



УДК 616.12-089

DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-106-121

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ОКСИДОМ АЗОТА В КАРДИОХИРУРГИИ: ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

М.А. Тё¹, Ю.К. Подоксенов¹, А.Ю. Кояниди¹, И.В. Кравченко¹, М.С. Козулин¹,
Н.О. Каменщиков^{1,2}

¹ 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; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

- Несмотря на достижения современной кардиохирургии, уровень послеоперационных осложнений остается высоким, что подчеркивает актуальность поиска новых методов защиты органов в периоперационном периоде.
- Ишемически-реперфузионные повреждения выступают одним из ключевых факторов, провоцирующих развитие осложнений после кардиохирургических вмешательств, в т.ч. выполняемых с применением искусственного кровообращения.
- Снижение биодоступности эндогенного оксида азота (NO) – одно из последствий искусственного кровообращения, которое может приводить к усилению повреждения органов и тканей.

Резюме

Несмотря на значительный прогресс кардиохирургии, частота послеоперационных осложнений остается высокой. Использование экзогенного оксида азота (NO) рассматривается как перспективный метод периоперационной органопротекции. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что периоперационная доставка NO позволяет модулировать ишемически-реперфузионное повреждение, активировать цГМФ-зависимые сигнальные пути, ограничивать оксидативный стресс и воспалительную реакцию. В обзоре представлены современные данные о кардиопротективных, нефропротективных, пульмопротективных и антиинфекционных эффектах периоперационной NO-терапии. Особое внимание уделено молекулярным механизмам действия NO, включая регуляцию митохондриальной функции, модуляцию эндотелиальной дисфункции, влияние на гемостаз и системный воспалительный ответ. Обсуждаются патофизиологические предпосылки снижения биодоступности эндогенного NO в условиях искусственного кровообращения и роль его экзогенной компенсации в формировании органозащитного фенотипа. Несмотря на обнадеживающие результаты клинических исследований, остаются нерешенными вопросы оптимальных режимов дозирования, длительности терапии и стратификации пациентов по риску органной дисфункции.

Ключевые слова

Кардиохирургия • Искусственное кровообращение • Оксид азота • Нефропротекция • Кардиопротекция • Пульмопротекция

Поступила в редакцию: 03.02.2026; поступила после доработки: 26.02.2026; принята к печати: 18.03.2026

CLINICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF NITRIC OXIDE THERAPY IN CARDIAC SURGERY: A REVIEW ARTICLE

М.А. Tyo¹, Yu.K. Podoksenov¹, A.Yu. Koyanidi¹, I.V. Kravchenko¹, M.S. Kozulin¹,
N.O. Kamenshchikov^{1,2}

¹ Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111A, Kyiv St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation, 634050

Для корреспонденции: Марк Артурович Те, marik640213@gmail.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Mark A. Tyoe, marik640213@gmail.com; address: 111A Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

- Despite the achievements of modern cardiac surgery, the level of postoperative complications remains high, which underlines the urgency of searching for new methods of organ protection in the perioperative period.
- Ischemic reperfusion injuries are one of the key factors provoking the development of complications after cardiac surgery, including those performed using artificial blood circulation.
- Decreased bioavailability of endogenous nitric oxide (NO) is one of the consequences of artificial blood circulation, which can lead to increased damage to organs and tissues.

Abstract

Despite significant advances in cardiac surgery, the incidence of postoperative complications remains high. The use of exogenous nitric oxide (NO) is considered a promising method of perioperative organ protection. Experimental and clinical data indicate that perioperative delivery of NO can modulate ischemia–reperfusion injury, activate cGMP-dependent signaling pathways, and limit oxidative stress and inflammatory responses. This review presents current data on the cardioprotective, nephroprotective, pulmonoprotective, and anti-infective effects of perioperative NO therapy. Special attention is given to the molecular mechanisms of nitric oxide action, including regulation of mitochondrial function, modulation of endothelial dysfunction, and its effects on hemostasis and the systemic inflammatory response. The pathophysiological mechanisms underlying reduced endogenous NO bioavailability during cardiopulmonary bypass and the role of its exogenous compensation in promoting an organ-protective phenotype are discussed. Despite encouraging clinical trial results, important questions remain unresolved regarding optimal dosing regimens, duration of therapy, and risk-based stratification of patients for organ dysfunction.

Keywords

Cardiac surgery • Cardiopulmonary bypass • Nitric oxide • Nephroprotection • Cardioprotection • Pulmonoprotection

Received: 03.02.2026; received in revised form: 26.02.2026; accepted: 18.03.2026

Список сокращений

АТФ – аденозинтрифосфат	ОПП – острое повреждение почек
ИВЛ – искусственная вентиляция легких	цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ИК – искусственное кровообращение	NO – оксид азота
ИРП – индекс резистентности пульпы	

Введение

Несмотря на значительный технологический прогресс в кардиохирургии – совершенствование методик проведения искусственного кровообращения (ИК), развитие минимально инвазивных технологий, внедрение современных протоколов анестезиологического обеспечения и послеоперационного ведения пациентов – частота послеоперационных осложнений остается высокой, а их структура практически не изменилась за последние 10 лет. Даже при плановых вмешательствах у пациентов с низким и средним операционным риском сохраняется вероятность развития послеоперационного повреждения миокарда, острого повреждения почек (ОПП), дыхательной недостаточности, системной воспалительной реакции, коагулопатии и полиорганной дисфункции. У пациентов пожилого возраста и лиц с выраженной коморбидностью данные осложнения регистрируются особенно

часто и нередко определяют исход лечения. Послеоперационные осложнения существенно увеличивают продолжительность нахождения в отделении реанимации, длительность госпитализации, общую летальность, потребность в реабилитации и финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Таким образом, поиск эффективных стратегий органопротекции остается одной из приоритетных задач современной кардиохирургии.

В последние десятилетия особый интерес вызывает использование ингаляционного оксида азота (NO) в качестве органопротективного агента в кардиохирургии. NO представляет собой универсальную сигнальную молекулу, играющую ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, микроциркуляции, агрегации тромбоцитов, воспалительного ответа и митохондриальной функции. В условиях кардиохирургического вмешательства биодоступность эндогенного NO может быть снижена вслед-

ствие сопутствующей эндотелиальной дисфункции и интраоперационного гемолиза, что обосновывает применение его экзогенных форм. Ряд экспериментальных и рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что периоперационное использование NO способствует снижению выраженности повреждения миокарда, частоты ОПП, острого повреждения легких и кишечной дисфункции, а также оказывает органопротективное действие.

Тем не менее клинические результаты остаются неоднородными, что может быть связано с различиями в дозировках, способах доставки, времени начала и общей продолжительности терапии и характеристиках пациентов.

Несмотря на накопленные данные, механизмы и точки приложения NO-терапии в кардиохирургии остаются до конца не определенными. Остаются неясными оптимальный режим введения, целевая популяция пациентов и длительность терапии. В настоящем обзоре рассматриваются молекулярные механизмы действия NO и потенциальные органы-мишени его протективного воздействия при различных сценариях доставки в кардиохирургии.

1. Общебиологическая роль оксида азота в организме человека

NO – низкомолекулярный газообразный свободный радикал, синтезируемый из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы. NO является одной из ключевых сигнальных молекул организма, обладающей высокой липофильностью и способностью свободно диффундировать через клеточные мембраны. Благодаря этим свойствам NO обеспечивает быструю и пространственно ограниченную передачу сигналов между клетками без участия специализированных рецепторных систем мембранного типа [1]. В организме присутствуют три изоформы NO-синтазы: эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS или NOS3, расположенная в сосудистой эндотелии), нейрональная синтаза оксида азота (nNOS или NOS1, расположенная в нейронах) и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS или NOS2, расположенная в клетках иммунной системы). NO участвует в регуляции сосудистого тонуса, иммунного ответа, нейротрансмиссии, процессов апоптоза, а также контролирует экспрессию генов, трансляцию матричной РНК и многочисленные посттрансляционные модификации белков [2].

Одним из наиболее изученных эффектов NO является его участие в регуляции сосудистого тонуса. В эндотелиальных клетках сосудов активация эндотелиальной NO-синтазы приводит к образованию NO из L-аргинина. Образовавшийся NO диффундирует в подлежащие гладкомышечные клетки сосудистой стенки, где активирует растворимую гуанилатциклазу. Это сопровождается повышением

уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), снижением внутриклеточной концентрации кальция и релаксацией гладкой мускулатуры, что клинически проявляется вазодилатацией.

Локально высвобождающийся NO поддерживает адекватный кровоток в микроциркуляторном русле, обеспечивая соответствие перфузии метаболическим потребностям тканей [1]. Нарушение сигнального пути эндотелиальной NO-синтазы ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности [3]. Снижение биодоступности NO рассматривается как один из центральных механизмов эндотелиальной дисфункции.

NO играет важную роль в поддержании гемостатического баланса. Совместно с простаглицлином, синтезируемым эндотелием, NO препятствует адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и снижает их активацию. Кроме того, сами тромбоциты способны продуцировать NO, который действует аутокринно и паракринно, подавляя агрегацию и высвобождение гранул. Таким образом, NO выступает как физиологический ингибитор тромбообразования и важный регулятор микроциркуляции [4].

В системе врожденного иммунитета NO выполняет защитную роль. Индуцибельная NO-синтаза экспрессируется в макрофагах и других клетках иммунной системы под действием цитокинов и бактериальных эндотоксинов. Образующиеся высокие концентрации NO обладают цитотоксическим действием в отношении бактерий, вирусов и опухолевых клеток. Один из механизмов реализуется через взаимодействие NO с супероксидным анион-радикалом с образованием пероксинитрита – мощного окислительного агента, способного повреждать белки, липиды и нуклеиновые кислоты патогенов [5].

NO проявляет концентрационно-зависимые эффекты при воспалении и окислительном стрессе. Под действием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов индуцируется экспрессия индуцибельной NO-синтазы, что приводит к образованию больших количеств NO. В умеренных концентрациях NO ограничивает воспалительный ответ, снижает адгезию и миграцию лейкоцитов, защищает эндотелий и уменьшает выраженность ишемико-реперфузионного повреждения [6]. NO принимает участие в защите организма от окислительного стресса, связанного с ишемико-реперфузионным повреждением, дилатационной кардиомиопатией, сердечной недостаточностью и др. Являясь свободнорадикальной молекулой, NO реагирует с супероксидом с образованием активных форм азота [7].

В митохондриях NO связывается с гемсодержащими белками дыхательной цепи, включая цитохром с-оксидазу, регулируя скорость окис-

лительного фосфорилирования. В условиях ишемии–реперфузии такие взаимодействия способствуют ограничению чрезмерного образования активных форм кислорода и снижению повреждения клеток [8]. Основные эффекты NO в организме человека представлены на рис. 1.

2. Патофизиология нарушений обмена оксида азота при операциях в условиях ИК

При операциях с ИК формируется выраженное нарушение биодоступности NO, что обусловлено сочетанием гемодинамических, воспалительных и гемолитических факторов. Контакт крови с искусственными поверхностями контура ИК, активация комплемента, системный воспалительный ответ и ишемия–реперфузия приводят к эндотелиальной дисфункции и снижению активности эндотелиальной NO-синтазы [9]. Одновременно усиливается образование активных форм кислорода, прежде всего супероксидного анион-радикала, который быстро взаимодействует с NO с образованием пероксинитрита, тем самым уменьшая его биологическую доступность [10].

Дополнительным механизмом является гемолиз, возникающий в условиях механической травмы эритроцитов в контуре ИК. Свободный гемоглобин в плазме обладает высокой аффинностью к NO и активно его инактивирует. Это приводит к утрате вазодилатирующего эффекта, усилению вазоконстрикции и нарушению микроциркуляции. Параллельно высвобождаемая из эритроцитов аргиназа снижает доступность L-аргинаина – субстрата для синтеза NO, что дополнительно ограничивает его эндогенную продукцию [11].

Снижение биодоступности NO рассматривается как универсальный механизм развития ряда патологических состояний. Дефицит NO сопровождается вазоконстрикцией, активацией тромбоцитов, усилением воспаления и прогрессированием эндотелиальной дисфункции [12]. Основные механизмы органных дисфункций при снижении биодоступности NO представлены на рис. 2.

3. Органопротекция оксидом азота в кардиохирургии: текущие данные

3.1. Кардиопротекция

При выполнении кардиохирургических вмешательств с использованием аппарата ИК и

перезажем аорты неизбежно формируется состояние глобальной ишемии миокарда с последующей реперфузией. Даже при применении современных кардиоплегических растворов и оптимизации перфузионных режимов ишемически–реперфузионное повреждение (ИРП) остается ключевым фактором развития послеоперационной дисфункции сердца. В его основе лежит сложный многоуровневый патогенетический каскад, включающий митохондриальную дисфункцию, избыточную генерацию активных форм кислорода, кальциевую перегрузку кардиомиоцитов, эндотелиальную активацию,

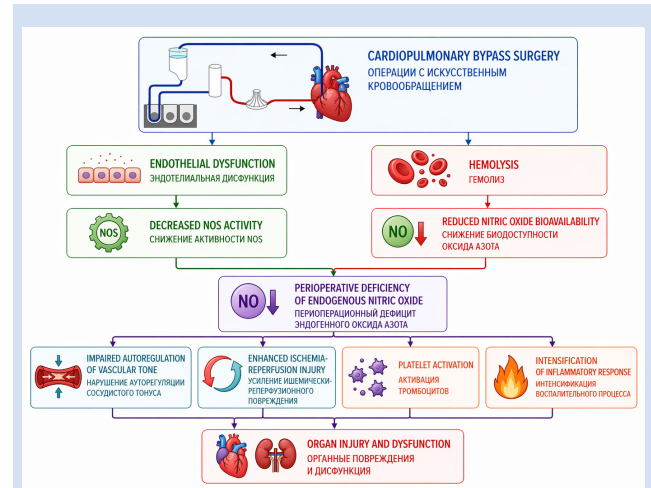


Рисунок 2 Механизмы органных дисфункций при снижении биодоступности оксида азота
Figure 2. Mechanisms of organ dysfunction in reduced nitric oxide bioavailability

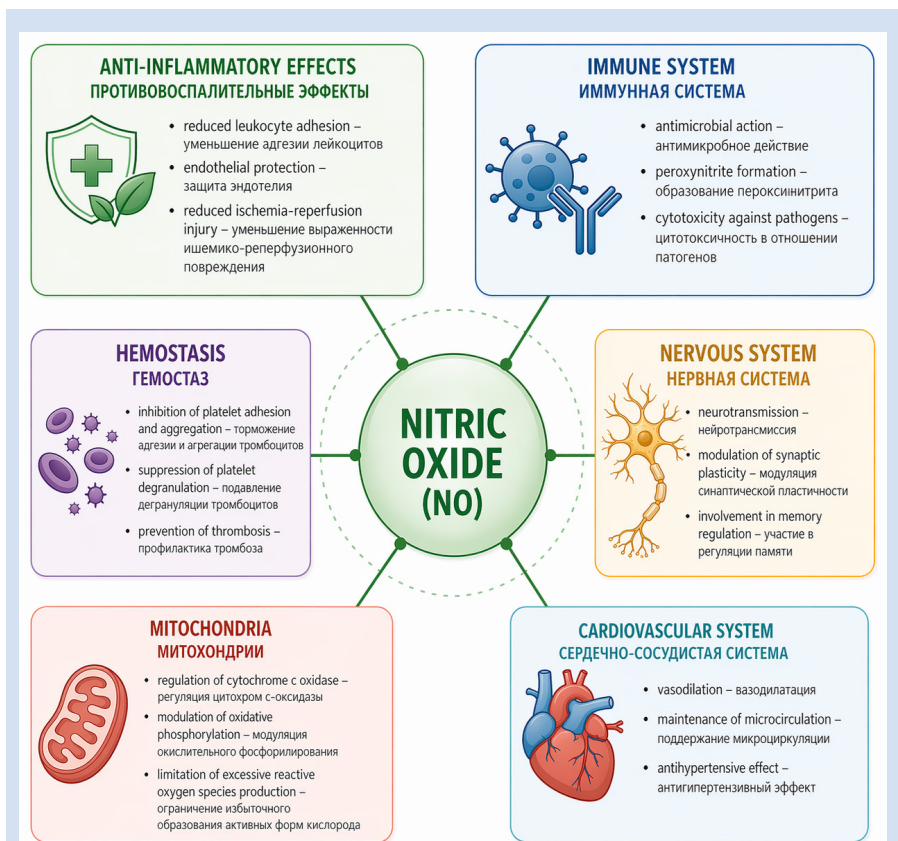


Рисунок 1. Основные эффекты оксида азота в организме человека
Figure 1. Main effects of nitric oxide in the human body

микроциркуляторные расстройства и выраженную воспалительную реакцию [13].

На клеточном уровне ишемия приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата (АТФ), нарушению работы ионных насосов и внутриклеточному накоплению кальция. Реперфузия, хотя и восстанавливает доставку кислорода, парадоксально усиливает повреждение за счет резкого всплеска оксидативного стресса и открытия митохондриальной поры переменной проницаемости. Это сопровождается утратой мембранного потенциала митохондрий, дальнейшим снижением синтеза АТФ и запуском апоптотических и некротических механизмов гибели клеток. Параллельно развивается воспалительная инфильтрация миокарда с высвобождением цитокинов и активацией молекул адгезии [14].

Клинически ИРП проявляется снижением сократительной способности миокарда, развитием синдрома низкого сердечного выброса, увеличением потребности в инотропной и вазопрессорной поддержке, а также повышением концентрации кардиоспецифических маркеров повреждения – тропонина I и КФК-МВ [15]. По данным различных исследований, частота периоперационного повреждения миокарда варьирует от 3 до 30 %, оказывая существенное влияние на показатели госпитальной летальности и длительность пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии [16].

Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о важной роли эндогенного NO в регуляции устойчивости миокарда к ишемии. Снижение активности NO-синтазы или ее фармакологическое ингибирование сопровождается увеличением зоны инфаркта и усугублением реперфузионного повреждения [17]. Напротив, экзогенное введение NO или его доноров в моделях ишемии-реперфузии приводит к уменьшению объема некроза и улучшению функционального восстановления миокарда [18]. Несмотря на большое количество работ, точный молекулярный механизм кардиопротекторного действия NO остается предметом научной дискуссии.

Одним из ключевых объяснений защитного эффекта является участие NO в феномене ишемического preconditionирования. Preconditionирование представляет собой адаптивную реакцию, при которой кратковременные эпизоды сублетальной ишемии повышают устойчивость миокарда к последующему более тяжелому ишемическому воздействию. NO играет центральную роль как в ранней, так и в поздней фазах этого феномена.

Ранняя фаза развивается в течение нескольких минут после ишемического стимула и сохраняется несколько часов. Она реализуется через сложные сигнальные взаимодействия NO с аденозином, брадикинином и активными формами кислорода. В этот период активируются как цГМФ-зависимые,

так и независимые механизмы, включая S-нитрозилирование белков и модуляцию активности протеинкиназ [19]. Экспериментально показано, что блокада NO-синтазы предотвращает формирование ранней кардиопротекции [20], тогда как стимуляция эндогенной продукции NO воспроизводит защитный эффект [21]. В моделях острого инфаркта миокарда при нормотермическом ИК введение NO в контур перфузии сопровождалось уменьшением зоны инфаркта и повышением порога возникновения аритмий [22].

Поздняя фаза preconditionирования формируется спустя 12–24 часа и характеризуется более продолжительным кардиозащитным действием. В этой фазе NO выступает как триггер и медиатор защитного ответа. Его ключевая роль подтверждается тем, что ингибирование NO-синтазы блокирует развитие поздней кардиопротекции, тогда как введение доноров NO воспроизводит данный эффект. В индукции поздней фазы участвуют активные формы кислорода, протеинкиназа С ϵ , тирозинкиназы JAK1/2, сигнальный путь STAT1/3 и последующая экспрессия индуцибельной NO-синтазы. Предполагается двухэтапный механизм: эндотелиальная NO-синтаза обеспечивает быстрый кратковременный выброс NO, инициируя защитную программу, тогда как iNOS поддерживает повышенную продукцию NO в течение 24–72 часов, обеспечивая пролонгированную устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии. Клинически это проявляется уменьшением размера инфаркта, сохранением сократительной функции и повышением электрической стабильности миокарда [23].

Крупный анализ, проведенный R. Bolli и включивший более 100 исследований, подтвердил, что подавление эндогенной активности NO-синтазы усугубляет ИРП, тогда как экзогенное введение NO оказывает кардиопротективное действие [24]. Центральным молекулярным механизмом формирования защитного фенотипа считается NO-зависимая активация растворимой гуанилатциклазы с образованием цГМФ и последующей активацией протеинкиназы G, которая воздействует на митохондриальные структуры, способствуя открытию митохондриальных K_{ATP}-каналов и подавлению открытия mPTP, что предотвращает утрату мембранного потенциала и снижает апоптотическую гибель кардиомиоцитов [25]. Дополнительным механизмом рассматривается NO-зависимая индукция циклооксигеназы-2 с образованием цитопротекторных простагландинов [26].

Терапевтическое применение NO также способствует уменьшению феномена «no-reflow», ограничивает лейкоцитарную инфильтрацию, снижает экспрессию молекул адгезии и продукцию провоспалительных цитокинов (IL1 β , IL-6, IL-8), одновременно повышая уровень противовоспалительного

IL-10. Отмечается снижение маркеров системного воспаления, включая Р-селектин. Метаболическая стабилизация проявляется уменьшением концентрации лактата и глюкозы, что отражает улучшение тканевой перфузии и оптимизацию энергетического обмена в условиях реперфузии [27].

Отдельное значение имеет влияние ингаляционного NO на гемодинамику правого желудочка. Благодаря селективной легочной вазодилатации он снижает легочное сосудистое сопротивление, уменьшая постнагрузку на правый желудочек, оптимизирует его насосную функцию и снижает потребность миокарда в кислороде. В клинической практике ингаляционный NO применяется для профилактики и лечения правожелудочковой недостаточности, в том числе у пациентов с легочной гипертензией после трансплантации сердца. Снижение давления наполнения правых отделов сердца способствует уменьшению венозного застоя и оказывает опосредованное нефропротективное действие за счет улучшения почечной перфузии, ослабляя проявления кардиоренального синдрома [28].

В клинических исследованиях продемонстрировано сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [29, 30], уменьшение времени пребывания в отделении интенсивной терапии и снижение частоты синдрома низкого сердечного выброса. Однако крупные многоцентровые рандомизированные исследования продемонстрировали неоднозначные результаты по клиническим исходам, таким как летальность и необходимость экстракорпоральной поддержки [31]. Более выраженные преимущества наблюдаются в однородных популяциях высокого риска, в частности у педиатрических кардиохирургических пациентов [32].

Таким образом, NO играет многогранную роль в регуляции устойчивости миокарда к ИРП, реализуя свои эффекты через сложные сигнальные и метаболические механизмы. Несмотря на наличие данных о кардиопротективных эффектах, оснований для рутинного применения NO с целью защиты миокарда в настоящее время недостаточно.

3.2. Нефропротекция

ОПП остается одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений кардиохирургических вмешательств, выполняемых с применением ИК. По данным различных исследований, его частота варьирует от 5 до 42%, тогда как необходимость проведения заместительной почечной терапии возникает у 1–5% пациентов. Даже незначительное, в том числе субклиническое, снижение функции почек существенно ухудшает прогноз: возрастает госпитальная летальность, увеличивается продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и ухудшаются отдаленные результаты лечения [33].

Формирование кардиохирургического ОПП имеет многофакторную природу. Существенную роль играют эпизоды ишемии и последующей реперфузии, снижение почечной перфузии, активация нейрогуморальных механизмов, воздействие нефротоксических факторов, а также венозный застой и повышение внутрибрюшного давления. Проведение ИК сопровождается снижением перфузионного давления и активацией симпатической нервной системы с запуском ренин–ангиотензин–альдостеронового каскада. Эти изменения приводят к нарушению регуляции сосудистого тонуса, расстройству водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, формированию задержки натрия и жидкости, что утяжеляет течение раннего послеоперационного периода [34].

Значимый вклад в патогенез ОПП вносит системная воспалительная реакция, возникающая вследствие контакта крови с поверхностями экстракорпорального контура и механического воздействия насосных систем. Усиленная продукция активных форм кислорода формирует оксидативный стресс, а выраженная симпатическая активация и повышение уровня катехоламинов способствуют развитию шок-индуцированной эндотелиопатии [35]. Повреждение эндотелиального гликокаликса облегчает адгезию форменных элементов крови к сосудистой стенке, активирует нейтрофилы и поддерживает локальное воспаление [36]. На этом фоне нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация, опосредованная NO, что усугубляет микроциркуляторные расстройства.

Дополнительным патогенетическим фактором является гемолиз, неизбежно сопровождающий ИК. Повышение концентрации свободного гемоглобина приводит к связыванию NO и снижению его биодоступности, что вызывает вазоконстрикцию и ишемическое повреждение тканей [9]. Одновременно из разрушенных эритроцитов высвобождается аргиназа-1, уменьшающая доступность L-аргинина – основного субстрата для синтеза NO [11]. В результате формируется выраженный дефицит NO, наиболее значимый в период проведения ИК. Учитывая исходно низкую оксигенацию почечной ткани, снижение биодоступности NO особенно неблагоприятно отражается на функции почек.

При этом, экзогенное введение NO в условиях ишемии-реперфузии способствует оптимизации митохондриального дыхания, уменьшению TNF- α -опосредованного апоптоза и снижению степени клеточного повреждения. NO оказывает многостороннее защитное действие: уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов, снижает экспрессию молекул адгезии, ограничивает оксидативный стресс, подавляет апоптоз и способствует сохранению структурной целостности канальцевого эпителия [37]. Совокупность этих эффектов

поддерживает клубочковую фильтрацию и ограничивает глубину органного повреждения.

Фармакологическая активация NO-зависимых сигнальных путей также рассматривается как перспективное направление нефропротекции. Такие препараты, как литий, ресвератрол, эритропоэтин и дексметомидин, способны усиливать экспрессию NO-синтазы, снижать выраженность воспалительной реакции и улучшать канальцевую и клубочковую функцию [38].

Клинические данные о нефропротективных эффектах экзогенного NO постепенно накапливаются. В исследовании Н.О. Каменщикова и соавторов подача NO в контур аппарата ИК в дозе 40 ppm сопровождалась снижением уровней биомаркеров почечного повреждения и улучшением функциональных показателей почек [39]. В более крупном исследовании с участием 244 пациентов, перенесших плановое протезирование клапанов сердца, периоперационная доставка NO в контуры ИК и ИВЛ во время операции и в течение 24 часов после нее приводила к снижению частоты ОПП, уменьшению прогрессирования до третьей стадии хронической болезни почек и снижению частоты серьезных неблагоприятных почечных событий в сроки 30 дней, 90 дней и 1 год после вмешательства [40].

В другом исследовании, включившем 136 пациентов с хронической болезнью почек, перенесших операции с ИК, применение NO ассоциировалось со снижением частоты ОПП с 39,7% до 23,5%. Через шесть месяцев после операции скорость клубочковой фильтрации была достоверно выше в группе NO по сравнению с контролем. Кроме того, в этой группе реже регистрировалась послеоперационная пневмония, что указывает на возможный системный органопротективный эффект терапии [41].

Метаанализ доступных исследований подтвердил, что периоперационное введение NO связано со снижением риска ОПП при кардиохирургических вмешательствах [42]. При этом важное значение имеет время начала терапии: введение NO после отлучения от аппарата ИК не продемонстрировало значимого влияния на частоту ОПП, тогда как начало подачи NO одновременно с запуском ИК достоверно снижало риск ОПП [43].

Таким образом, NO рассматривается как важный компонент патогенетически обоснованной стратегии профилактики кардиохирургического ОПП. Его влияние реализуется через сосудистые, противовоспалительные, антиоксидантные и антиапоптотические механизмы, а эффективность во многом определяется своевременностью введения.

3.3. Пульмопротекция

Согласно данным клинических наблюдений, у четверти пациентов после кардиохирургических

вмешательств дыхательные расстройства сохраняются в течение первой недели после операции [44].

Послеоперационные нарушения функции легких при кардиохирургических операциях во многом обусловлены развитием ИРП легочной ткани. Данный патологический процесс инициирует сложный каскад воспалительных, метаболических и микроциркуляторных изменений, которые формируют основу респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде [45].

Во время ИК легкие частично исключаются из системной перфузии, что сопровождается выраженным энергетическим дефицитом. Содержание АТФ в легочной ткани быстро снижается, нарушается функция АТФ-зависимых ионных насосов, развивается дисфункция митохондрий [46]. В фазу реперфузии происходит интенсивная генерация активных форм кислорода, что инициирует процессы перекисного окисления липидов, повреждение белков и нуклеиновых кислот, а также активацию провоспалительных сигнальных путей [47].

Воспалительная реакция характеризуется трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов с их накоплением во внесосудистом пространстве. Повышается проницаемость сосудистой стенки, формируются микротромбы, повреждаются альвеолоциты. Усиленная агрегация тромбоцитов и вазоконстрикция в малом круге кровообращения дополнительно усугубляют нарушения микроциркуляции, способствуя прогрессированию тканевой гипоксии [46].

Совокупность этих механизмов приводит к нарушению барьерной функции альвеолярно-капиллярной мембраны, развитию некардиогенного отека легких и выраженному дисбалансу вентиляционно-перфузионных отношений. Увеличивается внутрилегочный шунт, формируется гипоксемия. Дополнительным неблагоприятным фактором становится снижение синтеза сурфактанта, что уменьшает комплаентность легочной ткани, тогда как повышение легочного сосудистого сопротивления способствует нарастанию интерстициального и альвеолярного отека [48].

Ингаляционный NO рассматривается как один из перспективных методов фармакологической защиты легочной ткани в периоперационном периоде. Благодаря селективному вазодилатирующему действию преимущественно в сосудах малого круга кровообращения и умеренному бронходилатирующему эффекту, он снижает легочное сосудистое сопротивление и сопротивление дыхательных путей, способствуя улучшению вентиляции и оптимизации вентиляционно-перфузионного соотношения [49].

Помимо гемодинамического эффекта, NO обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Его применение ассоциируется со снижением продукции провоспалительных цито-

кинов, уменьшением адгезии и миграции нейтрофилов и моноцитов, ограничением их секвестрации в легочной ткани и подавлением агрегации тромбоцитов. Кроме того, NO способен уменьшать интенсивность перекисного окисления липидов и частично инактивировать активные формы кислорода, снижая выраженность оксидативного стресса [48].

В экспериментальных моделях кардиохирургических операций ингаляция NO в концентрации 80 ppm во время ИК сопровождалась улучшением оксигенационной функции легких, уменьшением клеточной инфильтрации и увеличением доли функционирующих альвеол. Одновременно отмечалось повышение уровня АТФ и снижение концентрации лактата в легочной ткани, что свидетельствует о более благоприятном метаболическом профиле и меньшей выраженности ИРП [50].

Клинические исследования подтверждают терапевтический потенциал данного подхода. Периоперационное применение ингаляционного NO в дозе 80 ppm у пациентов с высоким риском респираторных осложнений достоверно улучшало показатели оксигенации через 24 ч после операции. Отмечалось снижение фракции внутрилегочного шунта, уменьшение частоты развития острой дыхательной недостаточности почти в два раза и послеоперационной пневмонии более чем в два раза. В совокупности это сопровождалось более благоприятным течением послеоперационного периода и улучшением клинических исходов [34].

Таким образом, NO рассматривается как перспективный фармакологический метод пульмопротекции в периоперационном периоде, способный модулировать ИРП, снижать выраженность воспалительной реакции и улучшать вентиляционно-перфузионные отношения, что потенциально способствует уменьшению частоты и тяжести послеоперационных респираторных осложнений у кардиохирургических пациентов.

3.4. Пневмония и инфекционный контроль

Нозокомиальная пневмония у пациентов кардиохирургического профиля относится к числу наиболее частых и клинически значимых осложнений раннего послеоперационного периода. По данным различных исследований, ее частота достигает 22% после операций аортокоронарного шунтирования и протезирования клапанов сердца и может увеличиваться до 36,9% при хирургической коррекции расслоения аорты. Развитие НП существенно ухудшает прогноз, увеличивает продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и ассоциируется с ростом летальности [51].

Одним из ключевых патогенетических факторов является применение ИК, сопровождающееся активацией системной воспалительной реакции,

гемолизом и повреждением форменных элементов крови. Нарушение перфузии легочной ткани в условиях ИК с последующей реперфузией способствует развитию ИРП и формированию благоприятных условий для инфекционного процесса. Существенную роль играет ИВЛ, повышающая риск колонизации дыхательных путей госпитальной флорой. Дополнительными факторами являются интраоперационная гипотермия, массивные гемотрансфузии, нарушение каркасной целостности грудной клетки и ограничение ее физиологической экскурсии. В послеоперационном периоде выраженный болевой синдром подавляет кашлевой рефлекс, что ухудшает дренажную функцию бронхиального дерева и способствует застою бронхиального секрета.

В этиологической структуре НП у кардиохирургических больных доминируют грамотрицательные микроорганизмы, отличающиеся высокой лекарственной устойчивостью и способностью к формированию биопленок. Эти особенности существенно осложняют проведение антибактериальной терапии и способствуют хронизации инфекционного процесса [52].

В последние годы активно изучается возможность применения ингаляционного NO при инфекционно-воспалительных заболеваниях легких. Накоплен опыт его использования при вирусных пневмониях, включая инфекции, вызванные SARS-CoV-2, [53]. В экспериментальной модели синегнойной пневмонии у крыс продемонстрирован положительный терапевтический эффект ингаляционного NO, проявлявшийся снижением бактериальной нагрузки и выраженности воспаления [54].

Антимикробное действие NO и его реакционноспособных производных реализуется посредством многоуровневого воздействия на клеточные структуры возбудителя. NO способен повреждать генетический материал микроорганизмов за счет дезаминирования азотистых оснований ДНК, формирования перекрестных сшивок между ее цепями и подавления механизмов репарации, а также ингибирования рибонуклеотидредуктазы, что нарушает синтез дезоксирибонуклеотидов и препятствует репликации вирусной РНК. Кроме того, он ингибирует рибонуклеотидредуктазу. Существенное значение имеет угнетение энергетического обмена бактерий вследствие инактивации железо-серных кластеров в системе переноса электронов и подавления активности ферментных комплексов, обеспечивающих клеточное дыхание [55].

Кроме того, NO взаимодействует с аминокислотными остатками цистеина, метионина, триптофана и тирозина в структуре белков микроорганизмов, изменяя их конформацию и функциональную активность. Он влияет на метаболизм глутамина и подавляет активность цинксодержащих ферментов

бактериальной клетки, что дополнительно нарушает внутриклеточные биохимические процессы.

Антимикробный эффект обусловлен не только самим NO, но и его активными метаболитами – пероксинитритом, диоксидом, триоксидом и тетраоксидом азота, а также S-нитрозотиолами. Эти соединения усиливают оксидативные механизмы врожденного иммунитета, включая «респираторный взрыв» нейтрофилов, и вызывают повреждение мембран, белков и нуклеиновых кислот микроорганизмов. Чувствительность бактерий к NO во многом определяется особенностями их тиолового обмена: стафилококки, обладающие относительным дефицитом внутриклеточных тиолов, демонстрируют более высокую восприимчивость, тогда как микроорганизмы с сохраненным тиоловым пулом характеризуются большей устойчивостью [55].

Отдельного внимания заслуживает влияние NO на биопленки – один из ключевых механизмов персистенции госпитальной инфекции. Показано, что NO способен индуцировать дисперсию биопленочных структур за счет активации бактериальных фосфодиэстераз и снижения концентрации внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих их формирование. Это способствует переходу бактерий в планктонную форму и потенциально повышает их чувствительность к антибактериальным препаратам [56].

В экспериментальных условиях продемонстрирован прямой антибактериальный эффект высоких концентраций NO (200 ppm) в отношении основных возбудителей внутрибольничной пневмонии *in vitro*, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [57]. У пациентов с муковисцидозом ингаляция NO сопровождалась уменьшением количества и плотности биопленок при хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* [54].

Клинические данные свидетельствуют о перспективности применения NO для профилактики и лечения нозокомиальных пневмоний после кардиохирургических вмешательств [58]. Использование ингаляционного NO в концентрации 200 ppm трижды в сутки продемонстрировало благоприятный профиль безопасности и клиническую эффективность: отмечалось сокращение продолжительности антибактериальной терапии, реже требовалась смена схем антибиотиков, улучшались показатели оксигенации и быстрее нормализовались лабораторные маркеры воспаления [59].

Кроме того, подача NO в дозе 80 ppm в контур аппарата ИК и ИВЛ ассоциировалась со снижением частоты послеоперационной пневмонии, что позволяет рассматривать данный метод не только как лечебный, но и как потенциально профилактический компонент комплексной терапии у кардиохирургических больных [48].

3.5. Защита органов спланхического бассейна и барьерная функция кишечника

Несмотря на относительно низкую частоту абдоминальных осложнений после кардиохирургических операций (не более 5% в структуре всех послеоперационных неблагоприятных событий), их развитие характеризуется крайне тяжелым течением и чрезвычайно высокой летальностью, достигающей 70–100% [60].

Одним из ведущих патогенетических механизмов поражения органов брюшной полости при вмешательствах с использованием ИК также является ИРП. В условиях ИК формируется выраженная кишечная гипоперфузия, сопровождающаяся нарушениями микроциркуляции, снижением доставки кислорода и субстратов энергетического обмена к слизистой оболочке [61]. Реперфузия ишемизированной ткани инициирует интенсивный оксидативный стресс, повреждение энтероцитов и деструкцию межклеточных контактов. В результате нарушается целостность кишечного барьера, увеличивается его проницаемость и создаются условия для транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток с последующим развитием бактериемии и системной воспалительной реакции [62].

Реперфузия кишечника сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов и бактериальных липополисахаридов, что поддерживает и усиливает системный воспалительный ответ. Запускается каскад вторичных повреждений, затрагивающих отдаленные органы и системы, включая легкие, с возможным формированием острого повреждения легких. Важно отметить, что представители нормальной кишечной микробиоты – такие как *Klebsiella pneumoniae*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus faecium* – в физиологических условиях не индуцируют воспаление, однако при нарушении барьерной функции слизистой оболочки могут становиться источником генерализованной инфекции и септических осложнений [63].

NO играет значимую роль в поддержании физиологического гомеостаза органов спланхической зоны. Он участвует в регуляции моторной активности кишечника, контролирует желчеотделение, обеспечивает адекватную перфузию слизистой оболочки желудка и кишечника, способствует защите гепатоцитов от токсического воздействия и обладает антиоксидантными свойствами. Снижение биодоступности NO во время кардиохирургических операций может приводить к нарушению этих регуляторных механизмов и способствовать развитию дисфункции органов брюшной полости [9].

В экспериментальных моделях операций с ИК и гипотермическим циркуляторным арестом экзогенное введение NO продемонстрировало выраженный

протективный эффект в отношении кишечной ткани. В группах с ингаляцией NO отмечалось более быстрое восстановление перистальтики, что свидетельствует о лучшем сохранении функциональной активности кишечника. Повышение уровня АТФ в биоптатах после прекращения ИК указывало на сохранность митохондриальной функции даже в условиях тяжелой ишемии [50, 64]. Одновременно фиксировалось снижение концентрации кишечного белка, связывающего жирные кислоты (i-FABP) – чувствительного маркера повреждения энтероцитов, что отражает меньшую степень структурного повреждения слизистой оболочки при использовании экзогенного NO [65].

Клинические данные подтверждают полученные экспериментальные результаты. При операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом доставка NO в контур ИВЛ и аппарата ИК оказывала органопротективное влияние на органы спланхнической системы. Применение NO ассоциировалось со снижением уровней i-FABP, креатинина и билирубина, что свидетельствует об уменьшении выраженности кишечного, почечного и гепатобилиарного повреждения. Кроме того, отмечались более раннее восстановление моторной функции кишечника, снижение частоты послеоперационной пневмонии и сокращение сроков пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии [66].

Таким образом, экзогенный NO рассматривается как перспективный компонент комплексной органопротективной стратегии при кардиохирургических вмешательствах высокого риска, направленной на снижение частоты тяжелых абдоминальных осложнений и улучшение клинических исходов.

4. Перспективы дальнейших исследований

Несмотря на расширение клинического опыта применения ингаляционного NO в кардиохирургии и интенсивной терапии, ряд принципиальных аспектов его использования остается окончательно не определенным. Вопросы выбора дозы, продолжительности терапии, оптимального времени ее начала и критериев отбора пациентов требуют дальнейшей стандартизации на основе крупных рандомизированных клинических исследований.

Одной из наиболее дискуссионных проблем остается определение оптимальной концентрации NO, времени начала и длительности его введения. Показано, что начало терапии после отлучения пациента от аппарата ИК не сопровождается снижением риска ОПП. В то же время введение NO с момента запуска ИК ассоциируется со значимым снижением риска развития ОПП [51]. Эти данные подчеркивают принципиальную важность своевременного начала терапии и указывают на необходимость раннего вмешательства в патогенетический каскад ИРП.

Не менее значимой остается проблема стратификации пациентов по риску органной дисфункции. Очевидно, что терапия NO не должна носить универсальный характер. Наибольшую потенциальную пользу могут получать пациенты с длительным ИК, циркуляторным арестом, выраженной легочной гипертензией, высоким риском нозокомиальной пневмонии, а также больные с исходным эндогенным дефицитом NO. К последним относятся пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, мультифокальным атеросклерозом, сниженной фракцией выброса левого желудочка, недавним инфарктом миокарда или гипертрофией миокарда. Дополнительного изучения требует определение базального уровня метаболитов NO в крови и концентрации выдыхаемого NO как возможных маркеров персонализации терапии.

Существующие клинические исследования демонстрируют положительную тенденцию, однако не позволяют сделать однозначные выводы о влиянии NO на клинически значимые исходы. Это во многом обусловлено отсутствием четко определенной целевой когорты пациентов, гетерогенностью протоколов введения и недостаточной стандартизацией режимов терапии. Остаются не до конца выясненными органоспецифические механизмы его защитного действия и отдаленные эффекты модуляции путей NO.

Существенным ограничением широкого внедрения NO остается его применение вне зарегистрированных показаний в контексте адьювантной органопротекции. Это требует проведения масштабных клинических исследований, способных сформировать доказательную базу для включения терапии NO в стандарты периоперационного ведения кардиохирургических пациентов.

Таким образом, дальнейшее развитие концепции периоперационной органопротекции с использованием NO требует комплексного подхода, включающего клиническую стратификацию пациентов, оптимизацию режимов терапии и углубленное изучение молекулярных механизмов действия NO.

Заключение

Оксид азота представляет собой перспективный инструмент органопротекции в кардиохирургии. Его плейотропные молекулярные эффекты – индукция и медиация феномена прекондиционирования, вазодилатация, антиагрегантное действие, противовоспалительная активность и модуляция митохондриальной функции – позволяют рассматривать оксид азота как потенциальный компонент комплексной мультиорганной защиты.

Несмотря на обнадеживающие данные экспериментальных и клинических исследований, остаются нерешенные вопросы, касающиеся опти-

мальных режимов применения и отбора пациентов. Дальнейшие многоцентровые рандомизированные исследования необходимы для окончательной оценки эффектов периоперационной NO-терапии в современной кардиохирургии.

Конфликт интересов

М.А. Тё заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.К. Подоксенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Кояниди заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Кравченко

заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Козулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.О. Каменщиков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

По теме ФНИ № 125041705260-5 «Медицинские газы в сердечно-сосудистой хирургии: импорт, опережающие технологии и влияние на клинические исходы», дата регистрации – 17.04.2025.

Информация об авторах

Тё Марк Артурович, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2672-6136

Подоксенов Юрий Кириллович, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8939-2340

Кояниди Александр Юрьевич, врач-ординатор отделения анестезиологии и реанимации научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-8457-2497

Кравченко Игорь Валерьевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0841-4673

Козулин Максим Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-8322-0200

Каменщиков Николай Олегович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4289-4439

Author Information Form

Tyo Mark A., PhD, Research Fellow at the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2672-6136

Podoksenov Yuri K., PhD, MD, Leading Researcher at the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8939-2340

Koyanidi Alexander Yu., Resident Physician of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-8457-2497

Kravchenko Igor V., PhD, Research Fellow at the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0841-4673

Kozulin Maxim S., Junior Researcher at the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-8322-0200

Kamenshchikov Nikolai O., PhD, MD, Head of the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4289-4439

Вклад авторов в статью

ТМА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПЮК – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАЮ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КИВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КМС – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КНО – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

TMA – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PYuK – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAYu – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KIV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KMS – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KNO – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J.* 1992;6(12):3051-3064. doi:10.1096/fasebj.6.12.1381691
- O'Dell T.J., Hawkins R.D., Kandel E.R., Arancio O. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(24):11285-11289. doi:10.1073/pnas.88.24.11285
- Mónica F.Z., Bian K., Murad F. The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Adv Pharmacol.* 2016;77:1-27. doi:10.1016/bs.apha.2016.05.001
- Procter N.E., Chong C.R., Sverdlov A.L., et al. Aging of platelet nitric oxide signaling: pathogenesis, clinical implications, and therapeutics. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(6):660-668. doi:10.1055/s-0034-1389082
- Ratnam S., Mookerjee S. The regulation of superoxide generation and nitric oxide synthesis by C-reactive protein. *Immunology.* 1998;94(4):560-568. doi:10.1046/j.1365-2567.1998.00552.x
- Kim F., Pham M., Maloney E., et al. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):1982-1988. doi:10.1161/ATVBAHA.108.169722
- Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev.* 2019;99(1):311-379. doi:10.1152/physrev.00036.2017
- Fago A., Crumbliss A.L., Hendrich M.P., et al. Oxygen binding to partially nitrosylated hemoglobin. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1834(9):1894-1900. doi:10.1016/j.bbapap.2013.04.017
- Vermeulen Windsant I.C., de Wit N.C., Sertorio J.T., et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol.* 2014;5:340. doi:10.3389/fphys.2014.00340
- Wessel D.L., Adatia I., Giglia T.M., et al. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2128-2138. doi:10.1161/01.cir.88.5.2128
- Schnog J.J., Jager E.H., van der Dijs F.P., et al. Evidence for a metabolic shift of arginine metabolism in sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2004;83(6):371-375. doi:10.1007/s00277-004-0856-9
- Gow A.J., Farkouh C.R., Munson D.A., et al. Biological significance of nitric oxide-mediated protein modifications. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287(2):L262-L268. doi:10.1152/ajplung.00295.2003
- Bical O., Gerhardt M.F., Paumier D., et al. Comparison of different types of cardioplegia and reperfusion on myocardial metabolism and free radical activity. *Circulation.* 1991;84(5 Suppl):III375-III379.
- Guo Y., Stein A.B., Wu W.J., et al. Late preconditioning induced by NO donors, adenosine A1 receptor agonists, and delta1-opioid receptor agonists is mediated by iNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(5):H2251-H2257. doi:10.1152/ajpheart.00341.2005
- Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. *Circulation.* 2001;104(25):3158-3167. doi:10.1161/hc5001.100039
- Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G, et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PROject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection [PREVENT] IV). *Am J Cardiol.* 2008;102(5):546-551. doi:10.1016/j.amjcard.2008.04.069
- Bolli R., Manchikalapudi S., Tang X.L., et al. The protective effect of late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is mediated by nitric oxide synthase. Evidence that nitric oxide acts both as a trigger and as a mediator of the late phase of ischemic preconditioning. *Circ Res.* 1997;81(6):1094-1107. doi:10.1161/01.res.81.6.1094
- Пичугин В. В., Сейфетдинов И. Р., Медведев А. П., Домнин С. Е. Ингаляционный оксид азота в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений сердца при операциях с искусственным кровообращением. *Медицинский альманах.* 2019; 1 (58): 70-90.

19. Billah M., Ridiandries A., Allahwala U., et al. Circulating mediators of remote ischemic preconditioning: search for the missing link between non-lethal ischemia and cardioprotection. *Oncotarget*. 2019;10(2):216-244. doi:10.18632/oncotarget.26537.
20. Lochner A., Marais E., Genade S., Moolman J.A. Nitric oxide: a trigger for classic preconditioning?. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(6):H2752-H2765. doi:10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2752
21. Nakano A., Liu G.S., Heusch G., et al. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32(7):1159-1167. doi:10.1006/jmcc.2000.1152
22. Каменщиков Н.О., Мандель И. А., Подоксенов Ю. К. и др. Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения посредством подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при проведении искусственного кровообращения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;4(16):59-78.
23. Kamenshchikov N.O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Review Article. *Biomedicines*. 2023;11(4):1085. doi:10.3390/biomedicines11041085
24. Bolli R. The late phase of preconditioning. *Circ Res*. 2000;87(11):972-983. doi:10.1161/01.res.87.11.972
25. Sasaki N., Sato T., Ohler A., et al. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. *Circulation*. 2000;101(4):439-445. doi:10.1161/01.cir.101.4.439
26. Shinmura K., Xuan Y.T., Tang X.L., et al. Inducible nitric oxide synthase modulates cyclooxygenase-2 activity in the heart of conscious rabbits during the late phase of ischemic preconditioning. *Circ Res*. 2002;90(5):602-608. doi:10.1161/01.res.0000012202.52809.40
27. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z., Zuba-Surma E.K. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study. *J Intensive Care*. 2022;10(1):48. doi:10.1186/s40560-022-00639-y
28. Liu K., Wang H., Yu S.J., Tu G.W., Luo Z. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(7):597. doi:10.21037/atm-20-4895
29. Potapov E., Meyer D., Swaminathan M., et al. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: a prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(8):870-878. doi:10.1016/j.healun.2011.03.005
30. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S., et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(1):44-50. doi:10.1016/j.jtcvs.2002.08.001
31. James C., Millar J., Horton S., et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1744-1752. doi:10.1007/s00134-016-4420-6
32. Михайлова А.А., Ивкин А.А., Григорьев Е.В. Перспективы применения ингаляционного оксида азота с целью органопротекции при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения: аналитический обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S):217-229.
33. Kertai M.D., Zhou S., Karhausen J.A., et al. Platelet Counts, Acute Kidney Injury, and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Anesthesiology*. 2016;124(2):339-352. doi:10.1097/ALN.0000000000000959
34. Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Дьякова М.Л. и др. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и социально-экономическая значимость. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;4(24):11-21.
35. Johansson P.I., Stensballe J., Ostrowski S.R. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care*. 2017;21(1):25. doi:10.1186/s13054-017-1605-5
36. Gouverneur M., Spaan J.A., Pannekoek H., et al. Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(1):. doi:10.1152/ajpheart.00592.2005
37. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., et al. The Nephroprotective Effect of Nitric Oxide during Extracorporeal Circulation: An Experimental Study. *Biomedicines*. 2024;12(6):1298. doi:10.3390/biomedicines12061298
38. Elshiekh M., Kadkhodae M., Seifi B., et al. Up-regulation of nitric oxide synthases by erythropoietin alone or in conjunction with ischemic preconditioning in ischemia reperfusion injury of rat kidneys. *Gen Physiol Biophys*. 2017;36(3):281-288. doi:10.4149/gpb_2016058
39. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(4):1393-1403.e9. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.03.182
40. Lei C., Berra L., Rezoagli E., et al. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(10):1279-1287. doi:10.1164/rccm.201710-2150OC
41. Kamenshchikov N.O., Tyo M.A., Berra L., et al. Perioperative Nitric Oxide Conditioning Reduces Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery Patients with Chronic Kidney Disease (the DEFENDER Trial): A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2025;143(2):287-299. doi:10.1097/ALN.0000000000005494
42. 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
43. Hu J., Spina S., Zadek F., et al. 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
44. Taggart D.P., el-Fiky M., Carter R., et al. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(5):1123-1128. doi:10.1016/0003-4975(95)90029-2
45. Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg*. 2010;25(1):47-55. doi:10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x
46. Ferrari R.S., Andrade C.F. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:590987. doi:10.1155/2015/590987
47. Vlastos D., Zeinah M., Ninkovic-Hall G., et al. The effects of ischaemic conditioning on lung ischaemia-reperfusion injury. *Respir Res*. 2022;23(1):351. doi:10.1186/s12931-022-02288-z
48. Кравченко И.В., Геренг Е.А., Подоксенов Ю.К. и др. Влияние доставки оксида азота на морфофункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. Пульмонология. 2024;34(3):385-394.
49. Andrabi S.M., Sharma N.S., Karan A., et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(30):e2303259. doi:10.1002/advs.202303259
50. Kamenshchikov N.O., Diakova M.L., Podoksenov Y.K., et al. Potential Mechanisms for Organoprotective Effects of Exogenous Nitric Oxide in an Experimental Study. *Biomedicines*. 2024;12(4):719. doi:10.3390/biomedicines12040719
51. Wang D., Chen X., Wu J., et al. Development

and Validation of Nomogram Models for Postoperative Pneumonia in Adult Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:750828. doi:10.3389/fcvm.2021.750828

52. Barsić B., Beus I., Marton E., et al. Antibiotic resistance among gram-negative nosocomial pathogens in the intensive care unit: results of 6-year body-site monitoring. *Clin Ther.* 1997;19(4):691-700. doi:10.1016/s0149-2918(97)80093-8

53. Kamenshchikov N.O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I.V., et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Nitric Oxide.* 2024;149:41-48. doi:10.1016/j.niox.2024.06.003

54. Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M., et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Cyst Fibros.* 2013;12(6):817-820. doi:10.1016/j.jcf.2013.01.008

55. Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Ярошецкий А.И. и др. Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией: пилотное исследование. *Пульмонология.* 2024;34(3):417-426.

56. Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L., et al. Low-Dose Nitric Oxide as Targeted Anti-biofilm Adjunctive Therapy to Treat Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Cystic Fibrosis. *Mol Ther.* 2017;25(9):2104-2116. doi:10.1016/j.ymthe.2017.06.021

57. Калашникова Т.П., Арсеньева Ю.А., Каменщиков Н.О. и др. Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2024;20(3):32-41.

58. Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Arsenyeva Y.A., et al. High-dose inhaled NO for the prevention of nosocomial pneumonia after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: A proof-of-concept prospective randomised study. *Pulmonology.* 2025;31(1):2471706. doi:10.1080/25310429.2025.2471706

59. Калашникова Т.П., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К. и др. Высокодозная ингаляционная терапия оксидом азота в лечении нозокомиальной пневмонии, развившейся после кардиохирургических операций. *Пульмонология.* 2025;35(1):61-74.

60. Белов Д.В., Лукин О. П., Фокин А. А. и др. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011-2021 гг. *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2022;78(2):17-25.

61. Wang J., Zhang W., Wu G. Intestinal ischemic reperfusion injury: Recommended rats model and comprehensive review for protective strategies. *Biomed Pharmacother.* 2021;138:111482. doi:10.1016/j.biopha.2021.111482

62. Chen J., Wang Y., Shi Y., et al. Association of Gut Microbiota With Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:962782. doi:10.3389/fcimb.2022.962782

63. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS.* 2022;130(12):690-705. doi:10.1111/apm.13225

64. Kamenshchikov N.O., Churilina E.A., Korepanov V.A., et al. Effect of inhaled nitric oxide on intestinal integrity in cardiopulmonary bypass and circulatory arrest simulation: An experimental study. *Indian J Anaesth.* 2024;68(7):623-630. doi:10.4103/ija.ija_1267_23

65. Подоксенов Ю.К., Чурилина Е.А., Каменщиков Н.О. и др. Защита кишечника за счет доставки оксида азота при моделировании искусственного кровообращения и «циркуляторного ареста»: экспериментальное исследование. *Пульмонология.* 2024;34(3):375-384

66. Чурилина Е.А., Подоксенов Ю.К., Каменщиков Н.О. и др. Защита органов желудочно-кишечного тракта оксидом азота при операциях на дуге аорты: рандомизированное исследование. *Анестезиология и реаниматология.* 2025;(4):13 20.

REFERENCES

1. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J.* 1992;6(12):3051-3064. doi:10.1096/fasebj.6.12.1381691

2. O'Dell T.J., Hawkins R.D., Kandel E.R., Arancio O. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(24):11285-11289. doi:10.1073/pnas.88.24.11285

3. Mónica F.Z., Bian K., Murad F. The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Adv Pharmacol.* 2016;77:1-27. doi:10.1016/bs.apha.2016.05.001

4. Procter N.E., Chong C.R., Sverdllov A.L., et al. Aging of platelet nitric oxide signaling: pathogenesis, clinical implications, and therapeutics. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(6):660-668. doi:10.1055/s-0034-1389082

5. Ratnam S., Mookerjee S.. The regulation of superoxide generation and nitric oxide synthesis by C-reactive protein. *Immunology.* 1998;94(4):560-568. doi:10.1046/j.1365-2567.1998.00552.x

6. Kim F., Pham M., Maloney E., et al. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):1982-1988. doi:10.1161/ATVBAHA.108.169722

7. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev.* 2019;99(1):311-379. doi:10.1152/physrev.00036.2017

8. Fago A., Crumbliss A.L., Hendrich M.P., et al. Oxygen binding to partially nitrosylated hemoglobin. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1834(9):1894-1900. doi:10.1016/j.bbapap.2013.04.017

9. Vermeulen Windsant I.C., de Wit N.C., Sertorio J.T., et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol.* 2014;5:340. doi:10.3389/fphys.2014.00340

10. Wessel D.L., Adatia I., Giglia T.M., et al. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2128-2138. doi:10.1161/01.cir.88.5.2128

11. Schnog J.J., Jager E.H., van der Dijns F.P., et al. Evidence for a metabolic shift of arginine metabolism in sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2004;83(6):371-375. doi:10.1007/s00277-004-0856-9

12. Gow A.J., Farkouh C.R., Munson D.A., et al. Biological significance of nitric oxide-mediated protein modifications. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287(2):L262-L268. doi:10.1152/ajplung.00295.2003

13. Bical O., Gerhardt M.F., Paumier D., et al. Comparison of different types of cardioplegia and reperfusion on myocardial metabolism and free radical activity. *Circulation.* 1991;84(5 Suppl):III375-III379.

14. Guo Y., Stein A.B., Wu W.J., et al. Late preconditioning induced by NO donors, adenosine A1 receptor agonists, and delta1-opioid receptor agonists is mediated by iNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(5):H2251-H2257. doi:10.1152/ajpheart.00341.2005

15. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. *Circulation.* 2001;104(25):3158-3167. doi:10.1161/hc5001.100039

16. Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G, et al. Impact

- of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PROject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection [PREVENT] IV). *Am J Cardiol.* 2008;102(5):546-551. doi:10.1016/j.amjcard.2008.04.069
17. Bolli R., Manchikalapudi S., Tang X.L., et al. The protective effect of late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is mediated by nitric oxide synthase. Evidence that nitric oxide acts both as a trigger and as a mediator of the late phase of ischemic preconditioning. *Circ Res.* 1997;81(6):1094-1107. doi:10.1161/01.res.81.6.1094
18. Pichugin V. V., Seifetdinov I. R., Medvedev A. P., Domnin S. E. Inhalation nitric oxide in the prevention of ischemic and reperfusion cardiac injury during operations with artificial circulation // *Medical Almanac.* 2019; 1 (58): 70-90 (In Russ)
19. Billah M., Ridiandries A., Allahwala U., et al. Circulating mediators of remote ischemic preconditioning: search for the missing link between non-lethal ischemia and cardioprotection. *Oncotarget.* 2019;10(2):216-244. doi:10.18632/oncotarget.26537.
20. Lochner A., Marais E., Genade S., Moolman J.A. Nitric oxide: a trigger for classic preconditioning?. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(6):H2752-H2765. doi:10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2752
21. Nakano A., Liu G.S., Heusch G., et al. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32(7):1159-1167. doi:10.1006/jmcc.2000.1152
22. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K., et al. Myocardial protection from ischemia-reperfusion injury by delivering nitric oxide to the extracorporeal circulation circuit during cardiopulmonary bypass. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery.* 2017;4(16):59-78. (In Russ)
23. Kamenshchikov N.O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Review Article. *Biomedicines.* 2023;11(4):1085. doi:10.3390/biomedicines11041085
24. Bolli R. The late phase of preconditioning. *Circ Res.* 2000;87(11):972-983. doi:10.1161/01.res.87.11.972
25. Sasaki N., Sato T., Ohler A., et al. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. *Circulation.* 2000;101(4):439-445. doi:10.1161/01.cir.101.4.439
26. Shinmura K., Xuan Y.T., Tang X.L., et al. Inducible nitric oxide synthase modulates cyclooxygenase-2 activity in the heart of conscious rabbits during the late phase of ischemic preconditioning. *Circ Res.* 2002;90(5):602-608. doi:10.1161/01.res.0000012202.52809.40
27. Kolecz J., Karnas E., Madeja Z., Zuba-Surma E.K. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study. *J Intensive Care.* 2022;10(1):48. doi:10.1186/s40560-022-00639-y
28. Liu K., Wang H., Yu S.J., Tu G.W., Luo Z. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021;9(7):597. doi:10.21037/atm-20-4895
29. Potapov E., Meyer D., Swaminathan M., et al. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: a prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(8):870-878. doi:10.1016/j.healun.2011.03.005
30. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S., et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):44-50. doi:10.1016/j.jtcvs.2002.08.001
31. James C., Millar J., Horton S., et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(11):1744-1752. doi:10.1007/s00134-016-4420-6
32. Mikhailova A.A., Ivkin A.A., Grigoriev E.V. Perspectives on using inhaled nitric oxide and its organ protection features in cardiovascular surgeries with cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(4S):217-229 (In Russ)
33. Kertai M.D., Zhou S., Karhausen J.A., et al. Platelet Counts, Acute Kidney Injury, and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Anesthesiology.* 2016;124(2):339-352. doi:10.1097/ALN.0000000000000959
34. Kamenshchikov N. O., Podoksenov Yu. K., Dyakova M. L., et al. Acute kidney injury in cardiac surgery: definition, epidemiology, outcomes, and socioeconomic significance. *Circulation pathology and cardiac surgery.* 2020;4(24):11-21. (In Russ)
35. Johansson P.I., Stensballe J., Ostrowski S.R. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care.* 2017;21(1):25. doi:10.1186/s13054-017-1605-5
36. Gouverneur M., Spaan J.A., Pannekoek H., et al. Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(1):. doi:10.1152/ajpheart.00592.2005
37. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., et al. The Nephroprotective Effect of Nitric Oxide during Extracorporeal Circulation: An Experimental Study. *Biomedicines.* 2024;12(6):1298. doi:10.3390/biomedicines12061298
38. Elshiekh M., Kadkhodae M., Seifi B., et al. Up-regulation of nitric oxide synthases by erythropoietin alone or in conjunction with ischemic preconditioning in ischemia reperfusion injury of rat kidneys. *Gen Physiol Biophys.* 2017;36(3):281-288. doi:10.4149/gpb_2016058
39. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(4):1393-1403.e9. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.03.182
40. Lei C., Berra L., Rezoagli E., et al. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(10):1279-1287. doi:10.1164/rccm.201710-2150OC
41. Kamenshchikov N.O., Tyo M.A., Berra L., et al. Perioperative Nitric Oxide Conditioning Reduces Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery Patients with Chronic Kidney Disease (the DEFENDER Trial): A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2025;143(2):287-299. doi:10.1097/ALN.0000000000005494
42. 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
43. Hu J., Spina S., Zadek F., et al. 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
44. Taggart D.P., el-Fiky M., Carter R., et al. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(5):1123-1128. doi:10.1016/0003-4975(95)90029-2
45. Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg.* 2010;25(1):47-55. doi:10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x
46. Ferrari R.S., Andrade C.F. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:590987. doi:10.1155/2015/590987
47. Vlastos D., Zeinah M., Ninkovic-Hall G., et al. The effects of ischaemic conditioning on lung ischaemia-reperfusion injury. *Respir Res.* 2022;23(1):351. doi:10.1186/s12931-022-02288-z

48. Kravchenko I.V., Gereng E.A., Podoksenov Yu.K. Effect of nitric oxide supply on the morphofunctional state of the lungs during cardiopulmonary bypass modelling: an experimental study. *PULMONOLOGIYA*. 2024;34(3):385-394. (In Russ)
49. Andrabi S.M., Sharma N.S., Karan A., et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(30):e2303259. doi:10.1002/advs.202303259
50. Kamenshchikov N.O., Diakova M.L., Podoksenov Y.K., et al. Potential Mechanisms for Organoprotective Effects of Exogenous Nitric Oxide in an Experimental Study. *Biomedicines*. 2024;12(4):719. doi:10.3390/biomedicines12040719
51. Wang D., Chen X., Wu J., et al. Development and Validation of Nomogram Models for Postoperative Pneumonia in Adult Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:750828. doi:10.3389/fcvm.2021.750828
52. Barsić B., Beus I., Marton E., et al. Antibiotic resistance among gram-negative nosocomial pathogens in the intensive care unit: results of 6-year body-site monitoring. *Clin Ther*. 1997;19(4):691-700. doi:10.1016/s0149-2918(97)80093-8
53. Kamenshchikov N.O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I.V., et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Nitric Oxide*. 2024;149:41-48. doi:10.1016/j.niox.2024.06.003
54. Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M., et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Cyst Fibros*. 2013;12(6):817-820. doi:10.1016/j.jcf.2013.01.008
55. Tsareva N.A., Nekludova G.V., Yaroshetskiy A.I., et al. Efficacy and safety of high doses of inhaled nitric oxide in patients with community-acquired pneumonia: a pilot study. *PULMONOLOGIYA*. 2024;34(3):417-426. (In Russ)
56. Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L., et al. Low-Dose Nitric Oxide as Targeted Anti-biofilm Adjunctive Therapy to Treat Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Cystic Fibrosis. *Mol Ther*. 2017;25(9):2104-2116. doi:10.1016/j.ymthe.2017.06.021
57. Kalashnikova T.P., Arsenyeva I.A., Kamenshchikov N.O., et al. Antibacterial Effect of Nitric Oxide on the Causative Agents of Hospital-Acquired Pneumonia (Experimental Study). *General Reanimatology*. 2024;20(3):32-41. (In Russ)
58. Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Arsenyeva Y.A., et al. High-dose inhaled NO for the prevention of nosocomial pneumonia after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: A proof-of-concept prospective randomised study. *Pulmonology*. 2025;31(1):2471706. doi:10.1080/25310429.2025.2471706
59. Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., et al. High-dose inhaled nitric oxide therapy for nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures. *PULMONOLOGIYA*. 2025;35(1):61-74. (In Russ)
60. Belov D.V., Lukin O.P., Fokin A.A., et al. Abdominal complications after cardiac surgery under artificial circulation: analysis of data for 2011-2021. *Clinical and experimental surgery*. 2022;78(2):17-25. (In Russ)
61. Wang J., Zhang W., Wu G. Intestinal ischemic reperfusion injury: Recommended rats model and comprehensive review for protective strategies. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111482. doi:10.1016/j.biopha.2021.111482
62. Chen J., Wang Y., Shi Y., et al. Association of Gut Microbiota With Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:962782. doi:10.3389/fcimb.2022.962782
63. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. 2022;130(12):690-705. doi:10.1111/apm.13225
64. Kamenshchikov N.O., Churilina E.A., Korepanov V.A., et al. Effect of inhaled nitric oxide on intestinal integrity in cardiopulmonary bypass and circulatory arrest simulation: An experimental study. *Indian J Anaesth*. 2024;68(7):623-630. doi:10.4103/ija.ija_1267_23
65. Podoksenov Yu.K., Churilina E.A., Kamenshchikov N.O., et al. Intestinal protection by nitric oxide supply in the simulation of artificial blood circulation and circulatory arrest: an experimental study. *PULMONOLOGIYA*. 2024;34(3):375-384. (In Russ)
66. Churilina EA, Podoksenov YuK, Kamenshchikov NO, et al. Gastrointestinal tract protection with nitric oxide in aortic arch surgery: a randomized study. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2025;(4):13 20. (In Russ)

Для цитирования: Тё М.А., Подоксенов Ю.К., Кояниди А.Ю., Кравченко И.В., Козулин М.С., Каменщиков Н.О. Клинико-молекулярные аспекты терапии оксидом азота в кардиохирургии: обзорная статья. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2026;15(2): 106-121. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-106-121

To cite: Tyo M.A., Podoksenov Yu.K., Koyanidi A.Yu., Kravchenko I.V., Kozulin M.S., Kamenshchikov N.O. *Clinical and molecular aspects of nitric oxide therapy in cardiac surgery: a review article. Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2026;15(2): 106-121. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-106-121