



УДК 616.61-008.64

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-40-50

## ВЛИЯНИЕ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА НА НИТРОЗИЛЬНЫЙ СТРЕСС И ОПОСРЕДОВАННОЕ ЛОКАЛЬНОЙ АКТИВАЦИЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ ТУБУЛЯРНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ОПЕРАЦИЯХ NEMIARCH

А.М. Бойко, Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, М.Л. Дьякова,  
А.М. Гусакова, Д.С. Панфилов, Б.Н. Козлов

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

### Основные положения

- Органопротективный эффект оксида азота во время кардиохирургических операций, в том числе реконструктивных вмешательств на аорте, широко изучен, однако его использование может быть ограничено вероятным развитием побочных эффектов, в том числе повреждения почек. В настоящей работе представлены данные по изучению возможного негативного влияния оксида азота на почки у пациентов при проведении операций Nemiarch.

### Цель

Оценить влияние периоперационной доставки оксида азота на выраженность нитрозильного стресса и тубулярного повреждения почек, опосредованного локальной активацией воспаления при операциях Nemiarch в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста.

### Материалы и методы

Представлены данные одноцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования. В исследование включены 80 пациентов старше 18 лет, перенесших операцию Nemiarch в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста по поводу несиндромных аневризм восходящей аорты. Все больные были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1: NO-группа (основная группа), в которой осуществлялась периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm, и группа стандартного периоперационного обеспечения (контрольная группа, доставка NO не проводилась). Для оценки выраженности NO-опосредованного нитрозильного стресса измеряли концентрацию нитротирозина в сыворотке крови. Забор крови проводили непосредственно после постановки центрального венозного катетера и через 4 ч после операции. С целью оценки выраженности тубулярного повреждения почек, опосредованного локальной активацией воспаления, определяли концентрацию ИЛ-18 в моче. Забор мочи проводили после катетеризации мочевого пузыря и через 4 ч после операции.

### Результаты

Через 4 ч после операции концентрация нитротирозина составила 10,67 [8,99; 12,50] нг/мл в NO-группе и 6,74 [5,89; 10,50] нг/мл в группе без NO ( $p = 0,13$ ), концентрация ИЛ-18 в моче – 5,01 [4,06; 5,98] и 5,82 [3,60; 29,40] нг/мл соответственно ( $p = 0,50$ ).

### Заключение

Периоперационная доставка NO в концентрации 80 ppm при операциях Nemiarch в условиях ИК и гипотермического циркуляторного ареста не приводит к развитию NO-опосредованного нитрозильного стресса, а также не оказывает влияния на тубулярное повреждение почек, опосредованное локальной активацией воспаления.

### Ключевые слова

Оксид азота • NO • Острое почечное повреждение • ОПП • Нефропротекция • Аневризма аорты • Циркуляторный арест

Поступила в редакцию: 12.02.2025; поступила после доработки: 13.03.2025; принята к печати: 02.04.2025

Для корреспонденции: Александр Михайлович Бойко, boiko.cardio@yandex.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Alexandr M. Boyko, boiko.cardio@yandex.ru; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

## EFFECT OF PERIOPERATIVE NITRIC OXIDE DELIVERY ON NITROSYL STRESS AND LOCAL INFLAMMATION-MEDIATED TUBULAR KIDNEY INJURY DURING HEMIARCH SURGERY

A.M. Boyko, N.O. Kamenshchikov, Yu.K. Podoksenov, J.S. Svirko, M.L. Diakova,  
A.M. Guskova, D.S. Panfilov, B.N. Kozlov

Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

### Highlights

- The organoprotective effect of nitric oxide during cardiac surgery, including reconstructive interventions on the aorta, is widely studied, however, its use may be limited due to the likely development of side effects, including kidney damage. This paper presents data on the study of the possible negative effects of nitric oxide on the kidneys in patients undergoing Hemiarch surgery.

**Aim** To evaluate the effect of perioperative nitric oxide delivery on the severity of nitrosyl stress and renal tubular injury mediated by local inflammation activation during Hemiarch surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and hypothermic circulatory arrest.

**Methods** The work presents the data of a single-center, single-blind, prospective, randomized controlled trial. The study included 80 patients over 18 years of age who underwent Hemiarch surgeries with CPB and hypothermic circulatory arrest for non-syndromic ascending aortic aneurysms in the period 2020–2023. All patients were randomized into two groups at a 1:1 ratio: the NO group (main group), which received perioperative delivery of nitric oxide at a concentration of 80 ppm, and the standard perioperative support group (control group, NO delivery was not performed). To assess the severity of NO-mediated nitrosyl stress, the concentration of nitrotyrosine in the blood serum was measured. Blood was sampled immediately after placement of the central venous catheter and 4 hours after the end of the surgery. To assess the severity of renal tubular injury mediated by local inflammation activation, the concentration of IL-18 in urine was determined. Urine was collected after bladder catheterization and 4 hours after the end of surgery.

**Results** The concentration of nitrotyrosine 4 hours after surgery was 10.67 [8.99; 12.50] ng/mL in the NO group and 6.74 [5.89; 10.50] ng/mL in the no-NO group ( $p = 0.13$ ). The concentration of IL-18 in urine 4 hours after surgery was 5.01 [4.06; 5.98] ng/mL in the NO group and 5.82 [3.60; 29.40] ng/mL in the no-NO group ( $p = 0.50$ ).

**Conclusion** Perioperative delivery of 80 ppm NO during Hemiarch surgery with CPB and hypothermic circulatory arrest does not induce NO-mediated nitrosyl stress and does not affect renal tubular injury mediated by local inflammatory activation.

**Keywords** Nitric oxide • NO • Acute kidney injury • CSA-AKI • Nephroprotection • Aortic aneurysm • Circulatory arrest

Received: 12.02.2025; received in revised form: 13.03.2025; accepted: 02.04.2025

### Список сокращений

ИК – искусственное кровообращение    ЦА – циркуляторный арест  
ОПП – острое повреждение почек

### Введение

Острое почечное повреждение (ОПП), ассоциированное с реконструктивной хирургией восходящего отдела аорты, относится к числу серьезных осложнений с частотой возникновения до 77,6% [1–7]. Пато-

физиология ОПП в кардиохирургии характеризуется сложной взаимосвязью и потенцированием ишемически-реперфузионного повреждения, гипоперфузии почек, системного воспаления, оксидативного стресса, нефротоксического воздействия, нейрогормо-

нальной активации, повышенного внутрибрюшного давления [8–10]. Активация множественных воспалительных путей и развитие нитрозильного стресса связаны с воздействием искусственного кровообращения (ИК) и циркуляторного ареста (ЦА). Послеоперационное увеличение концентрации воспалительных цитокинов [11] и маркеров нитрозильного стресса [12] в плазме пациентов связано с развитием ОПП и увеличением смертности.

Феномен ишемии и реперфузии является патологическим состоянием, характеризующимся начальным ограничением или полным прекращением кровоснабжения органа в случае оперативных вмешательств с ЦА, с последующим восстановлением перфузии и сопутствующей реоксигенацией. Гипоперфузия отмечается даже при условии поддержания перфузионного индекса в пределах референсных значений сердечного индекса [13]. В ряде клинических исследований показано, что у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях ИК, развивается NO-дефицитное состояние, ассоциированное с проведением механической перфузии и гемолизом [14–16]. Дефицит оксида азота (NO) приводит к васкулопатиям, эндотелиальной дисфункции, мультифокальной вазоконстрикции и ишемическому полиорганному повреждению [17]. В этой связи устранение дефицита NO и повышение его биодоступности является перспективной методикой нефропротекции при кардиохирургических операциях с использованием ИК и ЦА [18]. Однако ввиду наличия на внешней электронной оболочке неспаренного электрона, NO является крайне реактогенной молекулой, которая через механизмы S-нитрозилирования может взаимодействовать с белковыми структурами и приводить к развитию NO-опосредованного нитрозильного стресса. Ряд авторов считают, что высокие концентрации NO также могут играть роль провоспалительного медиатора и усугублять системное и локальное воспаление [19, 20]. Нитрозильный стресс развивается при избыточном накоплении активных форм кислорода и азота [21]. Нитрозильный стресс в условиях ишемии и реперфузии, ассоциированной с ЦА, может не только нивелировать положительные эффекты NO, но и выступать самостоятельным повреждающим фактором [12].

**Цель исследования** – оценить влияние периоперационной доставки оксида азота на выраженность нитрозильного стресса и тубулярного повреждения почек, опосредованного локальной активацией воспаления при операциях Hemiarch в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста.

## Материалы и методы

Дизайн работы – одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Протокол проведения клинического исследо-

вания был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 260 от 2 февраля 2024 г.).

Критерии включения: планируемая операция Hemiarch в условиях ИК, ЦА и умеренной гипотермии (30–32 °С) по поводу несиндромных аневризм восходящего отдела аорты, возраст пациентов старше 18 лет, наличие подписанного информированного согласия на проведение исследования и лечения. Критерии исключения: хроническая болезнь почек при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, экстренная операция, введение нефротоксичных препаратов в течение 48 ч до операции (рентгеноконтрастные препараты, антимикробная терапия аминогликозидами и/или амфотерицином), критический дооперационный статус (дооперационная потребность в искусственной вентиляции легких, введении инотропных препаратов, вспомогательном кровообращении), повторные кардиохирургические вмешательства, расширение объема оперативного вмешательства (реконструкция корня аорты, протезирование грудного отдела аорты по типу «замороженный хобот слона»), противопоказания к применению NO – абсолютные (врожденная и приобретенная метгемоглобинемия) и относительные (геморрагический диатез, внутричерепное кровоизлияние, тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV)), острая массивная кровопотеря в периоперационном периоде.

В исследование включено 80 пациентов. Всех пациентов рандомизировали в две группы в соотношении 1:1, сопоставимые по основным клиническим характеристикам: NO (основная группа, n = 40), в которой осуществлялась периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm, и группа стандартного периоперационного обеспечения (контроль, доставка NO не проводилась, n = 40). Рандомизацию осуществляли методом запечатанных непрозрачных конвертов. Конверты подготовили до начала набора пациентов в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. Каждый конверт содержал одно кодовое слово – NO либо «контроль». Утром в день операции один случайно выбранный конверт вскрывался анестезиологом, содержимое конверта не разглашалось. Блок-схема процесса исследования представлена на рис. 1.

Анестезиологическое обеспечение проводили согласно стандартизованному, принятому в клинике протоколу. При поступлении в операционную всем пациентам назначали премедикацию, включавшую препараты антигистаминного и бензодиазепинового ряда, а также наркотический анальгетик. Для индукции анестезии использовали фентанил (3,0–5,0 мкг/кг) и пропофол. Для достижения нейромышечной блокады применяли пипекурония бромид

0,1 мг/кг. Для поддержания анестезии в пред- и пост-перфузионном периодах использовали ингаляционное введение севофлурана 2–3 об%, во время перфузии использовали инфузионное введение пропофола (3,0–5,0 мг/кг/ч), а также фентанила (3–5 мкг/кг/ч) в течение всего времени оперативного вмешательства.

Искусственную вентиляцию легких проводили с помощью аппарата Primus (Dräger, Германия) с дыхательным объемом 6–7 мл/кг и частотой дыхательных движений 12–14 в 1 мин по полузакрытому контуру в режиме Controlled Mandatory Ventilation (CMV) с управлением по объему, фракционной концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси (FiO<sub>2</sub>) 30% и выше и положительным конечным-экспираторным давлением 5 см H<sub>2</sub>O.

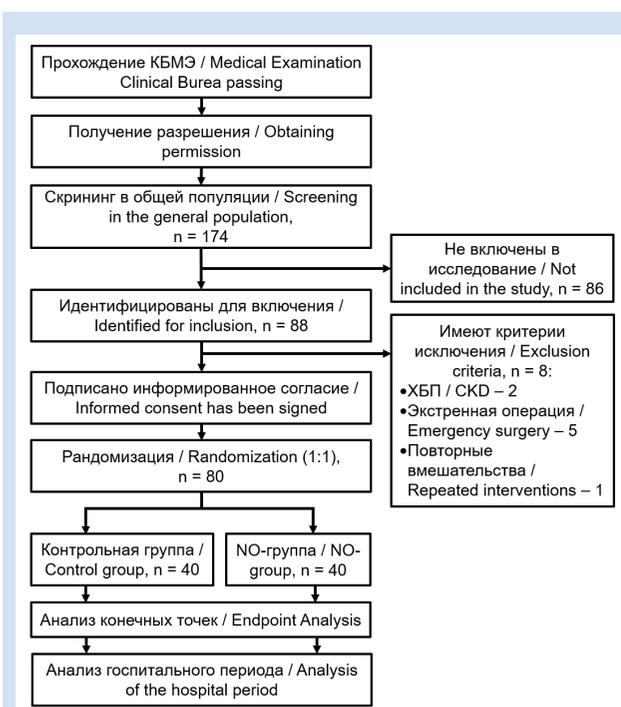
Использовали стандартный мониторинг анестезии, включавший непрерывный анализ ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального и центрального венозного давления, пульсоксиметрию, назофарингеальную и ректальную термометрию с помощью монитора Infinity Delta XL (Dräger, Германия). Для инвазивного измерения артериального давления и забора образцов для лабораторного анализа газового состава крови катетеризировали обе лучевые (или плечевые) артерии с использованием артериальной канюли 20G (B Braun, Германия). Для мониторинга центрального венозного давления, проведения инопрессорной и инфузионно-трансфузионной терапии катетеризировали верхнюю полую вену центральным венозным катетером 12F (Certofix; B Braun, Германия) через правую внутреннюю яремную вену. Глубину седации во время проведения

общей анестезии контролировали с помощью BIS-мониторинга и поддерживали индекс в интервале от 60 до 40. Церебральную оксиметрию (rSO<sub>2</sub>, %) контролировали с помощью метода ближневолновой инфракрасной спектроскопии с использованием прибора Invos 5100 (Somanetics Corp.).

ИК проводили в непугирующем режиме на аппарате Stockert (Stockert Ins., Германия) с однократными мембранными оксигенаторами Skipper (Eurosets, Италия). Перфузионный индекс поддерживали равным 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. Непосредственно перед инициацией ИК для обеспечения гипокоагуляции использовали гепарин в дозе 3 мг/кг с поддержанием времени активированного свертывания > 450 с. Подключение ИК выполняли по схеме «БЦС – правое предсердие», затем начинали охлаждение пациента и накладывали зажим на аорту. После чего в восходящем отделе аорты осуществляли доступ к устьям коронарных артерий для проведения селективной фармакоологической кристаллоидной кардиopleгии раствором Custodiol (GmbH, Германия) и инициировали сердечный арест. Кардиopleгический раствор применяли в соответствии с инструкцией производителя. Согласно рекомендациям производителя, для адекватной консервации миокарда время экспозиции составляло 6–8 мин. По достижении целевой температуры тела, которая составляла 30–32 °С, начинали ЦА с унилатеральной перфузией головного мозга. Проводили протезирование грудного отдела аорты по типу Hemiarch. После формирования дистального анастомоза ЦА прекращали и начинали согревание в условиях искусственного и параллельного кровообращения. По достижении температуры тела, равной 37 °С, производили отлучение пациентов от ИК.

После окончания перфузии действие гепарина инактивировали введением протамина сульфата из расчета 1:1. Проводили инфузию транексамовой кислоты, доставляя болюс-дозу 10 мг/кг, затем 1–2 мг/кг/ч до конца операции.

Для обеспечения доставки NO в концентрации 80 ppm был использован образец установки плазмохимического синтеза оксида азота «ТИАНОКС» (РФЯЦ-ВНИИЭФ, Россия), осуществляющий подачу ингаляционного NO и мониторинг концентрации NO и диоксида азота (NO<sub>2</sub>) в линии подачи газовой смеси во время проведения терапии NO. Непосредственно после интубации трахеи и перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких происходила инициация доставки NO. Для этого в дыхательный контур в асептических условиях встраивали коннектор с Luer-адаптером, через который производилась доставка NO. Далее газ-воздушная смесь проходила через поглотитель, содержащий гидроксид кальция, очищаясь от NO<sub>2</sub>. Максимально приближенно к пациенту в магистраль вдоха встраивалась линия забора газов для мониторинга концентрации NO/NO<sub>2</sub> во вдыхаемой смеси. После начала ИК и достижения



**Рисунок 1.** Блок-схема процесса исследования  
**Примечание:** КБМЭ – клиническое бюро медицинской экспертизы; ХБП – хроническая болезнь почек.

**Figure 1.** Flowchart of the research process  
**Note:** CKD – chronic kidney disease.

расчетной объемной скорости перфузии осуществляли доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции. В магистраль подачи газовой-воздушной смеси в асептических условиях встраивали два переходника ¼ дюйма с Luer-адаптером. Через проксимальный производилась подача NO, через дистальный происходил забор газов для мониторинга концентрации NO/NO<sub>2</sub>. Коннектор линии доставки NO был максимально приближен к оксигенатору аппарата ИК и имел бактериальный фильтр. Во время гипотермического циркуляторного ареста доставка NO не проводилась. Схема доставки NO представлена на рис. 2.

После отключения аппарата ИК доставку NO продолжали через модифицированный дыхательный контур до конца операции и на протяжении 6 ч после окончания оперативного вмешательства.

Осуществляли контроль и фиксацию таких интраоперационных характеристик, как продолжительность ИК и оперативного вмешательства, время сердечного и циркуляторного ареста.

Для выявления развития NO-опосредованного нитрозильного стресса измеряли концентрацию нитротирозина в сыворотке крови. Материал для исследования забирали в вакутейнеры BD Vакuteiner (США) с активатором свертывания непосредственно после постановки центрального венозного катетера и через 4 ч после окончания операции. После центрифугирования в течение 15 мин при 3 000 g сыворотку немедленно замораживали до -25 °С. По мере накопления необходимого количества проб определяли концентрацию нитротирозина иммуноферментным методом с использованием набора реагентов (NucultBiotech). Образцы и стандарты инкубировали в лунках для микротитрования, покрытых антителами, распознающими нитротирозин. Во время этой инкубации антитела, сорбированные в лунках микропланшета, захватывали нитротирозин. Биотинилированный трейсер связывался с захваченным нитротирозином. Если в пробе присутствовал нитротирозин, то трейсер

связывался с нитротирозином, захваченным антителами. Не связавшийся материал, присутствовавший в образце, и избыток трейсера удаляли при промывке. Затем в ячейки вносили субстрат тетраметилбензидин. Окраска развивалась пропорционально количеству нитротирозина, присутствовавшему в образце. Ферментативная реакция прекращалась добавлением щавелевой кислоты. Поглощение измерялось при 450 нм с помощью спектрофотометра. Стандартная кривая получалась путем построения графика зависимости поглощения (линейного) от соответствующих концентраций стандартов нитротирозина. Концентрацию нитротирозина в образцах, которые обрабатывали одновременно со стандартами, определяли по стандартной кривой.

Для оценки тубулярного повреждения почек, опосредованного локальной активацией воспаления определяли концентрацию ИЛ-18 в моче. Забор мочи проводили после катетеризации мочевого пузыря и через 4 ч после конца операции в вакутейнеры Vакuette TUBE (Австрия) без наполнителя с коническим дном, центрифугировали 10 мин при 2 000 g,

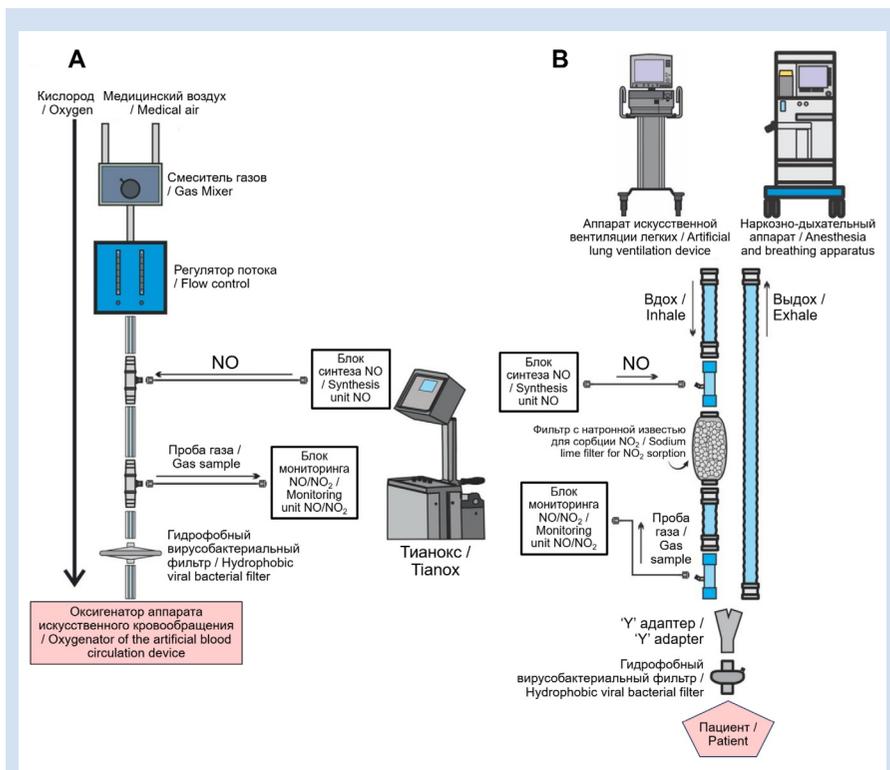


Рисунок 2. Схемы доставки оксида азота

**Примечание:** А – доставка оксида азота в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения; В – доставка оксида азота в контур аппарата искусственной вентиляции легких. Использовано по лицензии CC BY 4.0 / Добавлен наркозно-дыхательный аппарат. Бойко, А., Каменщиков, Н., Мирошниченко, А., Подоксенов, Ю., Свирко, Ю., Луговский, В., Дьякова, М., Кравченко, И., Мухомедзянов, А., Маслов, Л., Базарбекова, Б., Петлин, К., Панфилов, Д., & Козлов, Б. (2024). Оксид азота и митохондриальное повреждение в ткани почек при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*, 28(1), 41–49. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-1-41-49>

**Figure 2.** Nitric oxide delivery scheme

**Note:** А – delivery of nitric oxide to the oxygenator of the cardiopulmonary bypass; В – delivery of nitric oxide to the circuit of the ventilator. Used under CC BY 4.0 license / Added anesthesia breathing apparatus. Boyko, A., Kamenshchikov, N., Miroshnichenko, A., Podoksenov, Y., Svirko, Y., Lugovskiy, V., Diakova, M., Kravchenko, I., Mukhomedyanov, A., Maslov, L., Bazarbekova, B., Petlin, K., Panfilov, D., & Kozlov, B. (2024). Nitric oxide and mitochondrial injuries in kidney tissue upon a simulation of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest: an experimental study. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*, 28(1), 41–49. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-1-41-49>

немедленно замораживали при  $-25^{\circ}\text{C}$ . По мере накопления необходимого количества проб определяли ИЛ-18 иммуноферментным методом Human IL-18 Platinum Elisa (Bender MedSystems, Австрия). Образцы и стандарты инкубировали в лунках для микротитрования, покрытых антителами к человеческому ИЛ-18. Человеческий ИЛ-18, присутствовавший в образце или стандарте, связывался с антителами, адсорбированными на микроочаеках. Другой тип антител к человеческому ИЛ-18 находился в наборе в виде конъюгата с биотином, который также добавлялся в лунки и связывался с первым конъюгатом ИЛ-18. После инкубаций и промывок в ячейки вносили конъюгат пероксидазы со стрептавидином, вновь инкубировали, промывали, вносили субстрат и измеряли активность связанной пероксидазы с использованием автоматического фотометра для микропланшетов. Окраска развивалась пропорционально количеству ИЛ-18, присутствовавшему в образце. Реакцию завершали добавлением кислоты и измеряли поглощение при длине волны 450 нм. Стандартная кривая получалась путем построения графика зависимости поглощения (линейного) от соответствующих концентраций стандартов ИЛ-18.

### Статистический анализ

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики и непараметрических статистических методов. Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для проверки нормальности распределения переменных использовали тест Шапиро – Уилка. Количественные значения выражали в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [25; 75]), категориальные значения – в виде n (%). Количественные характеристики двух независимых выборок сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для проверки статистической гипотезы о наличии взаимосвязи двух независимых категориальных признаков применяли точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл. 1).

Не выявлено статистически значимых различий по продолжительности ИК и оперативного вмешательства, а также времени сердечного и циркуляторного арестов (табл. 2).

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов  
**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель / Parameter	Группа без NO / Group without NO (n = 40)	NO-группа / NO-group (n = 40)	p
Возраст, лет / Age, years, Me [25; 75]	67 [58; 72]	61 [52; 67]	0,06
Мужчины / Men, n (%)	28 (70%)	24 (60%)	0,35
ИМТ, $\text{kg}/\text{m}^2$ / BMI, $\text{kg}/\text{m}^2$ , Me [25; 75]	28,4 [26,0; 32,1]	29,0 [24,7; 31,1]	0,54
ФВ ЛЖ / LVEF, %, Me [25; 75]	64 [61; 68]	63 [58; 68]	0,56
ИБС / CHD, n (%)	22 (55%)	16 (40%)	0,18
ПИКС / PICS, n (%)	4 (10%)	2 (5%)	0,39
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	36 (90%)	30 (75%)	0,08
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	3 (7,5%)	7 (17,5%)	0,18
Креатинин, $\text{мкмоль}/\text{л}$ / Creatinine, $\text{mmol}/\text{L}$ , Me [25; 75]	87,0 [77,5; 95,5]	86,0 [74,0; 98,0]	0,76
СКФ, $\text{мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$ / GFR, $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ , Me [25; 75]	81,0 [63,5; 92,5]	77,0 [64,0; 89,5]	0,91
Восходящая аорта, мм / Ascending aorta, mm, Me [25; 75]	50,0 [48,0; 54,5]	50,0 [48,5; 52,0]	1

**Примечание:** ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

**Note:** BMI – body mass index; CHD – coronary heart disease; GFR – glomerular filtration rate; LVEF – left ventricular ejection fraction; PICS – post-infarction cardiosclerosis.

**Таблица 2.** Характеристика периоперационного периода, Me [25; 75]  
**Table 2.** Characteristics of the perioperative period, Me [25; 75]

Показатель / Parameter	Группа без NO / Group without NO (n = 40)	NO-группа / NO-group (n = 40)	p
Циркуляторный арест, мин / circulatory arrest, min	18 [17; 20]	18 [16; 21]	0,74
Сердечный арест, мин / Cardiac arrest, min	101 [81; 135]	99,5 [82; 135]	0,59
Искусственное кровообращение, мин / Artificial circulation, min	140 [115; 166]	125 [105; 162]	0,20
Продолжительность вмешательства, мин / Duration of intervention, min	360 [310; 370]	320 [285; 380]	0,15

Также не установлено статистически значимых различий по концентрациям нитротирозина в сыворотке крови и ИЛ-18 в моче (табл. 3) на этапах исследования. Через 4 ч после операции концентрация нитротирозина в сыворотке крови составила 10,67 [8,99; 12,50] нг/мл в группе с NO и 6,74 [5,89; 10,50] нг/мл в группе без NO ( $p = 0,13$ ), концентрация ИЛ-18 в моче – 5,01 [4,06; 5,98] и 5,82 [3,60; 29,40] нг/мл соответственно ( $p = 0,50$ ).

### Обсуждение

В данном исследовании проведена оценка влияния периоперационной доставки оксида азота на выраженность нитрозильного стресса и тубулярного повреждения почек, опосредованного локальной активацией воспаления при операциях Hemiarch в условиях ИК и гипотермического ЦА.

Уровень нитротирозина в сыворотке крови через 4 ч после операции в NO-группе статистически значимо не различался в сравнении с группой без доставки NO, что указывает на отсутствие различий в выраженности NO-опосредованного нитрозильного стресса. Нитротирозин является маркером нитрозильного стресса, образующимся в результате нитрования тирозина, опосредованного активными формами азота, включая пероксинитрит-анион и диоксид азота [22]. Увеличение одновременного производства при ишемии и реперфузии супероксида в присутствии NO может стимулировать образование пероксинитрита. Так, 10-кратное увеличение синтеза супероксида и NO приведет к увеличению образования пероксинитрита в 100 раз [23]. Образование даже умеренного количества пероксинитрита в течение длительного периода времени приводит к существенному окислению и разрушению клеточных компонентов, что может способствовать дисфункции клеточных процессов, нарушению клеточных сигнальных путей и индукции гибели клеток путем апоптоза и некроза [24]. Показано, что процесс окисления пероксинитритом в сыворотке человека происходит очень эффективно [25]. В свою очередь диоксид азота образуется при высокой концентрации NO, который вступает в реакцию даже с атомарным кислородом в стандартных условиях [23]. Нитро-

зилированию подвергаются различные аминокислоты, в частности тиолы и амины, однако нитротирозин является более стабильным продуктом и может быть использован для детекции интенсивного оксидативного стресса. Нитрование тирозина влияет на структуру и функцию белка, что приводит к образованию антигенных эпитопов, изменению каталитической активности ферментов, изменению организации цитоскелета и нарушению передачи клеточного сигнала [23]. S. Bro и коллеги выявили увеличение уровня нитротирозина в сыворотке крови у животных с нитрозильным стрессом при почечной недостаточности [12]. Однако О.А. Гребенчиков и соавт. не показали статистически значимого повышения концентрации нитротирозина у пациентов, оперированных на сердце и коронарных сосудах в условиях ИК [14].

Уровень ИЛ-18 в моче через 4 ч после операции также статистически значимо не различался в исследуемых группах, что указывает на отсутствие влияния периоперационной доставки NO на воспалительный ответ. Интерлейкин 18 представляет собой провоспалительный белок, который является специфичным маркером повреждения проксимальных канальцев, опосредованного воспалением [26]. Y. Liu и соавт. [27] по результатам метаанализа показали, что значения чувствительности и специфичности ИЛ-18 в моче как биомаркера для диагностики ОПП составляли 0,58 и 0,75 соответственно, AUC составила 0,70. X. Lin и коллеги получили аналогичные результаты: AUC составила 0,77 [28]. IL-18 специфичен для почечных канальцев, его уровень повышается в ответ на ишемическое/реперфузионное повреждение [26]. Уровень ИЛ-18 в моче начинает повышаться через 4–6 ч после ИК, достигает пика через 12 ч и остается повышенным до 48 ч после операции [29]. По результатам доклинических и клинических исследований, ИЛ-18 связан с увеличением воспалительного инфильтрата и более тяжелым поражением почек [29]. Таким образом, ИЛ-18 может играть важную роль в патологии воспалительного варианта ОПП. H. Liang и соавт. [30] в экспериментальной модели ишемии-реперфузии на мышях показали, что уровни IL-18 в плазме и почках значительно повышаются после воздействия повреждающего фактора.

**Таблица 3.** Лабораторные показатели, Me [25; 75]  
**Table 3.** Laboratory parameters, Me [25; 75]

Показатель / Parameter	Группа без NO / Group without NO (n = 40)	NO-группа / NO-group (n = 40)	P
Нитротирозин (исходно), нг/мл / Nitrotyrosine (baseline), ng/mL	8,20 [6,58; 12,44]	9,36 [6,10; 13,68]	0,95
Нитротирозин (4 ч после операции), нг/мл / Nitrotyrosine (4 hours after surgery), ng/mL	6,74 [5,89; 10,50] $p = 0,17$	10,67 [8,99; 12,50] $p = 0,61$	0,13
ИЛ-18 (исходно), нг/мл / IL-18 (baseline), ng/mL	7,15 [5,82; 8,88]	5,66 [4,69; 10,13]	0,22
ИЛ-18 (4 ч после операции), нг/мл / IL-18 (4 hours after surgery), ng/mL	5,82 [3,60; 29,40] $p = 0,32$	5,01 [4,06; 5,98] $p = 0,16$	0,50

В то время как мыши с дефицитом ИЛ-18 были защищены от ишемии-реперфузии и демонстрировали лучшую функцию почек, меньшее повреждение канальцев, меньшую инфильтрацию нейтрофилов и макрофагов и меньшую экспрессию воспалительных медиаторов. По результатам проспективного многоцентрового когортного исследования, включавшего взрослых пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, выявлено, что ИЛ-18 в моче связан с развитием ОПП [31].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии воздействия периоперационной доставки оксида азота на активацию нитрозильного стресса и тубулярное повреждение почек, опосредованное локальной активацией воспаления при операциях Hemiarch по поводу несиндромных аневризм восходящей аорты в условиях гипотермического циркуляторного ареста.

### Заключение

Периоперационная доставка NO в концентрации 80 ppm при операциях Hemiarch в условиях ИК и гипотермического циркуляторного ареста не приводит к развитию NO-опосредованного нитро-

зильного стресса, а также не оказывает влияния на тубулярное повреждение почек, опосредованное локальной активацией воспаления.

### Конфликт интересов

А.М. Бойко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.О. Каменщиков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.К. Подоксенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.С. Свирко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Л. Дьякова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Гусакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Панфилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.Н. Козлов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках темы фундаментальных научных исследований «Защита органов оксидом азота в сердечно-сосудистой хирургии: технологическая поддержка (устройства синтеза и доставки), механизмы реализации защитных эффектов и влияние на клинические исходы» (№ 122123000017-3).

### Информация об авторах

*Бойко Александр Михайлович*, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2408-8874

*Каменщиков Николай Олегович*, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4289-4439

*Подоксенов Юрий Кириллович*, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8939-2340

*Свирко Юлия Станиславовна*, доктор медицинских наук врач клинической лабораторной диагностики отделения анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2258-3564

*Дьякова Мария Леонидовна*, кандидат медицинских наук научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии –

### Author Information Form

*Boyko Alexandr M.*, Anesthesiologist-Intensivist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Junior Researcher, Laboratory of Disaster Medicine, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2408-8874

*Kamenshchikov Nikolay O.*, PhD, Head of the Laboratory of Disaster Medicine, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4289-4439

*Podoksenov Yuriy K.*, PhD, Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8939-2340

*Svirko Julia S.*, PhD, Clinical Laboratory Scientist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2258-3564

*Diakova Mariia L.*, PhD, Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk

филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9353-7234

*Гусакова Анна Михайловна*, кандидат фармакологических наук старший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3147-3025

*Панфилов Дмитрий Сергеевич*, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2201-350X

*Козлов Борис Николаевич*, доктор медицинских наук руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0217-7737

National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9353-7234

*Gusakova Anna M.*, PhD, Senior Research Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3147-3025

*Panfilov Dmitriy S.*, PhD, Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2201-350X

*Kozlov Boris N.*, PhD, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0217-7737

#### Вклад авторов в статью

*БАМ* – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*КНО* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ПЮК* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*СЮС* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ДМЛ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ГАМ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ПДС* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*КБН* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*BAM* – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KNO* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*PYuK* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*SYuS* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*DML* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*GAM* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*PDS* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KBN* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amano K., Takami Y., Ishikawa H., Ishida M., Tochii M., Akita K., Sakurai Y., Noda M., Takagi Y. Lower body ischaemic time is a risk factor for acute kidney injury after surgery for type A acute aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;30(1):107-112. doi: 10.1093/icvts/ivz220.
2. Wu H.B., Ma W.G., Zhao H.L., Zheng J., Li J.R., Liu O., Sun L.Z. Risk factors for continuous renal replacement therapy after surgical repair of type A aortic dissection. *J Thorac Dis*. 2017;9(4):1126-1132. doi: 10.21037/jtd.2017.03.128.
3. Wang J., Yu W., Zhai G., Liu N., Sun L., Zhu J. Independent risk factors for postoperative AKI and the impact of the AKI on 30-day postoperative outcomes in patients with type A acute aortic dissection: an updated meta-analysis and meta-regression. *J Thorac Dis*. 2018;10(5):2590-2598. doi: 10.21037/jtd.2018.05.47.
4. Ghinca C.V., Reece T.B., Eldeiry M., Roda G.F., Bronsert M.R., Jarrett M.J., Pal J.D., Cleveland J.C..Jr., Fullerton D.A.,

- Aftab M. Predictors of Acute Kidney Injury Following Aortic Arch Surgery. *J Surg Res.* 2019;242:40-46. doi: 10.1016/j.jss.2019.03.055.
5. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Лукинов В.Л. Предикторы ранних осложнений после протезирования восходящей аорты. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(1):108-117. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-108-117.
  6. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z., Lei C. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2024;146:64-74. doi:10.1016/j.niox.2024.03.004
  7. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tyo M.A., Boiko A.M., Margolis N.Y. et al. The Nephroprotective Effect of Nitric Oxide during Extracorporeal Circulation: An Experimental Study. *Biomedicines.* 2024;12(6):1298. doi:10.3390/biomedicines12061298
  8. Ostermann M., Kunst G., Baker E., Weerapolchai K., Lumlertgul N. Cardiac Surgery Associated AKI Prevention Strategies and Medical Treatment for CSA-AKI. *J Clin Med.* 2021;10(22):5285. doi:10.3390/jcm10225285
  9. Nadim M.K., Forni L.G., Bihorac A., Hobson C., Koynier J.L., Shaw A., Arnaoutakis G.J., Ding X., et al. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):e008834. doi:10.1161/JAHA.118.008834
  10. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):305-314. doi:10.1016/j.bpa.2017.09.001
  11. Wang Y., Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(11):697-711. doi: 10.1038/nrneph.2017.119.
  12. Bro S, Bentzon JF, Falk E, et al. Chronic renal failure accelerates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(10):2466-74. doi: 10.1097/01.asn.00000888024.72216.2e. PMID: 14514724.
  13. Bellomo R., Auriemma S., Fabbri A., Andersen C.B., Olgaard K., Nielsen L.B. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs.* 2008;31(2):166-178. doi:10.1177/039139880803100210
  14. Arellano D.L. Acute Kidney Injury Following Cardiothoracic Surgery. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019;31(3):407-417. doi:10.1016/j.cnc.2019.05.008
  15. Wang J., Cong X., Miao M., Yang Y., Zhang J. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail.* 2021;43(1):281-290. doi:10.1080/0886022X.2021.1873805
  16. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V., Lugovsky V.A., Shipulin V.M., Lomivorotov V.V., Podoksenov Y.K. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(4):1393-1403.e9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
  17. Vermeulen Windsant I.C., Snoeijis M.G., Hanssen S.J., Altintas S., Heijmans J.H., Koepfel T.A., Schurink G.W., Buurman W.A., Jacobs M.J. Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. *Kidney Int.* 2010;77(10):913-920. doi:10.1038/ki.2010.24
  18. Kamenshchikov N.O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Review Article. *Biomedicines.* 2023;11(4):1085. doi: 10.3390/biomedicines11041085.
  19. Hu J., Spina S., Zadek F., Kamenshchikov N.O., Bittner E.A., Pedemonte J., Berra L. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):129. doi:10.1186/s13613-019-0605-9
  20. Ruan S.Y., Huang T.M., Wu H.Y., Wu H.D., Yu C.J., Lai M.S. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2015;19(1):137. doi: 10.1186/s13054-015-0880-2.
  21. Гребенчиков, О., Филипповская, Ж., Забелина, Т., Филипповская Ж.С., Улиткина О.Н., Скрипкин Ю.В., Лихванцев В.В. Определение нитротирозина не позволяет оценить степень выраженности оксидантного стресса и прогнозировать вероятность развития ранних осложнений послеоперационного периода. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21(2):77-84. doi:10.21688/1681-3472-2017-2-77-84
  22. Wigner P., Szymańska B., Bijak M., Sawicka E., Kowal P., Marchewka Z., Saluk-Bijak J. Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression. *Sci Rep.* 2021;11(1):15134. doi: 10.1038/s41598-021-94729-w.
  23. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87(1):315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.
  24. Kumar S., Saxena J., Srivastava V.K., Kaushik S., Singh H., Abo-El-Sooud K., Abdel-Daim M.M., Jyoti A., Saluja R. The Interplay of Oxidative Stress and ROS Scavenging: Antioxidants as a Therapeutic Potential in Sepsis. *Vaccines (Basel).* 2022;10(10):1575. doi: 10.3390/vaccines10101575.
  25. Mohiuddin I., Chai H., Lin P.H., Lumsden A.B., Yao Q., Chen C. Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological functions in the vascular system. *J Surg Res.* 2006;133(2):143-9. doi: 10.1016/j.jss.2005.10.008.
  26. Cheng H., Sun J.Z., Ji F.H., Liu H. Prevention and Treatment of Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury. *J Anesth Perioper Med.* 2016;3(1):42-51.
  27. Liu Y., Guo W., Zhang J., Xu C., Yu S., Mao Z., Wu J., Ye C., Mei C., Dai B. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(6):1058-67. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.014.
  28. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2015 Feb;28(1):7-16. doi: 10.1007/s40620-014-0113-9.
  29. Hirooka Y., Nozaki Y. Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103.
  30. Liang H., Xu F., Zhang T., Huang J., Guan Q., Wang H., Huang Q. Inhibition of IL-18 reduces renal fibrosis after ischemia-reperfusion. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:879-889. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.031.
  31. Parikh C.R., Coca S.G., Thiessen-Philbrook H., Shlipak M.G., Koynier J.L., Wang Z., Edelstein C.L., Devarajan P., Patel U.D., Zappitelli M., Krawczeski C.D., Passik C.S., Swaminathan M., Garg A.X.; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1748-57. doi: 10.1681/ASN.2010121302.
  1. Amano K., Takami Y., Ishikawa H., Ishida M., Tochii M., Akita K., Sakurai Y., Noda M., Takagi Y. Lower body ischaemic time is a risk factor for acute kidney injury after surgery for type A acute aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(1):107-112. doi: 10.1093/icvts/ivz220.
  2. Wu H.B., Ma W.G., Zhao H.L., Zheng J., Li J.R., Liu O., Sun L.Z. Risk factors for continuous renal replacement therapy after surgical repair of type A aortic dissection. *J Thorac Dis.* 2017;9(4):1126-1132. doi: 10.21037/jtd.2017.03.128.
  3. Wang J., Yu W., Zhai G., Liu N., Sun L., Zhu J. Independent risk factors for postoperative AKI and the impact of the AKI on 30-day postoperative outcomes in patients with type A acute aortic dissection: an updated meta-analysis and meta-regression. *J Thorac Dis.* 2018;10(5):2590-2598. doi: 10.21037/jtd.2018.05.47.
  4. Ghincea C.V., Reece T.B., Eldeiry M., Roda G.F., Bronsert M.R., Jarrett M.J., Pal J.D., Cleveland J.C., Jr., Fullerton D.A., Aftab M. Predictors of Acute Kidney Injury Following Aortic Arch Surgery. *J Surg Res.* 2019;242:40-46. doi: 10.1016/j.jss.2019.03.055.
  5. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Sonduev E.L., Lukin V.L. Predictors of early adverse events after ascending aortic replacement. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental*

- Medicine. 2022;37(1):108–117. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-108-117. (In Russian)
6. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z., Lei C. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide*. 2024;146:64-74. doi:10.1016/j.niox.2024.03.004
  7. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Tyo M.A., Boiko A.M., Margolis N.Y. et al. The Nephroprotective Effect of Nitric Oxide during Extracorporeal Circulation: An Experimental Study. *Biomedicines*. 2024;12(6):1298. doi:10.3390/biomedicines12061298
  8. Ostermann M., Kunst G., Baker E., Weerapolchai K., Lumlertgul N. Cardiac Surgery Associated AKI Prevention Strategies and Medical Treatment for CSA-AKI. *J Clin Med*. 2021;10(22):5285. doi:10.3390/jcm10225285
  9. Nadim M.K., Forni L.G., Bihorac A., Hobson C., Koyner J.L., Shaw A., Arnaoutakis G.J., Ding X., et al. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11):e008834. doi:10.1161/JAHA.118.008834
  10. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):305-314. doi:10.1016/j.bpa.2017.09.001
  11. Wang Y., Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(11):697-711. doi: 10.1038/nrneph.2017.119.
  12. Bro S, Bentzon JF, Falk E, et al. Chronic renal failure accelerates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2466-74. doi: 10.1097/01.asn.0000088024.72216.2e. PMID: 14514724.
  13. Bellomo R., Auriemma S., Fabbri A., Andersen C.B., Olgaard K., Nielsen L.B. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs*. 2008;31(2):166-178. doi:10.1177/039139880803100210
  14. Arellano D.L. Acute Kidney Injury Following Cardiothoracic Surgery. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2019;31(3):407-417. doi:10.1016/j.cnc.2019.05.008
  15. Wang J., Cong X., Miao M., Yang Y., Zhang J. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail*. 2021;43(1):281-290. doi:10.1080/0886022X.2021.1873805
  16. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V., Lugovsky V.A., Shipulin V.M., Lomivorotov V.V., Podoksenov Y.K. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(4):1393-1403.e9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
  17. Vermeulen Windsant I.C., Snoeijns M.G., Hanssen S.J., Altintas S., Heijmans J.H., Koepfel T.A., Schurink G.W., Buurman W.A., Jacobs M.J. Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. *Kidney Int*. 2010;77(10):913-920. doi:10.1038/ki.2010.24
  18. Kamenshchikov N.O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Review Article. *Biomedicines*. 2023;11(4):1085. doi: 10.3390/biomedicines11041085.
  19. Hu J., Spina S., Zadek F., Kamenshchikov N.O., Bittner E.A., Pedemonte J., Berra L. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):129. doi:10.1186/s13613-019-0605-9
  20. Ruan S.Y., Huang T.M., Wu H.Y., Wu H.D., Yu C.J., Lai M.S. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2015;19(1):137. doi: 10.1186/s13054-015-0880-2.
  21. Grebenchikov O., Filippovskaya Zh., Zabelina T., Filippovskaja Zh.S., Ulitkina O.N., Skripkin Ju.V., Lihvancev V.V. . Opređenje nitrotirozina ne pozvoljaet ocenit' stepen' vy'razhennosti oksidantnogo stressa i prognozirovat' veroyatnost' razvitiya rannix oslozhnenij posleoperacionnogo perioda. *Patologiya krovoobrashheniya i kardiokirurgiya*. 2017; 21(2): 77–84. doi:10.21688/1681-3472-2017-2-77-84 (In Russian)
  22. Wigner P., Szymańska B., Bijak M., Sawicka E., Kowal P., Marchewka Z., Saluk-Bijak J. Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression. *Sci Rep*. 2021;11(1):15134. doi: 10.1038/s41598-021-94729-w.
  23. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007;87(1):315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.
  24. Kumar S., Saxena J., Srivastava V.K., Kaushik S., Singh H., Abo-El-Sooud K., Abdel-Daim M.M., Jyoti A., Saluja R. The Interplay of Oxidative Stress and ROS Scavenging: Antioxidants as a Therapeutic Potential in Sepsis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(10):1575. doi: 10.3390/vaccines10101575.
  25. Mohiuddin I., Chai H., Lin P.H., Lumsden A.B., Yao Q., Chen C. Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological functions in the vascular system. *J Surg Res*. 2006;133(2):143-9. doi: 10.1016/j.jss.2005.10.008.
  26. Cheng H., Sun J.Z., Ji F.H., Liu H. Prevention and Treatment of Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury. *J Anesth Perioper Med*. 2016;3(1):42-51.
  27. Liu Y., Guo W., Zhang J., Xu C., Yu S., Mao Z., Wu J., Ye C., Mei C., Dai B. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(6):1058-67. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.014.
  28. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2015 Feb;28(1):7-16. doi: 10.1007/s40620-014-0113-9.
  29. Hirooka Y., Nozaki Y. Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103.
  30. Liang H., Xu F., Zhang T., Huang J., Guan Q., Wang H., Huang Q. Inhibition of IL-18 reduces renal fibrosis after ischemia-reperfusion. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:879-889. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.031.
  31. Parikh C.R., Coca S.G., Thiessen-Philbrook H., Shlipak M.G., Koyner J.L., Wang Z., Edelstein C.L., Devarajan P., Patel U.D., Zappitelli M., Krawczeski C.D., Passik C.S., Swaminathan M., Garg A.X.; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1748-57. doi: 10.1681/ASN.201012

**Для цитирования:** Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Сvirko Ю.С., Дьякова М.Л., Гусакова А.М., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Влияние периоперационной доставки оксида азота на нитрозильный стресс и опосредованное локальной активацией воспаление тубулярное повреждение почек при операциях HEMIARCH. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(3): 40-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-40-50

**To cite:** Boyko A.M., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Svirko J.S., Diakova M.L., Gusakova A.M., Panfilov D.S., Kozlov B.N. Effect of perioperative nitric oxide delivery on nitrosyl stress and local inflammation-mediated tubular kidney injury during HEMIARCH surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(3): 40-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-40-50