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование / И.В. Кравченко, Е.А. Геренг, Ю.К. Подоксенов, М.А. Тё, О.Н. Серебрякова, М.А. Бянкина, А.В. Горохова, Б.Н. Козлов, И.В. Мильто, Н.О. Каменщиков // Пульмонология. – 2024. – Т. 34. – № 3. – С. 385–394.
10. Кузнецова, В.Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В.Л. Кузнецова, А.Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.
11. Мазурок, В.А. Интестинальная оксигенотерапия критических состояний / В.А. Мазурок, А.С. Головкин, И.И. Горелов, А.Е. Баутин, И.Н. Меньшугин, О.А. Сливин, Д.С. Тарновская, В.В. Иванов, В.Г. Никифоров,

К.А. Морозов, А.О. Маричев // Общая реаниматология. – 2017. – Т.13. – № 6. – С. 74-91.

12. Останко, В.Л. Маркеры заболеваний желудочно-кишечного тракта / В.Л. Останко, Т.П. Калачева, К.А. Кулумаева, Н.А. Ли, Е.В. Белобородова, И.Л. Пурлик, Е.В. Калюжина, Н.Г. Бразовская, В.В. Калюжин // Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – Т. 23. – № 4. – С. 177–186.

13. Пасечник, И.Н. Экстракорпоральное кровообращение при операциях на сердце: состояние проблемы / И.Н. Пасечник, В.А. Дворянчикова, В.А. Цепенщиков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 6. – С. 72–78.

14. Петренко, Ю. Окись азота и судьба человека / Петренко Ю. // Наука и жизнь. – 2007. – № 1. – С. 1–11.

15. Пичугин, В.В. Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением / В.В. Пичугин, С.Е. Домнин, А.Е. Баутин, С.А. Федоров, С.А. Журко, М.В. Рязанов, И.Р. Сейфетдинов, Ю.Д. Бричкин // Пульмонология. – 2024. – Т. 34. – № 3. – С. 364-374.

16. Пичугин, В.В. Доставка газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы / В.В. Пичугин, А.Е. Баутин, С.Е. Домнин, М.В. Рязанов, Е.В. Сандалкин // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 108–116.

17. Реброва, Т.Ю. Эффекты оксида азота на микровязкость и полярность мембран эритроцитов при оперативном вмешательстве на сердце в эксперименте / Т.Ю. Реброва, Ю.К. Подоксенов, С.А. Афанасьев, Н.О.

Каменщиков, В.А. Корепанов, М.Л. Дьякова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43. – № 6. – С. 101–107.

18. Реброва, Т.Ю. Возрастзависимые изменения активности Na^+ , K^+ -АТФазы и процессов перекисидации липидов в мембранах эритроцитов при формировании кардиосклероза у крыс / Т.Ю. Реброва, С.А. Афанасьев, С.В. Попов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161. – № 2. – С. 194–196.

19. Соловьева, А.Г. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А.Г. Соловьева, В.Л. Кузнецова, С.П. Перетягин, Н.В. Диденко, А.И. Дударь // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 1. – №53. – С. 228–233.

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

21. Харечкина, Е.С. Механизмы генерации активных форм кислорода при пермеабиллизации митохондриальных мембран / Е.С. Харечкина, А.Б. Никифорова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 207.

22. Чурилина, Е.А. Влияние оксида азота на степень повреждения ткани кишечника и структурной организации мембран эритроцитов при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное рандомизированное исследование / Е.А. Чурилина, Ю.К. Подоксенов, Н.О. Каменщиков, О.Н. Серебрякова, И.В. Суходоло, С.А. Афанасьев, Т.Ю. Реброва, В.А. Корепанов, Б.Н. Козлов // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – Т. 3. – С. 48–60.

23. Чурилина, Е.А. Защита органов желудочно-кишечного тракта оксидом азота при операциях на дуге аорты: рандомизированное исследование / Е.А. Чурилина, Ю.К. Подоксенов, Н.О. Каменщиков, Ю.С. Свирко, А.М. Гусакова, Б.Н. Козлов // *Анестезиология и реаниматология*. – 2025. – № 4. – С. 13-20.

24. Abjigitova, D. Optimal temperature management in aortic arch surgery: A systematic review and network meta-analysis / D. Abjigitova, M.L. Notenboom, K.M. Veen, G. van Tussenbroek, J.A. Bekkers, M.M. Mokhles, A.J.J.C. Bogers // *Journal of cardiac surgery*. – 2022. – Vol. 37. – No 12. – P. 5379–5387.

25. Abouzeid, M. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients / M. Abouzeid, Y. Roshdy, J.M. Daniel, F.M. Rzk, A.A.A. Ismeal, M. Hendawy, M. Tanashat, M. Elnagar, N. Daoud, A. Ramadan // *European journal of clinical pharmacology*. – 2023. – Vol. 79. – No 11. – P. 1425–1442.

26. Ackland, G. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far / G. Ackland, M.P. Grocott, M.G. Mythen // *Critical care (London, England)*. – 2000. – Vol. 4. – No 5. – P. 269–281.

27. Assmann, T.S. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / T.S. Assmann, L.A. Brondani, A.P. Bouças, J. Rheinheimer, B.M. de Souza, L.H. Canani, A.C. Bauer, D. Crispim // *Nitric oxide: biology and chemistry*. – 2016. – Vol. 61. – P. 1–9.

28. Bala, M. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery / M. Bala, F. Catena, J. Kashuk, B. De Simone, C.A. Gomes, D. Weber, M. Sartelli, F. Coccolini, Y. Kluger, F.M. Abu-Zidan, E. Picetti, L. Ansaloni, G. Augustin, W.L. Biffl, M. Ceresoli, O. Chiara, M. Chiarugi, R. Coimbra, Y. Cui, D. Damaskos, S. Di Saverio, J.M. Galante, V. Khokha, A.W.

Kirkpatrick, K. Inaba, A. Leppäniemi, A. Litvin, A.B. Peitzman, V.G. Shelat, M. Sugrue, M. Tolonen, S. Rizoli, I. Sall, S.G. Beka, I. Di Carlo, R. Ten Broek, C. Mircea, G. Tebala, M. Pisano, H. van Goor, R.V. Maier, H. Jeekel, I. Civil, A. Hecker, E. Tan, K. Soreide, M.J. Lee, I. Wani, L. Bonavina, M.A. Malangoni, K. Koike, G.C. Velmahos, G.P. Fraga, A. Fette, N. de'Angelis, Z.J. Balogh, T.M. Scalea, G. Sganga, M.D. Kelly, J. Khan, P.F. Stahel, E.E. Moore // *World J Emerg Surg.* – 2022. – Vol. 17. – No 1. – P. 54.

29. Barsuk, A.L. Selective Intestinal Decontamination as a Method for Preventing Infectious Complications (Review) / A.L. Barsuk, E.S. Nekaeva, L.V. Lovtsova, A.L. Urakov // *Sovrem Tekhnologii Med.* – 2021. – Vol. 12. – No 6. – P. 86–95.

30. Batista, K.K.D.S. Nitric oxide effects on *Rhodnius prolixus*'s immune responses, gut microbiota and *Trypanosoma cruzi* development / K.K.D.S. Batista, C.S. Vieira, E.B. Florentino, K.F.B. Caruso, P.T.P. Teixeira, C.D.S. Moraes, F.A. Genta, P. de Azambuja, D.P. de Castro // *J Insect Physiol.* – 2020. – Vol. 126. – P. 104100.

31. Bellamy, J.E. The vascular architecture of the porcine small intestine / J.E. Bellamy, W.K. Latshaw, N.O. Nielsen // *Canadian journal of comparative medicine: Revue canadienne de medecine comparee.* – 1973. – Vol. 37. – No 1. – P. 56–62.

32. Benzing, A. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary transvascular albumin flux in patients with acute lung injury / A. Benzing, P. Bräutigam, K. Geiger, T. Loop, U. Beyer, E. Moser // *Anesthesiology.* – 1995. – Vol. 83. – No 6. – P. 1153–1161.

33. Bhattacharyya, A. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases / A. Bhattacharyya, R. Chattopadhyay, S. Mitra, S.E. Crowe // *Physiological reviews.* – 2014. – Vol. 94. – No 2. – P. 329–354.

34. Bhirowo, Y.P. Hemolysis and cardiopulmonary bypass: meta-analysis and systematic review of contributing factors / Y.P. Bhirowo, Y.K. Raksawardana, B.Y. Setianto, S. Sudadi, T.N. Tandean, A.F. Zaharo, I.F. Ramsi, H.T. Kusumawardani, T. Triyono // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2023. – Vol. 18. – No 1. – P. 291.
35. Blikslager, A.T. Is reperfusion injury an important cause of mucosal damage after porcine intestinal ischemia? / A.T. Blikslager, M.C. Roberts, J.M. Rhoads, R.A. Argenzio // *Surgery*. – 1997. – Vol. 121. – No 5. – P. 526–534.
36. Blikslager, A.T. Life in the gut without oxygen: adaptive mechanisms and inflammatory bowel disease / A.T. Blikslager // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – No 1. – P. 346–348.
37. Bor-Kucukatay, M. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability / M. Bor-Kucukatay, R.B. Wenby, H.J. Meiselman, O.K. Baskurt // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2003. – Vol. 284. – No 5. – P. H1577–H1584.
38. Bredt, D.S. Nitric Oxide Signaling in Brain: Potentiating the Gain with YC-1 / D.S. Bredt // *Molecular Pharmacology*. – 2003. – No 63. – P. 1206–1208.
39. Budak, Y.U. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review / Y.U. Budak, M. Polat, K. Huysal // *Biochimica medica*. – 2016. – Vol. 26. – No 2. – P. 178–193.
40. Bulanda, E. Bypassing the Gut-Lung Axis via Microbial Metabolites: Implications for Chronic Respiratory Diseases / E. Bulanda, T.P. Wypych // *Front Microbiol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 857418.
41. Calcina, F. Effect of N-methyl-d-aspartate receptor blockade on neuronal plasticity and gastrointestinal transit delay induced by ischemia/reperfusion in rats / F. Calcina, E. Barocelli, S. Bertoni, O. Furukawa, J.

Kaunitz, M. Impicciatore, C. Sternini // *Neuroscience*. – 2005. – Vol. 134. – No 1. – P. 39–49.

42. Camprodon, R.A. Anti-inflammatory effects of ischemic preconditioning on rat small bowel allografts / R.A. Camprodon, M.J. Bowles, A.G. Pockley, J. de Oca // *Transplantation proceedings*. – 2014. – Vol. 46. – No 6. – P. 2146–2149.

43. Carlström, M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nature reviews* / M. Carlström // *Nephrology*. – 2021. – Vol. 17. – No 9. – P. 575–590.

44. Chachlaki, K. Nitric oxide signalling in the brain and its control of bodily functions / K. Chachlaki, V. Prevot // *British journal of pharmacology*. – 2020. – Vol. 177. – No 24. – P. 5437–5458.

45. Chen, J. Association of Gut Microbiota With Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury / J. Chen, Y. Wang, Y. Shi, Y. Liu, C. Wu, Y. Luo // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 962782.

46. Chen, Y. Intestinal congestion and reperfusion injury: damage caused to the intestinal tract and distal organs / Y. Chen, W. Pu, E.P. Maswikiti, P. Tao, X. Li, D. Wang, B. Gu, Y. Yu, L. Gao, C. Zhao, H. Chen // *Bioscience reports*. – 2021. – Vol. 41. – No 9. – P. BSR20211560.

47. Chouchani, E.T. Cardioprotection by S-nitrosation of a cysteine switch on mitochondrial complex I / E.T. Chouchani, C. Methner, S.M. Nadtochiy, A. Logan, V.R. Pell, S. Ding, A.M. James, H.M. Cochemé, J. Reinhold, K.S. Lilley, L. Partridge, I.M. Fearnley, A.J. Robinson, R.C. Hartley, R.A. Smith, T. Krieg, P.S. Brookes, M.P. Murphy // *Nature medicine*. – 2013. – Vol. 19. – No 6. – P. 753–759.

48. Cinel, I. Ischemic preconditioning reduces intestinal epithelial apoptosis in rats / I. Cinel, D. Avlan, L. Cinel, G. Polat, S. Atici, I. Mavioglu, H.

Serinol, S. Aksoyek, U. Oral // Shock (Augusta, Ga.). – 2003. – Vol. 19. – No 6. – P. 588–592.

49. Cohen, M.V. Cardioprotective PKG-independent NO signaling at reperfusion / M.V. Cohen, X.M. Yang, Y. Liu, N.V. Solenkova, J.M. Downey // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2010. – Vol. 299. – No 6. – P. H2028–H2036.

50. Cossenza, M. Nitric oxide in the nervous system: biochemical, developmental, and neurobiological aspects / M. Cossenza, R. Socodato, C.C. Portugal, I.C. Domith, L.F. Gladulich, T.G. Encarnação, K.C. Calaza, H.R. Mendonça, P. Campello-Costa, R. Paes-de-Carvalho // Vitamins and hormones. – 2014. – Vol. 96. – P. 79–125.

51. Creteur, J. Vasoactive agents in acute mesenteric ischaemia in critical care / C.A. Brennan, P. Osei-Bonsu, R.E. McClenaghan, A. Nassar, P. Forget, C. Kaye, G. Ramsay // A systematic review. F1000Research. – 2021. – Vol. 10. – P. 453.

52. Cudnik, M.T. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis / M.T. Cudnik, S. Darbha, J. Jones, J. Macedo, S.W. Stockton, B.C. Hiestand // Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. – 2013. – Vol. 20. – No 11. – P. 1087–1100.

53. Cyr, A.R. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction / A.R. Cyr, L.V. Huckaby, S.S. Shiva, B.S. Zuckerbraun // Critical care clinics. – 2020. – Vol. 36. – No 2. – P. 307–321.

54. De Backer, D. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? / D. De Backer, J. Creteur, E. Silva, J.L. Vincent // Critical care medicine. – 2003. – Vol. 31. – No 6. – P. 1659–1667.

55. De Paulis, S. Postoperative Intensive Care Management of Aortic Repair / S. De Paulis, G. Arlotta, M. Calabrese, F. Corsi, T. Taccheri, M.E. Antonucci, L. Martinelli, F. Bevilacqua, G. Tinelli, F. Cavaliere // *J Pers Med.* – 2022. – Vol. 12. – No 8. – P. 1351.
56. Degerli, V. Could Mean Platelet Volume Be a Reliable Indicator for Acute Mesenteric Ischemia Diagnosis? A Case-Control Study. / V. Degerli, I. Ergin, F.Y. Duran, M.A. Ustuner, O. Duran // *BioMed research international.* – 2016. – P. 9810280.
57. Derikx, J.P. Rapid reversal of human intestinal ischemia-reperfusion induced damage by shedding of injured enterocytes and reepithelialisation / J.P. Derikx, R.A. Matthijsen, A.P. de Bruijne, A.A. van Bijnen, E. Heineman, R.M. van Dam, C.H. Dejong, W.A. Buurman // *PloS one.* – 2008. – Vol. 3. – No 10. – P. e3428.
58. Di Bartolomeo, R. Development of aortic arch surgery in Bologna and reflections on current strategy of cerebral protection / R. Di Bartolomeo, G. Murana, M. Fiorentino, L. Di Marco, D. Pacini // *Indian journal of thoracic and cardiovascular surgery.* – 2022. – Vol. 38 (Suppl 1). – P. 44–49.
59. Diederich, L. On the effects of reactive oxygen species and nitric oxide on red blood cell deformability / L. Diederich, T. Suvorava, R. Sansone, T.C.S. 4th Keller, F. Barbarino, T.R. Sutton, C.M. Kramer, W. Lückstädt, B.E. Isakson, H. Gohlke, M. Feelisch, M. Kelm, M.M. Cortese-Krott // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 332.
60. Doukas, P. Onset of Adverse Abdominal Events Due to Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury after Aortic Cross-Clamping Is Associated with Elevated HSP70 Serum Levels in the Early Postoperative Phase / P. Doukas, G. Hellfritsch, H. Krabbe, J. Frankort, M.J. Jacobs, A. Gombert, F. Simon // *International journal of molecular sciences.* – 2022. – Vol. 23. – No 23. – P. 15063.

61. Doukas, P. IFABP levels predict visceral malperfusion in the first hours after open thoracoabdominal aortic repair / P. Doukas, C. Bassett, H. Krabbe, J. Frankort, M.J. Jacobs, M. Elfeky, A. Gombert // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1200967.

62. Dugbartey, G.J. Nitric oxide protects intestinal mucosal barrier function and prevents acute graft rejection after intestinal transplantation: A mini-review / G.J. Dugbartey, D. Nanteer, I. Osae // *Nitric oxide: biology and chemistry*. – 2024. – Vol. 149. – P. 1–6.

63. Duivenvoorden, A.A.M. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a Predictor of Early Mesenteric Injury Preceding Clinical Presentation: A Case Report / A.A.M. Duivenvoorden, F.M. Metz, R. Wijenbergh, H.C.R. Verbergh, A.A.J.H.M. van Bijnen, S.W.M. Olde Damink, R.H. Geelkerken, K. Lenaerts, T. Lubbers // *EJVES vascular forum*. – 2024. – Vol. 61. – P. 136–140.

64. Elnaiem, W. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide administered during cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / W. Elnaiem, A. Mohamed Elnour, A.E.A. Koko, M. Madany, L. Hemmeda // *Annals of medicine and surgery (2012)*. – 2023. – Vol. 85. – No 6. – P. 2865–2874.

65. Eltzschig, H.K. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation / H.K. Eltzschig, T. Eckle // *Nature medicine*. – 2011. – Vol. 17. – No 11. – P. 1391–1401.

66. Emerald, B.S. Diabetes Mellitus Alters the Immuno-Expression of Neuronal Nitric Oxide Synthase in the Rat Pancreas / B.S. Emerald, S. Mohsin, C. D'Souza, A. John, H. El-Hasasna, S. Ojha, H. Raza, B. Al-Ramadi, E. Adeghate // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23. – No 9. – P. 4974.

67. Farag, M. Hyperbilirubinaemia after cardiac surgery: the point of no return / M. Farag, G. Veres, G. Szabó, A. Ruhparwar, M. Karck, R. Arif // *ESC heart failure*. – 2019. – Vol. 6. – No 4. – P. 694–700.

68. Fernandez Suarez, F.E. Intraoperative care for aortic surgery using circulatory arrest / F.E. Fernández Suárez, D. Fernández Del Valle, A. González Alvarez, B. Pérez-Lozano // *Journal of thoracic disease*. – 2017. – Vol. 9 (Suppl 6). – P. S508–S520.

69. Ferreira, L.O. Biochemical Changes in Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: New Insights / L.O. Ferreira, V.W. Vasconcelos, J.S. Lima, J.R. Vieira Neto, G.E. da Costa, J.C. Esteves, S.C. de Sousa, J.A. Moura, F.R.S. Santos, J.M. Leitão Filho, M.R. Protásio, P.S. Araújo, C.J.D.S. Lemos, K.D. Resende, D.C.F. Lopes // *Journal of personalized medicine*. – 2023. – Vol. 13. – No 10. – P. 1506.

70. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C. Sessa // *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33. – No 7. – P. 829–837d.

71. Foster, M.W. S-nitrosylation in health and disease / M.W. Foster, T.J. McMahon, J.S. Stamler // *Trends in molecular medicine*. – 2003. – Vol. 9. – No 4. – P. 160–168.

72. Fox-Robichaud, A. Inhaled NO as a viable antiadhesive therapy for ischemia/reperfusion injury of distal microvascular beds / A. Fox-Robichaud, D. Payne, S.U. Hasan, L. Ostrovsky, T. Fairhead, P. Reinhardt, P. Kubes // *The Journal of clinical investigation*. – 1998. – Vol. 101. – No 11. – P. 2497–2505.

73. Gocoł, R. The Role of Deep Hypothermia in Cardiac Surgery / R. Gocoł, D. Hudziak, J. Bis, K. Mendrala, Ł. Morkisz, P. Podsiadło, S. Kosiński, J. Piątek, T. Darocha // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – Vol. 18. – No 13. – P. 7061.

74. Gonzalez, L.M. Animal models of ischemia-reperfusion-induced intestinal injury: progress and promise for translational research / L.M. Gonzalez, A.J. Moeser, A.T. Blikslager // *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. – 2015. – Vol. 308. – No 2. – P. G63–G75.

75. Grafver, I. Intestinal Fatty Acid-Binding Protein as a Potential Biomarker for Gastrointestinal Complications after Complex Endovascular Aortic Surgery / I. Grafver, M. Edström, J. Seilitz, B. Axelsson, A. Pirouzram, T.M. Hörer, K.F. Nilsson // *Annals of vascular surgery*. – 2024. – Vol. 106. – P. 176–183.
76. Granger, D.N. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept / D.N. Granger, P.R. Kvietys // *Redox biology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 524–551.
77. Grootjans, J. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model / J. Grootjans, K. Lenaerts, J.P. Derikx, R.A. Matthijsen, A.P. de Bruïne, A.A. van Bijnen, R.M. van Dam, C.H. Dejong, W.A. Buurman // *The American journal of pathology*. – 2010. – Vol. 176. – No 5. – P. 2283–2291.
78. Groschwitz, K.R. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis / K.R. Groschwitz, S.P. Hogan // *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. – Vol. 124. – No 1. – P. 3–20.
79. Habes, Q.L.M. Markers of Intestinal Damage and their Relation to Cytokine Levels in Cardiac Surgery Patients / Q.L.M. Habes, V. Linssen, S. Nooijen, D. Kiers, J. Gerretsen, P. Pickkers, G.J. Scheffer, M. Kox // *Shock (Augusta, Ga.)*. – 2017. – Vol. 47. – No 6. – P. 709–714.
80. Habes, Q.L.M. Relationships Between Systemic Inflammation, Intestinal Damage and Postoperative Organ Dysfunction in Adults Undergoing Low-Risk Cardiac Surgery / Q.L.M. Habes, N. Kant, R. Beunders, R. van Groenendael, J. Gerretsen, M. Kox, P. Pickkers // *Heart, lung & circulation*. – 2023. – Vol. 32. – No 3. – P. 395–404.
81. Halfvarson, J. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease / J. Halfvarson, C.J. Brislawn, R. Lamendella, Y. Vázquez-Baeza, W.A. Walters, L.M. Bramer, M. D'Amato, F. Bonfiglio, D.

McDonald, A. Gonzalez, E.E. McClure, M.F. Dunklebarger, R. Knight, J.K. Jansson // *Nature microbiology*. – 2017. – Vol. 2. – P. 17004.

82. Hauser, B. Nitric oxide, leukocytes and microvascular permeability: causality or bystanders? / B. Hauser, M. Matejovic, P. Radermacher // *Critical care (London, England)*. – 2008. – Vol. 12. – No 1. – P. 104.

83. Hof, S. Effects of remote ischemic preconditioning on early markers of intestinal injury in experimental hemorrhage in rats / S. Hof, H. Untiedt, A. Hübner, C. Marcus, A. Kuebart, A. Herminghaus, C. Vollmer, I. Bauer, O. Picker, R. Truse // *Scientific reports*. – 2024. – Vol. 14. – No 1. – P. 12960.

84. Hotter, G. Intestinal preconditioning is mediated by a transient increase in nitric oxide / G. Hotter, D. Closa, M. Prados, L. Fernández-Cruz, N. Prats, E. Gelpí, J. Roselló-Catafau // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1996. – Vol. 222. – No 1. – P. 27–32.

85. Hutcheson, I.R. Role of nitric oxide in maintaining vascular integrity in endotoxin-induced acute intestinal damage in the rat / I.R. Hutcheson, B.J. Whittle, N.K. Boughton-Smith // *British journal of pharmacology*. – 1990. – Vol. 101. – No 4. – P. 815–820.

86. Insete, J. The cGMP/PKG pathway as a common mediator of cardioprotection: translatability and mechanism / J. Insete, D. Garcia-Dorado // *British journal of pharmacology*. – 2015. – Vol. 172. – No 8. – P. 1996–2009.

87. Isselbacher, E.M. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / E.M. Isselbacher, O. Preventza, J. 3rd Hamilton Black, J.G. Augoustides, A.W. Beck, M.A. Bolen, A.C. Braverman, B.E. Bray, M.M. Brown-Zimmerman, E.P. Chen, T.J. Collins, A. Jr DeAnda, C.L. Fanola, L.N. Girardi, C.W. Hicks, D.S. Hui, W. Schuyler Jones, V. Kalahasti, K.M. Kim, D.M. Milewicz, G.S. Oderich, L. Ogbechie, S.B. Promes, E. Gyang Ross, M.L.

Schermerhorn, S. Singleton Times, E.E. Tseng, G.J. Wang, Y.J. Woo // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146. – 24. – P. e334–e482.

88. Jiang, S. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: A literature review / S. Jiang, C. Dandu, X. Geng // *Brain circulation*. – 2020. – Vol. 6. – No 4. – P. 248–253.

89. Kaibori, M. Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in Liver Injury: Liver Protective Effects on Primary Rat Hepatocytes / M. Kaibori, T. Okumura, K. Sato, M. Nishizawa, M. Kon // *Inflammation allergy drug targets*. – 2015. – Vol. 14. – No 2. – P. 77–83.

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

91. Kamenshchikov, N.O. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Review Article / N.O. Kamenshchikov, N. Duong, L. Berra // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – No 4. – P. 1085.

92. Kanwar, S. Time course of nitric oxide production and epithelial dysfunction during ischemia/reperfusion of the feline small intestine / S. Kanwar, B.L. Tepperman, D. Payne, L.R. Sutherland, P. Kubes // *Circulatory shock*. – 1994. – Vol. 42. – No 3. – P. 135–140.

93. Kawata, K. A spontaneous nitric oxide donor ameliorates small bowel ischemia-reperfusion injury in dogs / K. Kawata, I. Takeyoshi, K. Iwanami, Y. Sunose, M. Aiba, S. Ohwada, K. Matsumoto, Y. Morishita // *Digestive diseases and sciences*. – 2001. – Vol. 46. – No 8. – P. 1748–1756.

94. Ketelut-Carneiro, N. Apoptosis, Pyroptosis, and Necroptosis-Oh My! The Many Ways a Cell Can Die / N. Ketelut-Carneiro, K.A. Fitzgerald // *Journal of molecular biology*. – 2022. – Vol. 434. – No 4. – P. 167378.

95. Khaladj, N. Hypothermic circulatory arrest with moderate, deep or profound hypothermic selective antegrade cerebral perfusion: which temperature provides best brain protection? / N. Khaladj, S. Peterss, P. Oetjen, R. von Wasielewski, G. Hauschild, M. Karck, A. Haverich, C. Hagl // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 30. – No 3. – P. 492–498.

96. Kirkpatrick, A.W. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome / A.W. Kirkpatrick, D.J. Roberts, J. De Waele, R. Jaeschke, M.L. Malbrain, B. De Keulenaer, J. Duchesne, M. Bjorck, A. Leppaniemi, J.C. Ejike, M. Sugrue, M. Cheatham, R. Ivatury, C.G. Ball, A. Reintam Blaser, A. Regli, Z.J. Balogh, S. D'Amours, D. Debergh, M. Kaplan, E. Kimball, C. Olvera // *Intensive care medicine*. – 2013. – Vol. 39. – No 7. – P. 1190–1206.

97. Knežević, D. Endothelial Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Narrative Review and Clinical Implications / D. Knežević, B. Čurko-Cofek, T. Batinac, G. Laškarin, M. Rakić, M. Šoštarič, M. Zdravković, A. Šustić, V. Sotošek, L. Batičić // *Journal of cardiovascular development and disease*. – 2023. – Vol. 10. – No 5. – P. 213.

98. Knott, A.B. Nitric oxide in health and disease of the nervous system / A.B. Knott, E. Bossy-Wetzel // *Antioxidants & redox signaling*. – 2009. – Vol. 11. – No 3. – P. 541–554.

99. Kobayashi, J. Nitric oxide bioavailability for red blood cell deformability in the microcirculation: A review of recent progress / J. Kobayashi, K. Ohtake, I. Murata, K. Sonoda // *Nitric Oxide*. – 2022. – Vol. 129. – P. 25–29.

100. Kolios, G. Nitric oxide in inflammatory bowel disease: a universal messenger in an unsolved puzzle / G. Kolios, V. Valatas, S.G. Ward // *Immunology*. – 2004. – Vol. 113. – No 4. – P. 427–437.
101. Krejci, V. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis / V. Krejci, L.B. Hildebrand, G.H. Sigurdsson // *Critical care medicine*. – 2006. – Vol. 34. – No 5. – P. 1456–1463.
102. Król, M. Human Nitric Oxide Synthase-Its Functions, Polymorphisms, and Inhibitors in the Context of Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Diseases / M. Król, M. Kepinska // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 22. – No 1. – P. 56.
103. Lanas, A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract / A. Lanas // *Arthritis Res Ther*. – 2008. – Vol. 10 (Suppl 2). – P. S4.
104. Lancaster, J.R. Historical origins of the discovery of mammalian nitric oxide (nitrogen monoxide) production/physiology/pathophysiology / J.R. Lancaster // *Biochemical pharmacology*. – 2020. – Vol. 76. – P. 113793.
105. Lang, J.D. Inhaled NO accelerates restoration of liver function in adults following orthotopic liver transplantation / J.D. Jr Lang, X. Teng, P. Chumley, J.H. Crawford, T.S. Isbell, B.K. Chacko, Y. Liu, N. Jhala, D.R. Crowe, A.B. Smith, R.C. Cross, L. Frenette, E.E. Kelley, D.W. Wilhite, C.R. Hall, G.P. Page, M.B. Fallon, J.S. Bynon, D.E. Eckhoff, R.P. Patel // *The Journal of clinical investigation*. – 2007. – Vol. 117. – No 9. – P. 2583–2591.
106. Leaphart, C.L. The gut is a motor of organ system dysfunction / C.L. Leaphart, J.J.3rd. Tepas // *Surgery*. – 2007. – Vol. 141. – No 5. – P. 563–569.
107. Lee, D.H. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion / D.H. Lee, M.J. Dane, B.M. van den Berg, M.G. Boels, J.W. van Teeffelen, R. de Mutsert, M. den

Heijer, F.R. Rosendaal, J. van der Vlag, A.J. van Zonneveld, H. Vink, T.J. Rabelink // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9. – No 5. – P. e96477.

108. Leo, F. Red Blood Cell and Endothelial eNOS Independently Regulate Circulating Nitric Oxide Metabolites and Blood Pressure / F. Leo, T. Suvorava, S.K. Heuser, J. Li, A. LoBue, F. Barbarino, E. Piragine, R. Schneckmann, B. Hutzler, M.E. Good, B.O. Fernandez, L. Vornholz, S. Rogers, A. Doctor, M. Grandoch, J. Stegbauer, E. Weitzberg, M. Feelisch, J.O. Lundberg, B.E. Isakson, M. Kelm, M.M. Cortese-Krott // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144. – No 11. – P. 870–889.

109. Li, F. Intestinal Mucosal Immune Barrier: A Powerful Firewall Against Severe Acute Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury via the Gut-Lung Axis / F. Li, Z. Wang, Y. Cao, B. Pei, X. Luo, J. Liu, P. Ge, Y. Luo, S. Ma, H. Chen // *J Inflamm Res*. – 2024. – Vol. 17. – P. 2173–2193.

110. Li, H. Nitric oxide and mitochondrial function in cardiovascular diseases / H. Li, Z. Cheng, D. Wu, Q. Hu // *Nitric oxide: biology and chemistry*. – 2025. – Vol. 154. – P. 42–50.

111. Li, X.Y. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis / X.Y. Li, C. He, Y. Zhu, N.H. Lu // *World J Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 26. – No 18. – P. 2187–2193.

112. Li, Y. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System / Y. Li, L. Jin, T. Chen // *BioMed research international*. – 2020. – P. 2032057.

113. Linden, S.K. Mucins in the mucosal barrier to infection / S.K. Linden, P. Sutton, N.G. Karlsson, V. Korolik, M.A. McGuckin // *Mucosal immunology*. – 2008. – Vol. 1. – No 3. – P. 183–197.

114. Liu, Q. Lung immune tone via gut-lung axis: gut-derived LPS and short-chain fatty acids' immunometabolic regulation of lung IL-1 β , FFAR2, and FFAR3 expression / Q. Liu, X. Tian, D. Maruyama, M. Arjomandi, A. Prakash // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2021. – Vol. 321. – No 1. – P. L65-L78.

115. LoBue, A. Red blood cell endothelial nitric oxide synthase: A major player in regulating cardiovascular health / A. LoBue, S.K. Heuser, M. Lindemann, J. Li, M. Rahman, M. Kelm, J. Stegbauer, M.M. Cortese-Krott // *British journal of pharmacology*. – 2023.
116. Louis, K. Bacterial translocation in an experimental model of multiple organ dysfunctions / K. Louis, M.G. Netea, D.P. Carrer, A. Kotsaki, V. Mylona, A. Pistiki, A. Savva, K. Roditis, A. Alexis, J.W. Van der Meer, E.J. Giamarellos-Bourboulis // *The Journal of surgical research*. – 2013. – Vol. 183. – No 2. – P. 686–694.
117. Lundberg, J.O. Nitric oxide signaling in health and disease / J.O. Lundberg, E. Weitzberg // *Cell*. – 2022. – Vol. 185. – No 16. – P. 2853–2878.
118. MacNaughton, W.K. Endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) has protective actions in the stomach / W.K. MacNaughton, G. Cirino, J.L. Wallace // *Life sciences*. – 1989. – Vol. 45. – No 20. – P. 1869–1876.
119. Magierowski, M. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing / M. Magierowski, K. Magierowska, S. Kwiecien, T. Brzozowski // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – No 5. – P. 9099–123.
120. Mahdi, A. Novel perspectives on redox signaling in red blood cells and platelets in cardiovascular disease / A. Mahdi, M.M. Cortese-Krott, M. Kelm, N. Li, J. Pernow // *Free Radic Biol Med*. – 2021. – Vol. 168. – P. 95–109.
121. Manoly, I. Neuroprotective strategies with circulatory arrest in open aortic surgery - A meta-analysis / I. Manoly, M. Uzzaman, D. Karangelis, M. Kuduvalli, E. Georgakarakos, C. Quarto, R. Ravishankar, F. Mitropoulos, A. Nasir // *Asian cardiovascular & thoracic annals*. – 2022. – Vol. 30. – No 6. – P. 635–644.
122. Manos, J. The human microbiome in disease and pathology / J. Manos // *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 130. – No 12. – P. 690–705.

123. Marjanovic, J.A. Stimulatory roles of nitric-oxide synthase 3 and guanylyl cyclase in platelet activation / J.A. Marjanovic, Z. Li, A. Stojanovic, X. Du // *The Journal of biological chemistry*. – 2005. – Vol. 280. – No 45. – P. 37430–37438.

124. Mazzolai, L. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases / L. Mazzolai, G. Teixido-Tura, S. Lanzi, V. Boc, E. Bossone, M. Brodmann, A. Bura-Rivière, J. De Backer, S. Deglise, A. Della Corte, C. Heiss, M. Kałużna-Oleksy, D. Kurpas, C.M. McEniery, T. Mirault, A.A. Pasquet, A. Pitcher, H.A.I. Schaubroeck, O. Schlager, P.A. Sirnes, M.G. Sprynger, E. Stabile, F. Steinbach, M. Thielmann, R.R.J. van Kimmenade, M. Venermo, J.F. Rodriguez-Palomares // *European heart journal*. – 2024. – Vol. 45. – No 36. – P. 3538–3700.

125. Mellgren, K. Effect of nitric oxide gas on platelets during open heart operations / K. Mellgren, G. Mellgren, S. Lundin, A. Wennmalm, H. Wadenvik // *The Annals of thoracic surgery*. – 1998. – Vol. 65. – No 5. – P. 1335–1341.

126. Memet, O. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia / O. Memet, L. Zhang, J. Shen // *Annals of translational medicine*. – 2019. – Vol. 7. – No 16. – P. 394.

127. Mendes-Braz, M. The current state of knowledge of hepatic ischemia-reperfusion injury based on its study in experimental models / M. Mendes-Braz, M. Elias-Miró, M.B. Jiménez-Castro, A. Casillas-Ramírez, F.S. Ramalho, C. Peralta // *Journal of biomedicine & biotechnology*. – 2012. – P. 298657.

128. Mukhtar, A. Splanchnic and systemic circulation cross talks: Implications for hemodynamic management of liver transplant recipients / A. Mukhtar, A. Lotfy, A. Hussein, E. Fouad // *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*. – 2020. – Vol. 34. – No 1. – P. 109–118.

129. Musajee, M. Acute Kidney Injury in Patients with Acute Type B Aortic Dissection / M. Musajee, E. Katsogridakis, Y. Kiberu, C. Banerjee, R.

George, B. Modarai, A. Saratzis, B. Sandford // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. – 2023. – Vol. 65. – No 2. – P. 256–262.

130. Nakamura, F. Effects of Norepinephrine on the Intestinal Vascular System in Rabbits With Endotoxic Shock / F. Nakamura, T. Muroya, A. Onoe, H. Ikegawa, Y. Kuwagata // *Shock*. – 2021. – Vol. 55. – No 6. – P. 827–831.

131. Nielsen, C. L- and D-lactate as biomarkers of arterial-induced intestinal ischemia: an experimental study in pigs / C. Nielsen, F.V. Mortensen, E.J. Erlandsen, J.S. Lindholt // *International journal of surgery (London, England)*. – 2012. – Vol. 10. – No 6. – P. 296–300.

132. Ohnishi, S.T. A simplified method of quantitating protein using the biuret and phenol reagents / S.T. Ohnishi, J.K. Barr // *Anal. Biochem.* – 1978. – No 86. – P. 193.

133. Olia, S.E. Mechanical blood trauma in assisted circulation: sublethal RBC damage preceding hemolysis / S.E. Olia, T.M. Maul, J.F. Antaki, M.V. Kameneva // *The International journal of artificial organs*. – 2016. – Vol. 39. – No 4. – P. 150–159.

134. Otani, S. Gut integrity in critical illness / S. Otani, C.M. Coopersmith // *Journal of intensive care*. – 2019. – Vol. 7. – No 17.

135. Owusu, B.Y. Nitric oxide formation versus scavenging: the red blood cell balancing act / B.Y. Owusu, R. Stapley, R.P. Patel // *J Physiol*. – 2012. – Vol. 590. – P. 4993–5000.

136. Pacini, D. Visceral organ protection in aortic arch surgery: safety of moderate hypothermia / D. Pacini, A. Pantaleo, L. Di Marco, A. Leone, G. Barberio, G. Murana, S. Castrovinci, S. Sottili, R. Di Bartolomeo // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 46. – No 3. – P. 438–443.

137. Papapetropoulos, A. Pharmacology of the 'gasotransmitters' NO, CO and H₂S: translational opportunities / A. Papapetropoulos, R. Foresti, P. Ferdinandy // *British journal of pharmacology*. – 2015. – Vol. 172. – No 6. – P. 1395–1396.
138. Paparella, D. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update / D. Paparella, T.M. Yau, E. Young // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. 21. – No 2. – P. 232–244.
139. Parsons, S.P. Nitric Oxide Is Essential for Generating the Minute Rhythm Contraction Pattern in the Small Intestine, Likely via ICC-DMP / S.P. Parsons, J.D. Huizinga // *Frontiers in neuroscience*. – 2021. – Vol. 14. – P. 592664.
140. Parthasarathi, K. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability / K. Parthasarathi, H.H. Lipowsky // *Am J Physiol*. – 1999. – Vol. 277. – No 6. – P. H2145–H2157.
141. Peoc'h, K. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far / K. Peoc'h, A. Nuzzo, K. Guedj, C. Paugam, O. Corcos // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2018. – Vol. 56. – No 3. – P. 373–385.
142. Peterss, S. Patient management in aortic arch surgery / S. Peterss, M. Pichlmaier, A. Curtis, M. Luehr, F. Born, C. Hagl // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 51 (suppl 1). – P. i4–i14.
143. Pichugin, V.V. Combined Administration of Nitric Oxide and Hydrogen into Extracorporeal Circuit of Cardiopulmonary Bypass as a Method of Organ Protection during Cardiac Surgery / V.V. Pichugin, A.V. Derugina, S.E. Domnin, A.S. Shirshin, S.A. Fedorov, S.N. Buranov, S.A. Jourko, M.V. Ryazanov, D.A. Danilova, Y.D. Brichkin // *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. – 2023. – Vol. 15. – No 5. – P. 15–22.

144. Piton, G. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients / G. Piton, C. Manzon, E. Monnet, B. Cypriani, O. Barbot, J.C. Navellou, F. Carbonnel, G. Capellier // *Intensive care medicine*. – 2010. – Vol. 36. – No 4. – P. 702–706.
145. Poredos, P. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications / P. Poredos, A.V. Poredos, I. Gregoric // *Angiology*. – 2021. – Vol. 72. – No 7. – P. 604–615.
146. Porro, B. Red Blood Cell Morphodynamics: A New Potential Marker in High-Risk Patients / B. Porro, E. Conte, A. Zaninoni, P. Bianchi, F. Veglia, S. Barbieri, S. Fiorelli, S. Eligini, A. Di Minno, S. Mushtaq, E. Tremoli, V. Cavalca, D. Andreini // *Front Physiol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 603633.
147. Puis, L. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / L. Puis, M. Milojevic, C. Boer, F.M.J.J. De Somer, T. Gudbjartsson, J. van den Goor, T.J. Jones, V. Lomivorotov, F. Merkle, M. Ranucci, G. Kunst, A. Wahba // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2020. – Vol. 30. – No 2. – P. 161–202.
148. Qu, X.W. Type I nitric oxide synthase (NOS) is the predominant NOS in rat small intestine. Regulation by platelet-activating factor / X.W. Qu, H. Wang, R.A. Rozenfeld, W. Huang, W. Hsueh // *Biochimica et biophysica acta*. – 1999. – Vol. 1451. – No 1. – P. 211–217.
149. Raveendran, D. The prognostic significance of postoperative hyperbilirubinemia in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis / D. Raveendran, J.C. Penny-Dimri, R. Segal, J.A. Smith, M. Plummer, Z. Liu, L.A. Perry // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2022. – Vol. 17. – No 1. – P. 129.
150. Redaelli, S. Nitric oxide: Clinical applications in critically ill patients / S. Redaelli, A. Magliocca, R. Malhotra, G. Ristagno, G. Citerio, G. Bellani, L. Berra, E. Rezoagli // *Nitric oxide: biology and chemistry*. – 2022. – Vol. 121. – P. 20–33.

151. Rehman, N. Insight of Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a Potential Biomarker in the Biology of Epithelial Damage of Gastrointestinal Membrane / N. Rehman, A. Pandey // *Curr Protein Pept Sci.* – 2025.

152. Reintam Blaser, A. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems / A. Reintam Blaser, M.L. Malbrain, J. Starkopf, S. Fruhwald, S.M. Jakob, J. De Waele, J.P. Braun, M. Poeze, C. Spies // *Intensive care medicine.* – 2012. – Vol. 38. – No 3. – P. 384–394.

153. Renk, H. Oxygenation and intestinal perfusion and its association with perturbations of the early life gut microbiota composition of children with congenital heart disease / H. Renk, U. Schoppmeier, J. Müller, V. Kuger, F. Neunhoffer, C. Gille, S. Peter // *Frontiers in microbiology.* – 2025. – Vol. 15. – P. 1468842.

154. Rezoagli, E. Pulmonary and Systemic Vascular Resistances After Cardiopulmonary Bypass: Role of Hemolysis / E. Rezoagli, F. Ichinose, S. Strelow, N. Roy, K. Shelton, R. Matsumine, L. Chen, E.A. Bittner, D.B. Bloch, W.M. Zapol, L. Berra // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* – 2017. – Vol. 31. – No 2. – P. 505–515.

155. Ricciardolo, F.L. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system / F.L. Ricciardolo, P.J. Sterk, B. Gaston, G. Folkerts // *Physiological reviews.* – 2004. – Vol. 84. – No 3. – P. 731–765.

156. Rimmer, L. The History of Deep Hypothermic Circulatory Arrest in Thoracic Aortic Surgery / L. Rimmer, M. Fok, M. Bashir // *Aorta (Stamford, Conn.).* – 2014. – Vol. 2. – No 4. – P. 129–134.

157. Roos, D. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery / D. Roos, L.M. Dijkstra, J.G. Tijssen, D.J. Gouma, M.F. Gerhards, H.M. Oudemans-van

Straaten // *The British journal of surgery*. – 2013. – Vol. 100. – No 12. – P. 1579–1588.

158. Russo, I. Platelets and Cardioprotection: The Role of Nitric Oxide and Carbon Oxide / I. Russo, C. Barale, E. Melchionda, C. Penna, P. Pagliaro // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – No 7. – P. 6107.

159. Sánchez-Hernández, C.D. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches / C.D. Sánchez-Hernández, L.A. Torres-Alarcón, A. González-Cortés, A.N. Peón // *Mediators of inflammation*. – 2020. – P. 8405370.

160. Sanders, K.M. Nitric oxide and its role as a non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurotransmitter in the gastrointestinal tract / K.M. Sanders, S.M. Ward // *British journal of pharmacology*. – 2019. – Vol. 176. – No 2. – P. 212–227.

161. Sautner, T. Early effects of catecholamine therapy on mucosal integrity, intestinal blood flow, and oxygen metabolism in porcine endotoxin shock / T. Sautner, C. Wessely, M. Riegler, R. Sedivy, P. Götzinger, U. Losert, E. Roth, R. Jakesz, R. Függer // *Annals of surgery*. – 1998. – Vol. 228. – No 2. – P. 239–248.

162. Schaffer, M.R. Nitric oxide regulates wound healing / M.R. Schaffer, U. Tantry, S.S. Gross, H.L. Wasserburg, A. Barbul // *The Journal of surgical research*. – 1996. – Vol. 63. – No 1. – P. 237–240.

163. Seilitz, J. A Randomized Porcine Study in Low Cardiac Output of Vasoactive and Inotropic Drug Effects on the Gastrointestinal Tract / J. Seilitz, I. Grafver, L. Kizakiewicz, I. Oikonomakis, K. Jansson, B. Axelsson, K.F. Nilsson // *Shock (Augusta, Ga.)*. – 2021. – Vol. 56. – No 2. – P. 308–317.

164. Selim, J. Cardiopulmonary bypass increases endothelial dysfunction after pulmonary ischaemia-reperfusion in an animal model / J. Selim, M. Hamzaoui, I. Boukhalfa, Z. Djerada, L. Chevalier, N. Piton, D. Genty, E. Besnier,

T. Clavier, A. Dumesnil, S. Renet, P. Mulder, F. Doguet, F. Tamion, B. Veber, V. Richard, J.M. Baste // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2021. – Vol. 59. – No 5. – P. 1037–1047.

165. Shiva, S. Nitrite augments tolerance to ischemia/reperfusion injury via the modulation of mitochondrial electron transfer / S. Shiva, M.N. Sack, J.J. Greer, M. Duranski, L.A. Ringwood, L. Burwell, X. Wang, P.H. MacArthur, A. Shoja, N. Raghavachari, J.W. Calvert, P.S. Brookes, D.J. Lefer, M.T. Gladwin // *The Journal of experimental medicine*. – 2007. – Vol. 204. – No 9. – P. 2089–2102.

166. Signori, D. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases / D. Signori, A. Magliocca, K. Hayashida, J.A. Graw, R. Malhotra, G. Bellani, L. Berra, E. Rezoagli // *Intensive care medicine experimental*. – 2022. – Vol. 10. – No 1. – P. 28.

167. Simmonds, M.J. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell / M.J. Simmonds, J.A. Detterich, P. Connes // *Biorheology*. – 2014. – Vol. 51. – No (2-3). – P. 121–134.

168. Siriussawakul, A. Role of nitric oxide in hepatic ischemia-reperfusion injury / A. Siriussawakul, A. Zaky, J.D. Lang // *World journal of gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16. – No 48. – P. 6079–6086.

169. Sly, M.K. Inhibition of surface-induced platelet activation by nitric oxide / M.K. Sly, M.D. Prager, R.C. Eberhart, M.E. Jessen, P.V. Kulkarni // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. – 1995. – Vol. 41. – No 3. – P. M394–M398.

170. Smit, M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients: A narrative review of past, present, and future steps / M. Smit, M. van Meurs, J.G. Zijlstra // *Scandinavian journal of surgery: SJS: official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. – 2022. – Vol. 111. – No 1. – P. 14574969211030128.

171. Snygg, J. Intestinal nitric oxide output during reduced mucosal blood flow in healthy volunteers / J. Snygg, A. Aneman, A. Pettersson, L. Fändriks // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – No 8. – P. 2198–2204.

172. Soares, R.O.S. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies / R.O.S. Soares, D.M. Losada, M.C. Jordani, P. Évora, O. Castro-E-Silva // *International journal of molecular sciences.* – 2019. – Vol. 20. – No 20. – P. 5034.

173. Sorbara, M.T. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them / M.T. Sorbara, E.G. Pamer // *Mucosal immunology.* – 2019. – Vol. 12. – No 1. – P. 1–9.

174. SuDDICU Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Myburgh, J.A. Effect of Selective Decontamination of the Digestive Tract on Hospital Mortality in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial / J.A. Myburgh, I.M. Seppelt, F. Goodman, L. Billot, M. Correa, J.S. Davis, A.C. Gordon, N.E. Hammond, J. Iredell, Q. Li, S. Micallef, J. Miller, J. Mysore, C. Taylor, P.J. Young, B.H. Cuthbertson, S.R. Finfer // *JAMA.* – 2022. – Vol. 328. – No 19. – P. 1911–1921.

175. Taha, M.O. Effect of ischemic preconditioning on injuries caused by ischemia and reperfusion in rat intestine / M.O. Taha, R. Miranda-Ferreira, A.C. Chang, A.M. Rodrigues, I.S. Fonseca, L.B. Toral, M.R. Cardoso, M.J. Simões, I.S. Oliveira-Junior, H.P. Monteiro, D.J. Fagundes, N.S. Taha, A. Caricati-Neto // *Transplantation proceedings.* – 2012. – Vol. 44. – No 8. – P. 2304–2308.

176. Tang, W.H.W. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure / W.H.W. Tang, D.Y. Li, S.L. Hazen // *Nature reviews. Cardiology.* – 2019. – Vol. 16. – No 3. – P. 137–154.

177. Taylor, C.T. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia / C.T. Taylor, S. Moncada // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2010. – Vol. 30. – No 4. – P. 643–647.

178. Tenopoulou, M. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism / M. Tenopoulou, P.T. Doulias // *F1000Research*. – 2020. – Vol. 9 (Faculty Rev). – P. 1190.

179. Thuijls, G. Urine-based detection of intestinal tight junction loss / G. Thuijls, J.P. Derikx, J.J. de Haan, J. Grootjans, A. de Bruïne, A.A. Masclee, E. Heineman, W.A. Buurman // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2010. – Vol. 44. – No 1. – P. e14–e19.

180. Tomita, R. A role of nitric oxide in Hirschsprung's disease / R. Tomita, K. Munakata, Y. Kurosu, K. Tanjoh // *Journal of pediatric surgery*. – 1995. – Vol. 30. – No 3. – P. 437–440.

181. Tyszko, M. Citrulline, Intestinal Fatty Acid-Binding Protein and the Acute Gastrointestinal Injury Score as Predictors of Gastrointestinal Failure in Patients with Sepsis and Septic Shock / M. Tyszko, A. Lemańska-Perek, J. Śmiechowicz, P. Tomaszewska, P. Biecek, W. Gozdzik, B. Adamik // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – No 9. – P. 2100.

182. van der Voort, P.H. Can serum L-lactate, D-lactate, creatine kinase and I-FABP be used as diagnostic markers in critically ill patients suspected for bowel ischemia / P.H. van der Voort, B. Westra, J.P. Wester, R.J. Bosman, I. van Stijn, I.A. Haagen, F.J. Loupatty, S. Rijkenberg // *BMC anesthesiology*. – 2014. – Vol. 14. – No 111.

183. Varga, S. Neuronal Nitric Oxide Mediates the Anti-inflammatory Effects of Intestinal Ischemic Preconditioning / S. Varga, L. Juhász, P. Gál, G. Bogáts, M. Boros, Z. Palásthy, A. Szabó, J. Kaszaki // *The Journal of surgical research*. – 2019. – Vol. 244. – P. 241–250.

184. Vermeulen Windsant, I.C. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage / I.C. Vermeulen Windsant, N.C. de Wit, J.T. Sertorio, A.A. van Bijnen, Y.M. Ganushchak, J.H. Heijmans, J.E. Tanus-Santos, M.J. Jacobs, J.G. Maessen, W.A. Buurman // *Front Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 340.

185. Wallace, J.L. Nitric oxide in the gastrointestinal tract: opportunities for drug development / J.L. Wallace // *British journal of pharmacology.* – 2019. – Vol. 176. – No 2. – P. 147–154.

186. Wallace, J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? / J.L. Wallace // *Physiological reviews.* – 2008. – Vol. 88. – No 4. – P. 1547–1565.

187. Wang, J. Intestinal ischemic reperfusion injury: Recommended rats model and comprehensive review for protective strategies / J. Wang, W. Zhang, G. Wu // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – Vol. 138. – P. 111482.

188. Wang, Y.H. Current progress of research on intestinal bacterial translocation / Y.H. Wang // *Microb Pathog.* – 2021. – Vol. 152. – P. 104652.

189. Wang, Y.H. Gut microbiota-derived succinate aggravates acute lung injury after intestinal ischaemia/reperfusion in mice / Y.H. Wang, Z.Z. Yan, S.D. Luo, J.J. Hu, M. Wu, J. Zhao, W.F. Liu, C. Li, K.X. Liu // *Eur Respir J.* – 2023. – Vol. 61. – No 2. – P. 2200840.

190. Wang, Y.Y. Role of Reduced Nitric Oxide in Liver Cell Apoptosis Inhibition During Liver Damage / Y.Y. Wang, M.T. Chen, H.M. Hong, Y. Wang, Q. Li, H. Liu, M.W. Yang, F.F. Hong, S.L. Yang // *Archives of medical research.* – 2018. – Vol. 49. – No 4. – P. 219–225.

191. Wang, Z. The gut-lung axis in severe acute Pancreatitis-associated lung injury: The protection by the gut microbiota through short-chain fatty acids /

Z. Wang, J. Liu, F. Li, Y. Luo, P. Ge, Y. Zhang, H. Wen, Q. Yang, S. Ma, H. Chen // *Pharmacological research*. – 2022. – Vol. 182. – P. 106321.

192. Wilson, C. Amylase and gut infarction / C. Wilson, C.W. Imrie // *The British journal of surgery*. – 1986. – Vol. 73. – No 3. – P. 219–221.

193. Wittekamp, B.H.J. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review / B.H.J. Wittekamp, E.A.N. Oostdijk, B.H. Cuthbertson, C. Brun-Buisson, M.J.M. Bonten // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46. – No 2. – P. 343–349.

194. Wu, H. Low potassium disrupt intestinal barrier and result in bacterial translocation / H. Wu, R. Huang, J. Fan, N. Luo, X. Yang // *Journal of translational medicine*. – 2022. – Vol. 20. – No 1. – P. 309.

195. Xiong, Y. Organ damage evaluation in a temperature-controlled circulatory arrest rat model / Y. Xiong, Q. Zheng, C. Wang, W. Yan, W. He // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2022. – Vol. 22. – No 1. – P. 527.

196. Yan, T.D. Standardizing clinical end points in aortic arch surgery: a consensus statement from the International Aortic Arch Surgery Study Group / T.D. Yan, D.H. Tian, S.A. LeMaire, G.C. Hughes, E.P. Chen, Misfeld M, R.B. Griepp, T. Kazui, P.G. Bannon, J.S. Coselli, J.A. Elefteriades, N.T. Kouchoukos, M.J. Underwood, J.P. Mathew, F.W. Mohr, A. Oo, T.M. Sundt, J.E. Bavaria, R. Di Bartolomeo, M. Di Eusanio, S. Trimarchi // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – No 15. – P. 1610–1616.

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

198. Yang, B. Vascular surgery-related organ injury and protective strategies: update and future prospects / B. Yang, A. Fung, C. Pac-Soo, D. Ma // *Br J Anaesth*. – 2016. – Vol. 117 (Suppl 2). – P. ii32–ii43.

199. Yang, Z. Knockdown of TNF- α alleviates acute lung injury in rats with intestinal ischemia and reperfusion injury by upregulating IL-10 expression / Z. Yang, X.R. Zhang, Q. Zhao, S.L. Wang, L.L. Xiong, P. Zhang, B. Yuan, Z.B. Zhang, S.Y. Fan, T.H. Wang, Y.H. Zhang // International journal of molecular medicine. – 2018. – Vol. 42. – No 2. – P. 926–934.
200. Yu, L.C. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology / L.C. Yu, J.T. Wang, S.C. Wei, Y.H. Ni // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2012. – Vol. 3. – No 1. – P. 27–43.
201. Yuan, D.D. Intestinal injury following liver transplantation was mediated by TLR4/NF- κ B activation-induced cell apoptosis / D.D. Yuan, X.J. Chi, Y. Jin, X. Li, M. Ge, W.L. Gao, J.Q. Guan, A.L. Zhang, Z.Q. Hei // Molecular medicine reports. – 2016. – Vol. 13. – No 2. – P. 1525–1532.
202. Zakkar, M. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress / M. Zakkar, G. Guida, M.S. Suleiman, G.D. Angelini // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2015. – P. 189863.
203. Zhang, H. LPS induces permeability injury in lung microvascular endothelium via AT(1) receptor / H. Zhang, G.Y. Sun // Archives of biochemistry and biophysics. – 2005. – Vol. 441. – No 1. – P. 75–83.
204. Zhang, M. Effect of Remote Ischemic Conditioning on Organ Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / M. Zhang, X. Ma, X. Wang, C. Zhang, M. Zheng, W. Ma, Y. Dai // Transplantation proceedings. – 2024. – Vol. 56. – No 6. – P. 1457–1468.
205. Zhao, Y. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia / Y. Zhao, X. Wang, M. Noviana, M. Hou // Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). – 2018. – Vol. 50. – No 7. – P. 621–634.

206. Zhao, Y. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS / Y. Zhao, P.M. Vanhoutte, S.W. Leung // Journal of pharmacological sciences. – 2015. – Vol. 129. – No 2. – P. 83–94.

207. Zhou, Y. The value of D-dimer and platelet-lymphocyte ratio combined with CT signs for predicting intestinal ischemia in patients with bowel obstruction / Y. Zhou, H. Zhao, B. Liu, J. Qian, N. Chen, Y. Wang, D. Tu, X. Chen, H. Li, X. Zhang // PloS one. – 2024. – Vol. 19. – No 7. – P. e0305163.