

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ТРОФИМОВ

Роман Дмитриевич

КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ И СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ НА ЭТАПАХ
АНЕСТЕЗИИ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА
ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА КЛАПАНАХ СЕРДЦА

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор
Пичугин Владимир Викторович

Нижний Новгород – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОКСИД АЗОТА В КОРРЕКЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Влияние имеющейся клапанной патологии сердца на состояние эндотелия, эритроцитов и окислительный стресс.....	16
1.1.1. Оксидативный стресс при клапанной патологии сердца.....	16
1.1.2. Эндотелиальная дисфункция при клапанной патологии сердца	17
1.1.3. Состояние эритроцитов при клапанной патологии сердца	18
1.1.4. Взаимосвязь между оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и состоянием эритроцитов при клапанной патологии сердца.....	19
1.2. Влияние операции и искусственного кровообращения на изменения показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов у больных с клапанной патологией сердца.....	20
1.2.1. Влияние искусственного кровообращения на эндотелий.....	20
1.2.2. Окислительный стресс при искусственном кровообращении	27
1.2.3. Влияние искусственного кровообращения на состояние эритроцитов.....	31
1.3. Методы предупреждения активации ПОЛ, нарастания эндотелиальной дисфункции и изменения состояния эритроцитов при операциях на клапанах сердца (экспериментальные и клинические данные).....	35
1.4. Роль экзогенного оксида азота в предупреждении нарушений гомеостаза в ходе анестезии и искусственного кровообращения (экспериментальные и клинические данные)	37
1.5. Заключение.....	46

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Общая характеристика исследования	47
2.1.1. Последовательность событий исследования.....	47
2.1.2. Критерии включения и невключения в исследование	49
2.1.3. Алгоритм предоперационного обследования пациентов	50
2.1.4. Создание и рандомизация групп сравнения.....	50
2.2 Общая характеристика пациентов и выполненных оперативных вмешательств	51
2.2.1 Характеристика клинического материала	52
2.2.2 Характеристика оперативных вмешательств и операционного периода....	53
2.3. Методики, использованные при обеспечении периоперационного периода операций на клапанах сердца и сопутствующих процедур	55
2.3.1. Анестезиологическое обеспечение операций	55
2.3.2. Методика искусственного кровообращения и кардиopleгии	58
2.3.3. Методика применения оксида азота в интра- и послеоперационном периоде	59
2.3.4. Интенсивная терапия и мониторинг больных в раннем послеоперационном периоде	62
2.4. Методы исследования	65
2.4.1. Методы оценки эффективности методик применения оксида азота.....	65
2.5. Методы статистической обработки результатов исследования.....	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	70
3.1. Оценка эффективности применения оксида азота в ходе анестезии и искусственного кровообращения на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов	70
3.1.1. Исследование уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме во время операции.....	70

3.1.2. Исследование активности каталазы и уровня малонового диальдегида во время операции.....	72
3.1.3. Исследование состояния и энергетики эритроцитов во время операции ..	75
3.1.4. Исследование количества циркулирующих эндотелиальных клеток во время операции.....	79
3.2. Оценка эффективности применения оксида азота в послеоперационном периоде на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов	81
3.2.1. Исследование уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме после операции	81
3.2.2. Исследование активности каталазы и уровня малонового диальдегида после операции	84
3.2.3. Исследование состояния и энергетики эритроцитов после операции.....	87
3.2.4. Исследование количества циркулирующих эндотелиальных клеток после операции.....	92
3.3. Клинические исходы операций	95
3.4. Обсуждение полученных результатов	96
3.5. Заключение.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Концепция системного воспалительного ответа (СВО) как неспецифической комплексной реакции целостного организма на внешнее или эндогенное воздействие сформулирована в 1991 г. (Bone R.C. et al., 1992). Кардиохирургические операции с искусственным кровообращением (ИК) являются одной из наиболее распространенных причин СВО (Squicciarro E. et al., 2019), а частота развития достигает 22,0-27,5% (Kirklin J.K. et al., 1983). В настоящее время СВО принято рассматривать как причину дисфункции и повреждения органов, тканей, сосудистого русла и систем регуляции (Понасенко А.В. и соавт., 2017; Litmathe J. et al., 2011). Активация нейтрофилов и моноцитов, имеющая важную роль в формировании СВО, приводит к высвобождению активных кислородных радикалов, пероксида водорода, цитотоксических ферментов: эластазы, миелопероксидазы и др., что осложняет течение как интраоперационного, так и раннего послеоперационного периода (Кричевский Л.А. и соавт., 2021; Butler J. et al., 1993). Именно эти повреждающие факторы, возникающие во время ИК, оказывают решающее влияние на течение всего послеоперационного периода у рассматриваемой категории больных.

К сожалению, имеющиеся в настоящее время методики профилактики и уменьшения процессов ПОЛ, ограничиваются, как правило, интраоперационным периодом и не применяются в ближайшем послеоперационном периоде. Тем не менее, известен ряд фармакологических агентов, способных оказывать защитное действие не только во время действия повреждающего фактора, но и после его воздействия, вызывая так называемый эффект посткондиционирования (Kaur S. et al., 2009). Результаты текущих метаанализов показывают (Azem K. et al., 2024; Muenster S. et al., 2024), что стратегия iNO-опосредованной защиты может уменьшить серьезные осложнения. Мы предполагаем, что использование оксида азота во время операции (при искусственном кровообращении), а также в раннем послеоперационном периоде в концентрациях, приемлемых в клинической

практике, может предотвратить процессы активации ПОЛ и оказать положительное влияние на показатели оксидативного стресса и состояние эритроцитов.

Вышеперечисленное диктует актуальность разработки эффективных методов контроля перекисного окисления липидов, состояния красных клеток крови и дисфункции эндотелия при хирургической коррекции клапанных пороков сердца с применением методики искусственного кровообращения включением в терапию оксида азота.

Степень разработанности темы исследования

Выполненный аналитический анализ литературных источников, по теме применения газообразного оксида азота в ходе операций с искусственным кровообращением и ближайшего послеоперационного периода позволил делать следующие заключения.

Исследованию функции оксида азота, как универсального передатчика, в развитии разнообразных патологических состояний в настоящее время уделяется все более пристальное внимание. Оксид азота обладает способностью расширять сосуды за счет расслабления гладкомышечных клеток. Он оказывает защитное действие при ишемии и реперфузии, снижая связанные с ними повреждения. Кроме того, этот важный нейромедиатор участвует в контроле процессов клеточной смерти (апоптоза) и размножения (пролиферации) нервных клеток. Его влияние распространяется на эндокринную, нервную и репродуктивную системы.

Последние исследования показали, что регулярное вдыхание (или подача в кровь) оксида азота приводит к образованию новых соединений, которые могут взаимодействовать с белками плазмы крови, связываясь с тиоловыми группами. Эти соединения могут оказывать свое влияние как непосредственно, так и опосредованно, изменяя концентрацию нитритов и нитратов, которая заметно возрастает под воздействием газообразного NO. Некоторые исследования показали, что газообразный оксид азота, помимо своих основных функций, оказывает влияние на различные системы организма. Объясняется это его уникальным механизмом действия. Исследования и клинические испытания

убедительно демонстрируют способность оксида азота эффективно защищать внутренние органы и ткани от повреждений, вызванных ишемией, воспалением и реперфузией. Данный эффект наблюдается в работе сердца, легких, почек, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы.

В кардиохирургической практике интерес представляют эффекты воздействия NO на процессы оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и повреждения эритроцитов, инициация и прогрессирование которых регистрируются в ходе искусственного кровообращения и продолжаются в ближайшем послеоперационном периоде, обуславливая развитие послеоперационных осложнений. Единичные работы, выполненные на данную тему, не дали убедительных ответов на поставленные вопросы.

К сожалению, число клинических исследований, посвященных использованию газообразного оксида азота в период перед и после операции, крайне ограничено. Большая часть существующих работ фокусируется на применении оксида азота в оксигенаторе во время искусственного кровообращения, при этом мало внимания уделяется возможности продолжения NO-терапии после завершения операции. Оценка клинической эффективности применения препарата приводится лишь в отношении конкретных органов - сердца, легких, почек и желудочно-кишечного тракта. Не приводятся данных о значимости профилактики оксидом азота таких системных факторов повреждения организма, как активация перекисного окисления липидов, эндотелиальная дисфункция, нарушения функционального состояния эритроцитов, проявляющихся в ходе проведения операций с искусственным кровообращением, так же, как и нет разработанных и внедренных в клиническую практику эффективных методов борьбы против данных патофизиологических нарушений, основанных на применении данного газа.

Цель исследования

Повысить эффективность методов коррекции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и нарушения состояния эритроцитов при операциях

на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения путем применения оксида азота на этапах анестезии и ближайшего послеоперационного периода.

Задачи исследования

- 1 Изучить лабораторные данные оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов при стандартном обеспечении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.
- 2 Оценить эффективность применения оксида азота на этапах анестезии на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.
- 3 Оценить эффективность применения оксида азота в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших клапанные операции на сердце с применением искусственного кровообращения.
- 4 Разработать эффективную технологию коррекции нарушений оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов на основе применения оксида азота на этапах анестезии, и ближайшего послеоперационного периода.

Научная новизна исследования

Впервые проведена комплексная оценка показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов при стандартном обеспечении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.

Впервые проведена оценка эффективности применения оксида азота на этапах анестезии на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.

Впервые проведена оценка эффективности применения оксида азота в раннем послеоперационном периоде у больных после клапанных операций на сердце с использованием искусственного кровообращения.

Впервые разработана эффективная технология коррекции показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов на основе применения оксида азота на этапах анестезии и ближайшего послеоперационного периода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование позволило разработать методы, повышающие эффективность противодействия негативным последствиям оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и изменений в эритроцитах. Эти факторы играют ключевую роль в развитии повреждений органов и тканей, возникающих у пациентов с сердечной клапанной патологией во время операций на сердце с искусственным кровообращением. Данные результаты представляют теоретический и практический интерес для анестезиологов, работающих в сфере кардиохирургии.

Наше исследование позволило прояснить вопросы, касающиеся эффективности применения газообразного оксида азота (40 ppm) в процессе анестезии и в раннем послеоперационном периоде для пациентов с пороками клапанов левых камер сердца. Особое внимание было уделено изучению его воздействия на такие важные параметры, как оксидативный стресс, эндотелиальная функция и состояние эритроцитов. Результаты исследования имеют теоретическую ценность для развития клинической практики. Исследования показали, что ингаляционный оксид азота (40 ppm) во время хирургического вмешательства оказывает выраженное тормозящее воздействие на процессы липидного перекисного окисления. В результате применения оксида азота наблюдалось увеличение антиоксидантной и ферментативной активности в крови, улучшение энергетического обмена эритроцитов, снижение их склонности к агрегации, а также уменьшение числа эндотелиальных клеток в кровотоке. Ввод оксида азота в

концентрации 40 ppm в течение первых трех суток после хирургического вмешательства, совместно с его применением во время операции, демонстрировал выраженную способность подавлять активность воспалительных процессов. Данная терапия способствовала повышению антиоксидантных свойств крови, улучшению энергетического обмена эритроцитов и уменьшению их склонности к агрегации. Кроме того, наблюдалось значительное снижение числа циркулирующих эндотелиальных клеток, что свидетельствует о защитном эффекте против повреждений органов и предупреждении осложнений в послеоперационном восстановлении.

Результаты исследования актуальны для практической анестезиологии в области кардиохирургии. Разработанная технология коррекции оксидативного стресса, эндотелиальной функции и эритроцитарного статуса с использованием оксида азота во время анестезии и в раннем послеоперационном периоде у пациентов с пороками клапанов сердца, позволяет существенно снизить риск возникновения осложнений после операции. Эффективность данной методики подтверждается как биохимическими, так и клиническими показателями, отражающими течение операции и раннего послеоперационного периода.

Методология работы и методы исследования

Исследование эффективности методов применения оксида азота для коррекции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и нарушения состояния эритроцитов при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения, представленное в диссертационной работе является рандомизированным, одноцентровым, проспективным. Исследование выполнено в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» в период с сентября 2023 по май 2025 гг. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБУЗ НО

«НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» (протокол № 6 от 08.07.2024).

В исследование было включено 149 пациентов обоего пола в возрасте от 45 до 79 лет, которым планировалось оперативное вмешательство по поводу клапанных пороков сердца и сопутствующие процедуры. Все пациенты согласились на участие в исследовании подписали информированное согласие.

Была выполнена рандомизация, и сформированы три группы сравнения - **контрольная**, где были исследованы: изменения интенсивности свободно-радикального окисления липидов в плазме по содержанию молекулярных продуктов ПОЛ — диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, а также оснований Шиффа (ОШ); интенсивность ПОЛ в эритроцитах – по содержанию МДА и активности каталазы в эритроцитах; состояние эритроцитов - по агрегации и электрофоретической подвижности эритроцитов, концентрации АТФ, 2,3-ДФГ в эритроцитах; состояние эндотелиальной системы – по изменению количества циркулирующих эндотелиоцитов; клинические показатели течения послеоперационного периода у больных; и двух основных: **во второй** - проводили подачу оксида азота во время искусственного кровообращения; **в третьей** - проводили подачу оксида азота во время искусственного кровообращения и 3-х дневные ингаляции после операции.

Для оценки эффективности исследуемых технологий проводили исследование изменения интенсивности свободно-радикального окисления липидов в плазме и эритроцитах, состояние эритроцитов и состояние эндотелиальной системы; учитывали клинические показатели течения послеоперационного периода у больных. Исследования всех показателей проводили на этапах: 1– исходный, после доставки пациента в операционную; 2 – через 5 мин после начала ИК; 3– на 60 мин ИК; 4 – по окончании ИК; 5 - по окончании операции и перевода в ОРИТ; 6 - на 1-е послеоперационные сутки; 7 – на вторые послеоперационные сутки; 8 – на третьи послеоперационные сутки. В ходе исследования были проанализированы клинические параметры, включающие продолжительность искусственной вентиляции легких после операции, время

пребывания в отделении реанимации, длительность стационарного лечения, частоту возникновения послеоперационных осложнений (в частности, СПОН, ОССН, ОДН) и уровень госпитальной летальности.

Статистический анализ включал в себя несколько этапов. На первом этапе была проверена нормальность распределения данных. Затем, для сравнения показателей были применены как методы параметрического, так и непараметрического анализа. На заключительном этапе был проведен дисперсионный анализ (ANOVA), который позволил оценить значимость различий в средних значениях между изучаемыми группами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Стандартная технология анестезии, искусственного кровообращения и ведения послеоперационного периода при операциях на клапанах сердца не предупреждает активации повреждающих факторов (процессов липопероксидации, снижения антиокислительной активности, изменения эритроцитов и нарастания эндотелиальной дисфункции), возникающих в ходе операции и продолжающихся в послеоперационном периоде.

2. Включение в комплекс анестезиологического обеспечения и ведения послеоперационного периода у больных с клапанными пороками сердца при операциях с искусственным кровообращением оксида азота способствует профилактике органических повреждений и снижает число послеоперационных осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

В исследование включено достаточное количество клинических наблюдений (149 пациентов), а сама работа выполнена на высоком методологическом уровне, что подтверждает достоверность выводов и практических рекомендаций, которые сформулированы в работе.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, 3 из них представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 2 публикации индексируются в международной базе Scopus, 1 из которых входит в реферативную базу Web of Science.

Результаты работы доложены и обсуждены на:

- Всероссийская научно-практическая конференция «Прогнозирование и профилактика осложнений в кардиохирургии» (Нижний Новгород, 2024)
- XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2024);
- XXXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2025);
- XXVI Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2024);
- Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России 2024 (Санкт-Петербург, 2024).

В клинической практике анестезиологии и реанимации ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева» (Нижний Новгород) была внедрена инновационная технология, разработанная в рамках диссертационной работы. Она направлена на коррекцию оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов у пациентов, которым проводятся операции на сердце с искусственным кровообращением при наличии клапанных пороков. В основе технологии лежит применение оксида азота в период анестезии и непосредственно после операции. Теоретические и практические результаты, полученные в ходе исследования, используются в учебном процессе кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа прошла апробацию на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Личный вклад автора в получении научных результатов

В рамках диссертационного исследования автор разработал методику проведения работы, отобрал пациентов для участия в исследовании и подготовил их к хирургическому вмешательству. В ходе исследования осуществлялась терапия оксидом азота как до, так и после операции, а также проводилась анестезия и искусственное кровообращение во время сердечной операции. Послеоперационное наблюдение за пациентами также было включено в исследование. В ходе исследования диссертант самостоятельно провел статистический анализ собранной информации и проинтерпретировал полученные результаты.

Структура и объем диссертации

Выполненное диссертационное исследование состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, которые изложены на 134 страницах печатного текста и содержит 17 рисунков и 7 таблиц. Указатель литературы включает 145 источников, из которых 33 отечественных и 112 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

ОКСИД АЗОТА В КОРРЕКЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ (обзор литературы)

Клапанная патология сердца представляет собой распространенную группу заболеваний, характеризующихся нарушением структуры и функции одного или нескольких клапанов сердца. Помимо вызываемых гемодинамических нарушений, данная патология ассоциируется с развитием системных осложнений, в патогенезе которых важную роль играют: оксидативный стресс (ОС), эндотелиальная дисфункция (ЭД) и изменения состояния эритроцитов (Zeng Y.I., 2016). Для коррекции КПС, как основной метод лечения, используются хирургические операции на сердце, для проведения которых требуется применение методики искусственного кровообращения.

В свою очередь, применение методики искусственного кровообращения приводит к стимуляции воспалительных процессов, появлению активных форм кислорода (АФК), которые преодолевают защитные антиоксидантные механизмы, что приводит к окислительному стрессу и влияет на показатели выживаемости пациентов после операций с искусственным кровообращением (Borst C. 1999; Descamps-Latscha B., 2001; Hessel E.A. 2019; Karu I., 2010; Kowalik M.M., 2018; Long D., 2015; Pierce J.D., 2002). Факторами, влияющими на развитие системного воспалительного ответа, могут быть: контакт крови с поверхностями аппарата искусственного кровообращения, кровопотеря, реперфузионное повреждение, а также эндотоксемия и хирургическая травма (Baehner T., 2012). За счет этого клетки иммунной системы высвобождают большое количество провоспалительных цитокинов, оказывающих системное повреждающее действие на организм. (Murphy G.J., 2004). Несмотря на значительные достижения за последние годы, окислительный стресс, воспаление и повреждение эндотелия и эритроцитов

остаются основными проблемами при использовании искусственного кровообращения. (Busse L.W., 2020; Zakkar M., 2015).

Данный обзор систематически рассматривает современные сведения о влиянии сердечной клапанной патологии на эндотелий, эритроциты и окислительный стресс. Также он освещает воздействие искусственного кровообращения на показатели оксидативного стресса, эндотелиальную дисфункцию и эритроциты у пациентов в процессе сердечной операции и в раннем послеоперационном периоде. В обзоре представлены экспериментальные и клинические данные о методах предотвращения активации ПОЛ, прогрессирования эндотелиальной дисфункции и изменений состояния эритроцитов. Особое внимание уделяется роли экзогенного оксида азота в предупреждении нарушений гомеостаза во время операции, искусственного кровообращения и в послеоперационном периоде.

1.1. Влияние имеющейся клапанной патологии сердца на состояние эндотелия, эритроцитов и окислительный стресс

1.1.1. Оксидативный стресс при клапанной патологии сердца

Оксидативный стресс – дисбаланс между продукцией активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой организма. (Sies H. et al., 2022). Свободные радикалы принимают участие во многих биологических реакциях, таких как дифференцировка, апоптоз, пролиферация, поддерживая физико-химические параметры биологических мембран и регулируя внутриклеточный гомеостаз и активность протеинкиназ (Демко И.В. и соавт., 2022; Cadenas S., 2018; Lenoir O. et al., 2011). У пациентов с клапанной патологией сердца наблюдается повышенная генерация АФК, что может быть обусловлено несколькими факторами: хроническое воспаление, гемодинамические перегрузки и ишемия миокарда и другие состояния.

Ряд исследований демонстрируют повышенное содержание маркеров ОС у пациентов с клапанной патологией сердца. В первую очередь отмечено значительное увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА) и

снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (GPx) по сравнению с пациентами, не страдающими данной патологией (Гребенчиков О.А. и соавт, 2016). Аналогичные результаты были получены в более позднем исследовании, посвященного пациентам с митральной регургитацией и протезированными клапанами сердца (Galiñanes M. et al., 2022).

Основными источниками АФК при данном заболевании являются NADPH-оксидазы (NOX), митохондриальная дисфункция и активированные воспалительные клетки. В исследовании Greenberg H.Z.E. et al. (2022) показано, что экспрессия NOX2 и NOX4 повышена в кальцифицированных аортальных клапанах, что коррелирует с тяжестью стеноза. Кроме того, при дегенеративном аортальном стенозе наблюдается усиленное образование супероксид-аниона (O_2^-) и пероксинитрита ($ONOO^-$) (Catalani E. et al., 2022).

Оксидативный стресс является крайне негативным фактором, способным оказывать неблагоприятное влияние на кардиомиоциты, а также способствовать развитию фиброза (Izzo C. et al., 2021). Помимо этого, РФК способны вступать в реакции с белками, липидами и ДНК, приводя к нарушению их функций, а также структуры, что в свою очередь способствует развитию различных осложнений существующей клапанной патологии сердца, таких как аритмии и сердечная недостаточность (Kubala M. et al., 2022).

1.1.2. Эндотелиальная дисфункция при клапанной патологии сердца

Дисфункция эндотелия проявляется нарушением вазодилатирующей, атитромботической и противовоспалительной функций эндотелия. Это может быть причиной гемодинамических нарушений, а также оксидативного стресса и воспаления у пациентов с патологиями клапанов сердца (Park K.H. et al., 2015).

За последние годы были проведены исследования, подтвердившие наличие ЭД у данной категории пациентов. Так, в ходе исследования Hmadeh S. et al. (2024) было выявлено снижение способности к вазодилатации у пациентов с аортальным стенозом. У пациентов с пороками митрального клапана были получены аналогичные данные (Porro B. et al., 2019).

При клапанных пороках, особенно при аортальном стенозе и митральной недостаточности, эндотелий подвергается повышенному напряжению сдвига (shearstress) и турбулентному кровотоку. Эти изменения приводят к нарушению синтеза оксида азота (NO) и активации провоспалительных сигнальных путей (Fitts M.K. et al., 2015). В исследовании Deb N. И Lacerda C.M.R. (2021) показано, что при аортальном стенозе повышенное давление в восходящей аорте вызывает дисрегуляцию eNOS (эндотелиальной NO-синтазы), способствующую ишемии миокарда вследствие вазоконстрикции.

Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) при клапанной патологии сердца снижается из-за уменьшения биодоступности NO и повышения уровня эндотелина-1 (ET-1). В исследовании Albu A. et al. (2022) у пациентов с тяжелым аортальным стенозом выявлено значительное снижение ЭЗВД по сравнению с контрольной группой, что коррелировало с прогрессированием гипертрофически изменений левого желудочка.

Дисфункция эндотелия приводит к множеству отрицательных факторов таких как: повышение сосудистого тонуса и адгезии тромбоцитов, что значительно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и сердечной недостаточности у пациентов с клапанной патологией сердца (Donadini M.P. et al., 2025).

1.1.3. Состояние эритроцитов при клапанной патологии сердца

Эритроциты играют основную роль в поддержании реологических свойств крови и транспорте кислорода. У пациентов с клапанной патологией сердца отмечаются изменения морфологии, деформируемости и функциональной активности эритроцитов (Valeanu L. et al., 2021). Нарушение этих функций эритроцитов усугубляет гипоксию, способствует тромбообразованию и прогрессированию сердечной недостаточности (Pernow J. et al., 2019).

Согласно исследованиям, при наличии патологии сердечных клапанов эритроциты могут становиться более жесткими и терять свою способность к деформации. Такое изменение может быть вызвано окислительным повреждением мембран эритроцитов (Adhikari R. et al., 2022). Нарушения работы клапанов сердца,

сопровождаящиеся активацией NADPH-оксидаз и дисфункцией митохондрий, ведут к перекисному окислению липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов. Это снижает их прочность и нарушает защитные механизмы от окислительного стресса (Dubois-Deruy E. et al., 2020).

Пациенты с механическими протезами клапанов могут сталкиваться с проблемой повреждения эритроцитов (гемолиз) при их движении через протезированный клапан. Это повреждение может вызвать анемию и повышение концентрации свободного гемоглобина в крови. Повышенный уровень свободного гемоглобина, в свою очередь, может провоцировать оксидативный стресс и нарушать работу эндотелия (Shapira Y. et al., 2009). Из-за повышенного механического стресса эритроциты подвергаются фрагментации мембран, что известно как шизоцитоз, и теряют свою деформируемость. Такое состояние обусловлено нарушением структуры цитоскелета (Lazari D. et al., 2020; Schapkaitz E. et al., 2016).

У больных митральной недостаточностью обнаружено увеличение уровня свободного гемоглобина в плазме крови (показатель внутрисосудистого гемолиза), что имело прямую зависимость от степени выраженности регургитации (Sugiura T. et al., 2017).

Исследования показывают, что у больных аортальным стенозом наблюдается модификация экспрессии белковых компонентов на мембране эритроцитов. Это может оказывать влияние на их способность взаимодействовать с эндотелием и тромбоцитами (Tan E. et al., 2024).

1.1.4. Взаимосвязь между оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и состоянием эритроцитов при клапанной патологии сердца

Существует тесная взаимосвязь между ОС, ЭД и состоянием эритроцитов при клапанной патологией сердца. Повышенный уровень ОС может непосредственно повреждать эндотелиальные клетки, нарушая их функцию и способствуя развитию ЭД (Мамедова Ф.И., 2020; Zhao, S., et al., 2021). Кроме того, РФК могут взаимодействовать с мембранами эритроцитов, вызывая их

окислительное повреждение, снижение деформируемости и преждевременное разрушение (Orrico F. et al. 2023).

В свою очередь, ЭД может усугублять ОС за счет нарушения продукции вазопротекторных факторов, таких как оксид азота (NO), который обладает антиоксидантными свойствами (Medina-Leyte D.J. et al., 2021). Измененные эритроциты также могут способствовать развитию ОС и ЭД за счет высвобождения прооксидантных веществ и нарушения микроциркуляции (Wang X., He, B., 2024).

Таким образом, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и изменения состояния эритроцитов являются взаимосвязанными и взаимодополняющими патофизиологическими процессами, и имеются на фоне исходного состояния пациентов с клапанной патологией сердца, которые могут играть значительную роль в развитии и прогрессировании послеоперационных осложнений.

1.2. Влияние операции и искусственного кровообращения на изменения показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов у больных с клапанной патологией сердца

Искусственное кровообращение, применяемое при кардиохирургических вмешательствах, для временной замены функции сердца и легких, является физиологическим стрессом для организма. По сей день, система экстракорпоральной циркуляции вызывает значительные патофизиологические изменения гемостаза и системный ответ организма, несмотря на технологическое усовершенствование систем (Warren O.J. et al., 2009). Современные исследования подчеркивают, что ИК оказывает влияние на иммунную, гематологическую, почечную и центральную нервную системы, а также может вызывать воспалительные и ишемические осложнения (Warren O.J. et al., 2009).

1.2.1. Влияние искусственного кровообращения на эндотелий

Центральным звеном и одновременно одной из главных мишеней синдрома системного воспалительного ответа при искусственном кровообращении является эндотелий (Deanfield J.E. et al., 2007; Laffey J.G. et al., 2002).

Для здорового эндотелия характерен сосудорасширяющий профиль, который проявляется повышенным уровнем оксида азота (NO) и простациклина (PGI₂), а также пониженными концентрациями мочевой кислоты и активных форм кислорода (Гончаров Н. В. и соавт., 2020).

Эндотелиальная дисфункция, индуцированная ИК, характеризуется утратой эндотелием его антикоагулянтных, противовоспалительных и вазодилатационных функций, и переходом эндотелия в провоспалительное и вазоконстрикторное состояния (Levy B. et al., 2018). Данное состояние становится основой множества послеоперационных осложнений, таких как: вазоплегический синдром, острое повреждение почек, респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность и когнитивные нарушения (Asimakopoulos G. et al., 2001; Day J.R. et al., 2005).

Повреждение эндотелия при ИК имеет многофакторный характер. Основные факторы можно разделить на несколько основных групп:

1. Нефизиологические факторы гемодинамики, к которым относятся неппульсирующий кровоток, гемодилуция и гипотермия. Неппульсирующий кровоток при ИК снижает стимуляцию eNOS и, как следствие, продукцию NO, способствуя вазоконстрикции. Гемодилуция снижает вязкость крови и концентрацию эритроцитов, что тоже меняет гемодинамические стимулы для эндотелия. Гипотермия замедляет ферментативные реакции, также снижая синтез NO (Sezai A. et al., 2005).
2. Контакт крови с чужеродными поверхностями контура ИК является первичным и неизбежным фактором повреждения эндотелия. Контур аппарата ИК не обладает биосовместимостью эндотелия, что способствует, при их контакте с кровью, развитию (Laffey J.G. et al., 2002):
 1. активации системы комплемента: происходит активация по альтернативному пути с образованием анафилатоксинов C3a и C5a, которые являются мощными медиаторами воспаления. C5a напрямую активирует эндотелиоциты и лейкоциты;

2. активации каскада коагуляции: запускается внутренний путь свертывания (контактная активация фактора XII), что требует системной гепаринизации, которая, в свою очередь, несет собственные риски;
3. активации тромбоцитов и лейкоцитов: адгезия тромбоцитов и лейкоцитов к поверхностям контура приводит к их активации, высвобождению провоспалительных цитокинов, хемокинов и проагрегантных веществ.
3. Системный воспалительный ответ, индуцируемый вышеописанными факторами, оказывает выраженное влияние на эндотелий (Кричевский Л.А. и соавт., 2021). Активированные моноциты и макрофаги начинают секретировать ключевые провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8) (Asimakopoulos G., 2001; Squicciarro E. et al, 2022; Wan S. et al., 1997). Эти цитокины оказывают прямое активирующее действие на эндотелий. Под их влиянием эндотелиальные клетки начинают экспрессировать на своей люминальной поверхности молекулы адгезии (селектины, ICAM-1, VCAM-1), которые способствуют прилипанию и трансмиграции нейтрофилов в ткани.

Активированные нейтрофилы высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), которые являются каркасом для агрегации тромбоцитов и образования микротромбов, вызывая окклюзию микроциркуляторного русла и усугубляя ишемию органов (Maisat W. et al., 2024).

4. Пережатие аорты с последующим снятием зажима вызывает ишемически-реперфузионное повреждение (Чурилина Е.А. и соавт., 2024). При этом пережатие аорты, приводящее к системной ишемии миокарда и других органов, наносит парадоксально меньший урон, чем последующее восстановление кровотока (Vinten-Johansen J. et al., 2004).

Реперфузия приводит к взрывному росту образования активных форм кислорода, таких как супероксид-анион, гидроксильный радикал и пероксид водорода, что приводит к развитию оксидативного стресса (Ferrari R. et al., 1990).

Дегенерация и сращивание ЭГ является одним из ранних и ключевых событий при ИК, запускающим каскад эндотелиальной дисфункции. Ишемически-реперфузионное повреждение совместно с системным воспалением и нефизиологическим кровотоком во время ИК приводят к активации ферментов, разрушающих ЭГ, — матриксных металлопротеиназ (MMPs), гиалуронидазы и гепараназы. Фрагменты ЭГ (например, синдекан-1, гиалуронан) попадают в кровоток и служат не только маркерами повреждения, но и самостоятельными медиаторами воспаления (damage-associated molecular patterns, DAMPs), усугубляя системную реакцию (Rahbar E. et al., 2015). Отечественные исследования, в частности работы Горшкова А.Ю. и соавт. (2015), также подтверждают значимость оценки уровня компонентов гликокаликса для прогнозирования исходов у кардиохирургических больных.

5. Активные формы кислорода, возникающие в процессе ишемически-реперфузионного повреждения наряду с активированными нейтрофилами, разрушают эндотелий. Супероксид-анион реагирует с NO с образованием пероксинитрита — высокотоксичного соединения, способного к повреждению клеточных структур. Помимо этого, АФК разрушают липиды клеточных мембран и активируют внутриклеточные сигнальные пути, в частности ядерный фактор каппа-В (NF- κ B), который в свою очередь запускает транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, хемокины и молекулы адгезии, замыкая порочный круг воспаления (Ferrari R. et al., 1990).

Новые данные показывают, что главной мишенью и одновременно источником АФК являются митохондрии эндотелиоцитов (Jimenez-Trinidad F.R. et al., 2025). Митохондриальная дисфункция приводит к снижению синтеза АТФ, нарушению ионного гомеостаза и активации апоптоза эндотелиальных клеток (Shaito A. et al., 2022).

Клинические проявления дисфункции эндотелия после ИК включают множественный спектр различных осложнений, усиливающих тяжесть течения послеоперационного периода.

Наиболее часто эндотелиальная дисфункция (ЭД) манифестирует в форме нарушений сосудистого тонуса, повышенной проницаемости капилляров, дезорганизации микроциркуляции, активации воспалительного каскада и коагулопатических сдвигов.

Одним из ранних проявлений ЭД является нарушение регуляции сосудистого тонуса, опосредованное дисбалансом между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами. Генерализованное нарушение сосудистого тонуса после ИК приводит к системной гипотензии (Kant S. et al., 2023). В условиях ИК происходит ингибирование активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), снижение синтеза оксида азота (NO), а также усиление экспрессии вазоконстрикторных медиаторов, таких как эндотелин-1 и ангиотензин II (Torrez J.P. et al., 2025). Работа Михеева С.Л. и соавт. (2017), в которой оценивался уровень эндотелина-1 в плазме до и после АКШ с ИК, также подтверждает данные выводы. Ученые установили прямую корреляцию: повышенный уровень эндотелина-1 ассоциировался с более тяжелым течением послеоперационного периода.

Клинически данное состояние характеризуется системной вазоконстрикцией в раннем послеоперационном периоде, проявляющейся периферической гипоперфузией и артериальной гипертензией. В ряде случаев, особенно при продолжительном ИК, развивается так называемый синдром вазоплегии, характеризующийся рефрактерной гипотензией, требующей назначения высоких доз вазопрессоров (Torrez J.P. et al., 2025; Barnes T.J. et al., 2020). Кроме того, под влиянием ЭД развивается синдром капиллярной утечки: повышенная проницаемость сосудистой стенки вызывает отёки тканей, выпотные состояния (плеврит, асцит), интерстициальный отёк лёгких и периферии. Эти проявления отражают комбинированное ухудшение барьерной функции эндотелия в результате воспаления и повреждения гликокаликса (Kant S. et al., 2023).

Повреждение эндотелиального гликокаликса вследствие шеддинга его компонентов — syndecan-1, гепарансульфатов и гиалуронана — приводит к утрате барьерной функции капилляров. Это способствует выходу белков плазмы и жидкости в интерстициальное пространство.

Клинически данное состояние сопровождается развитием генерализованных отёков, лёгочной интерстициальной инфильтрацией, снижением показателей оксигенации крови, удлинением времени респираторной поддержки и увеличением риска полиорганной дисфункции (Knežević D. et al., 2023; Li S. et al., 2024).

Микроциркуляция наиболее чувствительна к нарушениям целостности эндотелия. Под действием воспалительных цитокинов, активированных лейкоцитов и продуктов окислительного стресса происходит нарушение капиллярного кровотока, снижение плотности функционирующих капилляров и появление феномена гетерогенной перфузии.

Клинические признаки микроциркуляторной дисфункции включают снижение диуреза без признаков гиповолемии, кожные проявления (мраморность, акроцианоз), признаки кишечной гипоперфузии (метеоризм, гипомотильность, повышение уровня лактата), а также энцефалопатические симптомы (Vol M.E. et al., 2022; Knežević, D. et al., 2023)

Эндотелиальная активация стимулирует высвобождение провоспалительных медиаторов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин- 1β), приводя к формированию стерильного воспалительного ответа, обозначаемого как *postperfusion syndrome*. Источником воспаления выступают, в том числе, продукты деградации гликокаликса и повреждённые эндотелиальные клетки. (Шевченко Ю.Л., Стойко Е.М., 2022). Клинически SIRS проявляется лихорадкой, тахикардией, гиперлейкоцитозом, нарастанием уровня С-реактивного белка и прокальцитонина без признаков бактериальной инфекции (Knežević D. et al., 2023).

Нарушение антикоагулянтной функции эндотелия способствует активации внутрисосудистого свертывания. Уменьшение экспрессии тромбомодулина, гепарансульфатов и снижение синтеза NO создают условия для тромбообразования как в микроциркуляторном, так и в магистральном русле. Эндотелиальная дисфункция активировывает протромботический сдвиг в гемостазе. После на ИК у пациентов отмечается резкий рост уровня фактора Виллебранда и фактора VIII – маркеров ЭД и активации эндотелиоцитов (Корнев В.И. и соавт., 2020). Рост активности этих факторов сопровождается высокой агрегацией тромбоцитов и

тенденцией к тромботическим осложнениям, особенно в первую послеоперационную неделю.

В ряде случаев развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), проявляющееся тромботическими и геморрагическими осложнениями. Возможны тромбозы глубоких вен, ишемические инсульты и тромботические микроангиопатии (Ahmad J. et al., 2022).

Нарушение гематоэнцефалического барьера вследствие эндотелиальной дисфункции может приводить к проникновению медиаторов воспаления и тромбогенных молекул в паренхиму головного мозга. Дополнительным фактором является снижение капиллярной перфузии на фоне микроангиопатии (Дворянчикова В.А. и соавт., 2017; Li S. et al., 2024). Клинически отмечаются когнитивные нарушения различной степени выраженности: от лёгкой дезориентации и кратковременной амнезии до развития делирия, эпилептических припадков и инсультоподобных состояний (Zheng F. et al., 2013; Kant S. et al., 2023).

Повреждение коронарного эндотелия ведёт к нарушению вазомоторного контроля и может способствовать постишемической дисфункции миокарда. Появление сегментарной гипокинезии, снижение фракции выброса и периоперационные аритмии, в частности фибрилляция предсердий, являются частыми осложнениями, ассоциированными с эндотелиальной недостаточностью (Дворянчикова В. А. и соавт., 2017)

Снижение биодоступности NO в сочетании с гиперпродукцией ЭТ-1 приводит к нарушениям сосудистого тонуса в виде легочной гипертензии и системной вазоконстрикции. Помимо этого, возможно развитие такого парадоксального состояния, как рефрактерная гипотония (Levy B. et al., 2018).

«Синдром капиллярной утечки» формируется за счет повреждения базальной мембраны и межэндотелиальных контактов, что приводит к выходу жидкости и белков плазмы крови в интерстициальное пространство, вызывая гиповолемию, гемоконцентрацию и генерализованные отеки.

Снижение антикоагулянтного потенциала эндотелия и экспрессия тканевого фактора создают условия для микротромбозов в системе микроциркуляции, что

усугубляет ишемию органов и может привести к развитию ДВС-синдрома (Esmon С.Т., 2005).

Эти процессы в совокупности лежат в основе развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Наиболее уязвимыми органами являются легкие, почки и центральная нервная система. Кроме того, непосредственному риску подвергается и само сердце, в результате чего может формироваться синдром низкого сердечного выброса.

В почках СПОН выражается ОПН: согласно Li S. et al. (2025), ЭД критически влияет на развитие ОПН. Так же Krispinsky L.T. et al. (2020) отмечали повышение уровня креатинина до уровня соответствующего ОПП. Причём послеоперационная ОПН встречается значительно чаще при длительном ИК (Basile D.P., 2007). Высвобождение ММР и гибель эндотелиальных клеток нарушают микроперфузию почек, приводя к снижению СКФ и задержке диуреза. Согласно Полушину Ю.С. и соавт. (2020) транзиторные повреждения почек после применения искусственного кровообращения встречаются у 56% пациентов.

Повреждение легочного эндотелия способствует развитию послеоперационного ОРДС: капиллярный отёк лёгких вследствие повышения проницаемости и вазоспазма приводит к газовому дисбалансу и удлинению времени искусственной вентиляции лёгких. По данным клинических исследований, у 6–10% пациентов наблюдаются серьёзные послеоперационные лёгочные осложнения (пневмония, дыхательная недостаточность, ателектазы) (Naveed A. et al., 2017).

1.2.2. Окислительный стресс при искусственном кровообращении

Окислительный стресс при искусственном кровообращении является исходом множества процессов, протекающих во время процедуры: контакт крови с искусственными поверхностями, ишемия-реперфузия, гемодинамические нарушения и системное воспаление (McDonald C.I. et al., 2014; Aranda-Rivera, A.K. et al., 2022).

Одним из основных факторов его развития является ишемия-реперфузия. В процессе ИК органы и ткани подвергаются периодам гипоперфузии и гипотермии, что приводит к ишемии. При восстановлении кровотока (реперфузии) происходит массивный выброс АФК, таких как супероксид-анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($OH\bullet$).

Основными источниками АФК при реперфузии являются:

- митохондрии - при ишемии нарушается нормальное функционирование дыхательной цепи митохондрий, что приводит к накоплению электронов и их утечке на молекулярный кислород с образованием супероксид-аниона. При реперфузии, с восстановлением доставки кислорода, происходит резкое усиление этого процесса (Dash U.C. et al., 2025);
- ксантиноксидаза - в условиях ишемии АТФ распадается до гипоксантина. При реперфузии гипоксантин окисляется ксантиноксидазой до ксантина и мочевой кислоты с образованием супероксид-аниона ($O_2^{\bullet-}$) и перекиси водорода (McDonald C.I. et al., 2014);
- NADPH-оксидаза - эта мембраносвязанная ферментная система, особенно активная в фагоцитах, при ИК происходит активация мембраносвязанных ферментов NOX2 и NOX4 в нейтрофилах и эндотелиальных клетках при контакте с искусственными поверхностями контура ИК, что является значительным источником супероксид-аниона. Продукция супероксид-аниона ($O_2^{\bullet-}$) возрастает в 3–5 раз в первые 30 минут перфузии (McDonald C.I. et al., 2014; Aranda-Rivera A.K. et al., 2022);
- эндотелиальные клетки - повреждение эндотелия при ИК приводит к активации различных ферментов, продуцирующих АФК, и нарушению выработки вазодилататоров, таких как оксид азота (Förstermann U., Sessa W.C., 2012).

Контакт крови с искусственными поверхностями аппарата ИК также влияет на окислительный стресс за счет активации комплемента, фрагменты которого (C3a и C5a) являются анафилатоксинами, способствующими высвобождению гистамина, цитокинов и АФК из клетки (Ricklin D. et al., 2010). Так же запускается

каскад коагуляции, и, несмотря на гепаринизацию, образующийся тромбин стимулирует эндотелий и нейтрофилы вырабатывать АФК и провоспалительные цитокины IL-1 α , IL-6, IL-8 (Hatami S. et al., 2022).

Кроме того, нейтрофилы и макрофаги, активированные при контакте с чужеродными поверхностями и цитокинами, продуцируют большое количество АФК через NADPH-оксидазу (Nathan C., 2006).

Непульсирующий поток и гемодилюция. Непульсирующее перфузирование, характерное для традиционного АИК, нарушает нормальный гемодинамический стимул и снижает доставку кислорода тканям, что косвенно усиливает стрессовые реакции. Гемодилюция снижает содержание антиоксидантов и белков-переносчиков, обостряя эффект АФК.

Высокий уровень окислительного стресса при ИК прямо коррелирует с послеоперационными осложнениями и морбидностью. Среди типичных клинических эффектов:

1. *сердечно-сосудистые* - ИК усугубляет ишемию миокарда и уменьшает его сократимость, увеличивает вероятность послеоперационной фибрилляции предсердий (POAF) и синдрома низкого выброса. Избыточные АФК нарушают работу кардиомиоцитов, вызывают аритмогенные изменения мембран. Наблюдения показывают более длительную зависимость ИК-пациента от инотропной поддержки.

Одно из наиболее частых осложнений — фибрилляция предсердий. АФК повреждают миокард предсердий, изменяют функцию ионных каналов, что способствует трепетанию предсердий (Ćurko-Cofek V. et al., 2024).

В проспективном исследовании IntiharU. et al. (2025) 33 % пациентов после АИК развили ФП, причем частота ФП была статистически выше у больных с клапанными операциями. Однако предиктивная ценность маркеров перекисного окисления (например, малонового диальдегида) оказалось спорной, что свидетельствует о многокомпонентном механизме развития ФП.

Кроме того, оксидативный стресс приводит к дополнительному повреждению миокарда и эндотелия, что провоцирует высвобождение стресс-

маркеров (например, NT-proBNP), нарастание цитокинового ответа и снижение сократимости сердца. Это может требовать большего объема инфузионной терапии и пролонгации ИВЛ, создавая круговую поруку («сердце–легкие»);

2. *почечные* - острая почечная недостаточность (ОПН) – частое осложнение после ИК. Свободный гемоглобин и радикалы вызывают вазоконстрикцию и повреждение канальцев. При исследовании отмечается связь между гемолизом, высоким уровнем свободного железа и повышенной частотой ОПН. В группе пациентов с ИК реже применяются протективные мероприятия, что в купе с окислительным повреждением повышает риск почечной дисфункции. Пациенты с высоким уровнем окислительного стресса чаще нуждаются в замещении функции почек аппаратом диализа, хотя конкретных маркеров прогноза пока мало;
3. *лёгочные* - после ИК часто развивается «постперфузионный лёгочный синдром» – отёк альвеол, гипоксия, снижение ОЦК. Окислительные продукты повреждают эндотелий лёгочных капилляров, усиливая воспаление, способствуя развитию синдрома острого респираторного дистресса (ОРДС) и необходимости длительной вентиляции легких;
4. *неврологические* - системный стресс и микротромбы могут приводить к когнитивным нарушениям, инсультам или делирию. Мозг особенно чувствителен к АФК. Известно, что в раннем постоперационном периоде у ИК-пациентов чаще регистрируются когнитивные расстройства;
5. системный воспалительный ответ - широкомасштабная активация цитокинов («цитокиновый шторм») может вызвать полиорганную недостаточность. Именно «воспалительный шторм» после ИК связывают с повышенной летальностью и длительным восстановлением пациента. Так, в экспериментальных моделях ИК признаки SIRS коррелировали с высокими уровнями С-реактивного белка, IL-6 и повреждением эндотелия.

Таким образом, окислительный стресс во время и после операций на сердце ухудшает клинический прогноз: повышается риск аритмий, органной дисфункции и затягивания реабилитации.

1.2.3. Влияние искусственного кровообращения на состояние эритроцитов

Искусственное кровообращение создает сверхфизиологические условия, которые упоминались ранее (контакт крови с неэндотелиальными поверхностями, воздействие разрежения и высокого давления, турбулентный поток и т.д.), что приводит к повреждению клеток крови и нарушению их функций (Bhrowo Y.P. et al., 2023). Эритроциты, являющиеся основными переносчиками кислорода, как самая многочисленная группа клеток крови, страдают в первую очередь.

При ИК у пациентов типично выявляются изменения формы и жизненного цикла эритроцитов, умеренный внутрисосудистый гемолиз и изменение их реологических свойств.

Анализируя литературные данные последних лет, можно определить основные аспекты влияния ИК на состояние эритроцитов:

1. механическое повреждение красных кровяных клеток за счет их контакта с движущимися механизмами (насосами) и другими повреждающими факторами (Vercaemst L., 2008; Bhrowo, Y.P. et al., 2023);
2. внутрисосудистое повреждение клеточных мембран с последующим гемолизом и высвобождение гемоглобина в плазму (Bhrowo Y.P. et al., 2023);
3. нарушение деформируемости красных кровяных клеток (эритроцитов) со снижением их проходимости по капиллярному руслу (Tai Y.H. et al., 2024);
4. изменение способности эритроцитов к агрегации вследствие сладжей под действием плазменных факторов и вязкостных условий;
5. нарушение мембранного заряда (потенциала) эритроцитов (Walski T. et al., 2018);
6. окислительный стресс (Ferreira L.O. et al., 2023; Han L. et al., 2023).

Механическое повреждение эритроцитов при ИК.

Воздействие аппарата ИК пагубно влияет на состояние эритроцитов за счет их механического повреждения. Эритроциты разрушаются под воздействием контакта крови с небиологическими поверхностями трубок и оксигенатора, турбулентного движения крови и сдвигового напряжения в контуре аппарата ИК

(Bhirowo Y.P. et al., 2023). Кроме того, тип оборудования влияет на тяжесть механического стресса: метаанализ последних лет показал, что использование центрифужного насоса для кровообращения приводит к значимо меньшему гемолизу по сравнению с роллерным насосом (уровень свободного гемоглобина после процедуры был значительно ниже при центрифужных системах, $p = 0,0006$) (Bhirowo Y.P. et al., 2023). В совокупности механические факторы (сдвиговые напряжения, контакт с материалами, изменение давления) приводят к микроскопическим разрывам мембран эритроцитов с разрушением цитоскелета. Это нарушает их форму и может стимулировать образование микро- и макрочастиц разрушенных клеток. Подчёркивается, что данные повреждения эритроцитов дополняются факторами внутрисосудистого гемолиза.

Гемолиз эритроцитов. Гемолиз – процесс разрыва мембраны эритроцита и выброса гемоглобина (а также других внутриклеточных ферментов – ЛДГ и др.) в плазму (Rother R.P. et al., 2005). При проведении ИК гемолиз является неизбежным фактором. Многие исследования отмечают повышение уровня свободного гемоглобина и падение уровня гаптогемоглобина в крови во время ИК и в послеоперационном периоде. Так, Bhirowo с соавт. (2023) в крупном метаанализе (3434 пациента) подтверждают, что гемолиз является частым осложнением ИК и что «все что угодно, что создает неестественные условия циркуляции крови, может способствовать гемолизу». Поступление свободного гемоглобина в плазму имеет важные патофизиологические последствия, за счет связывания и инактивации оксида азота (NO), что ухудшает микроциркуляцию и расширение сосудов. Кроме того, избыток свободного гемоглобина способствует окислительному стрессу и может вызывать повреждение почек (острая гемоглобинурическая нефропатия).

Деформируемость эритроцитов. Способность эритроцитов изменять форму и проникать через мелкие капилляры, называемая деформируемостью, является ключевым фактором для полноценного кровоснабжения тканей. В условиях искусственного кровообращения (ИК) красные кровяные тельца становятся менее пластичными и приобретают большую склонность к повреждениям. Цитоскелет клеток и мембранные белки эритроцитов теряют свою структуру под действием

биохимических изменений, потенцируемых механическими нагрузками. В результате искусственного кровообращения происходит активное разрушение эритроцитов (гемолиз), что приводит к высвобождению избытка внеклеточного гемоглобина. Этот избыток связывает оксид азота, снижая его доступность для биологических процессов. Российские ученые подчеркивают, что недостаток NO при ИК мешает эритроцитам деформироваться, что в свою очередь нарушает доставку кислорода и питательных веществ по микрососудам (Чурилина Е. А. и соавт., 2024). Таким образом, существует порочный круг: гемолиз снижает уровень NO, что ухудшает реологию крови и работу самих эритроцитов. В ряде исследований показано, что поддержание уровня NO помогает сохранять деформируемость клеток. Так, Tai и соавт. (2020) провели рандомизированное исследование, в котором пациентам во время фазы согревания в контур перфузии вводили высокую или низкую дозу нитроглицерина (донор NO). В группе высокой дозы нитроглицерина отмечено значительное увеличение фосфорилирования аквапорина-1 и миозина ПА на мембране эритроцитов после ИК (в 3,73 раза по сравнению с исходным уровнем, $p=0,011$), тогда как в низкодозовой группе таких изменений не было. Эти данные свидетельствуют о том, что NO-доноры улучшают деформируемость эритроцитов при ИК.

Итак, комбинация механической травмы и нейрогормональных изменений (спад NO и т.д.) ведет к уменьшению способности эритроцитов к деформации и повышению их механической хрупкости.

Агрегация эритроцитов. Агрегация – способность эритроцитов образовывать склейки («монетные столбики») при медленном кровотоке. Во время ИК происходит значительная гемодилюция (плазма разбавляется инфузионными растворами) и изменяется состав белков плазмы. Эти факторы обычно приводят к уменьшению агрегации эритроцитов. Низкая агрегация снижает вязкость крови при медленном потоке, но одновременно ухудшает реакцию сосудистой стенки на градиенты скорости сдвига (Morariu A.M. et al., 2004). Клинические исследования также отмечают падение индекса агрегации эритроцитов.

Таким образом, ИК не только вызывает гемолиз и меняет гибкость эритроцитов, но и нарушает их способность к нормальной агрегации. Практические последствия этого механизма окончательно не ясны, однако изменение реологических свойств крови при ИК считается важным фактором эндотелиальной дисфункции и микрокровотока.

Потенциал клеточной мембраны эритроцитов. Нарушение мембранного потенциала приводит к изменению формы эритроцита (при деполяризации он может переходить в более сферическую форму) и влияет на агрегацию (Walski T. et al., 2018). Например, при падении мембранного потенциала изменяется распределение ионов кальция, что запускает сигналы к «программированной гибели» эритроцита (эритроптозу). Таким образом, сбой ионных процессов при ИК – часть механизма повреждения эритроцитов, хотя точные количественные исследования последних лет пока ограничены (Walski T. et al., 2018).

Оксидативный стресс. Окислительный стресс при ИК описан как важнейший патогенетический механизм, приводящий к повреждению клеток: «воспалительное состояние и продукция активных форм кислорода остаются серьёзной проблемой» в кардиохирургии (Ferreira L.O. et al., 2023). В контексте эритроцитов это означает повреждение липидов мембраны и разрушение антиоксидантных систем клетки. Экспериментальные данные подтверждают: после экстракорпоральной циркуляции в плазме и в самих эритроцитах повышаются маркеры оксидативного стресса. Например, Han et al. (2023) на крысиных эритроцитах показали, что сыворотка, подвергшаяся ИК, вызывала сильное повышение перекисного окисления липидов в эритроцитах, повышение активности каспазы-3 и экспозицию фосфатидилсерина на их поверхности – признаков окислительного повреждения и эритроптоза (Han L. Et al., 2023). При этом падала внутречеточная АТФ. Эти процессы можно расценивать как признаки того, что эритроциты при ИК испытывают окислительный стресс, который усугубляет их нарушения формы и функции. Кроме того, свободный гемоглобин, высвободившийся при гемолизе, содержит железо, катализирующее образование агрессивных радикалов (Фентона), что ещё больше усиливает ПОЛ. В

совокупности окислительный стресс снижает плотность и гибкость эритроцитов, уменьшая срок их жизни в кровотоке. В целом, эксперты подчёркивают: мониторинг и коррекция оксидативного стресса при ИК может улучшить сохранность клеток крови и снизить риск осложнений (Ferreira L.O. et al., 2023).

Помимо вышеописанных процессов, ИК может активировать так называемый эритроптоз – апоптозоподобную гибель эритроцитов. К характерным признакам этого процесса относят внешний перенос фосфатидилсерина, активацию ферментов каспаз и выпячивание мембраны. В работе Nan и соавт. (2023) продемонстрировано, что прохождение крови через контур искусственного кровообращения сопровождается увеличением экспрессии фосфатидилсерина на наружной мембране эритроцитов и активацией каспазы-3. Эти изменения формируют сигналы, распознаваемые клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы, что приводит к ускоренному клиренсу части эритроцитов макрофагами. Следовательно, искусственное кровообращение сокращает срок циркуляции эритроцитов не только вследствие механического или химического повреждения, но и за счёт запуска внутриклеточных биохимических механизмов, ассоциированных с их преждевременным старением и элиминацией.

Отмечено также накопление микропузырьков (микропартикул) из мембраны эритроцитов при хранении крови и ее обработке. В частности, микрочастицы из эритроцитов активно связывают NO в большей степени, чем целые клетки, что ещё более снижает доступность NO в сосудах (Said A.S. et al., 2018). Однако прямых данных о формировании микропузырьков именно при ИК в клинических условиях немного. Тем не менее, считается, что накопление таких частиц в кровотоке усиливает воспаление и ухудшает реологию.

1.3. Методы предупреждения активации ПОЛ, нарастания эндотелиальной дисфункции и изменения состояния эритроцитов при операциях на клапанах сердца (экспериментальные и клинические данные)

В настоящее время активно ведутся исследования, целью которых является воздействие на патогенетические механизмы, стоящих в основе нарушений,

возникающих во время проведения кардиохирургических операций с применением ИК.

Важную роль играют технические усовершенствования систем ИК. Минимализированные экстракорпоральные контуры (Mini-CPB) характеризуются уменьшенным объемом заполнения, отсутствием кардиотомного резервуара (снижая контакт крови с воздухом) и применением биосовместимых гепарин-содержащих покрытий. Эти модификации приводят к существенному (до 60%) снижению гемолиза и выраженному подавлению активации системы комплемента и воспалительного каскада по сравнению со стандартными системами ИК (Higashi Y. et al., 2022).

Еще одной технической стратегией является проведение гемофильтрации во время ИК. Этот метод позволяет эффективно удалять из циркуляции провоспалительные цитокины (такие как IL-6, IL-8) и циркулирующие продукты ПОЛ. Клиническое исследование с участием 45 пациентов, перенесших операции на клапанах сердца, показало, что применение гемофильтрации во время ИК приводило к 50% снижению уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, что свидетельствует об эффективном ограничении процессов липопероксидации (Higashi, Y. et al., 2022).

В эксперименте идет применение антиоксидантов, с целью снижения оксидативного стресса. Ведутся исследования применения препаратов каротиноидов (лютеин, зеаксантин), стабилизаторов митохондриальных мембран и актовегина.

Каротиноиды ингибируют цепные реакции ПОЛ, гася синглетный кислород. Добавление в кардиоплегический раствор повышало выживаемость кардиомиоцитов на 25% (Caminiti R. et al., 2024).

Стабилизаторы митохондриальных мембран (например, SS-31) предотвращают окисление кардиолипина, сохраняя связь цитохрома С с внутренней мембраной митохондрий, тем самым блокируя апоптоз (Caminiti R. et al., 2024).

Актовегин активирует транспорт глюкозы, усиливает синтез АТФ и повышает активность супероксиддисмутазы (СОД). В исследованиях на собаках доза 1200 мг снижала накопление лактата на 50% (Caminiti R. et al., 2024).

В рандомизированном исследовании добавление витамина С во время реперфузионной фазы привело к статистически значимому снижению роста уровня активных кислородных форм в плазме и улучшению деформируемости эритроцитов (Tai Y.H. et al., 2022).

Аналогично, высокие дозы нитроглицерина, донора NO, во время ревапоризации способствовали усилению фосфорилирования белков структур эритроцитов (AQP1, VASP, FAK), что отражалось в улучшенной эритроцитарной деформируемости (Tai Y.H. et al., 2022).

Эти результаты свидетельствуют, что целенаправленное воздействие на пути NO-сигналинга и антиоксидантные системы клеток крови может частично нивелировать неблагоприятные изменения при операции.

Персонализация подходов к профилактике ишемически-реперфузионному повреждению – ключевой тренд. Идентификация пациентов с высоким генетическим риском развития выраженного оксидативного стресса (например, носителей полиморфизмов генов eNOS (Glu298Asp) или СОД (Ala16Val)) и использование специфических биомаркеров эндотелиальной дисфункции (асимметричный диметиларгинин - ADMA, эндотелин-1) до операции позволяют выделить группу высокого риска. Для таких пациентов могут быть заранее запланированы наиболее интенсивные протоколы защиты, такие как комбинированная газовая терапия (NO+H₂) или применение высоких доз таргетированных антиоксидантов (Scioli M.G. et al., 2020).

1.4. Роль экзогенного оксида азота в предупреждении нарушений гомеостаза в ходе анестезии и искусственного кровообращения (экспериментальные и клинические данные)

Одним из перспективных направлений является применение газовых медиаторов. Газообразный оксид азота (NO) в концентрации 40 ppm, подаваемый

в контур ИК, демонстрирует комплексный защитный эффект (Пичугин В.В. и соавт., 2023). Он связывает избыточный супероксид (O_2^-), предотвращая образование пероксинитрита, подавляет активацию и адгезию нейтрофилов к эндотелию и стимулирует цГМФ-зависимую вазодилатацию. В экспериментах на моделях свиней добавление NO в перфузат достоверно снижало уровень маркеров ПОЛ (диеновых конъюгатов) на 40% и уменьшало апоптоз эндотелиальных клеток

Оксид азота (NO) является ключевым паракринным медиатором, вырабатываемым эндотелием сосудов, который обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы. NO вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, тормозит пролиферацию сосудистых гладких клеток. За счёт этих эффектов эндотелиальный NO регулирует тонус сосудов и обеспечивает адекватный кровоток по органам. При дефиците NO (эндо- или экзогенного) развиваются гипертензия, дисфункция эндотелия и тромбообразование, что вносит вклад в сердечно-сосудистую патологию. Таким образом, поддержание NO-зависимых механизмов является важным для предотвращения нарушений гомеостаза при стрессах операционного вмешательства.

Введение экзогенного NO пополняет естественный NO-пул в организме и запускает свои действия по той же сигнальной системе. Проникая в гладкомышечные клетки сосудов, он стимулирует растворимую гуанилатциклазу, что приводит к увеличению концентрации pg и cGMP, что в свою очередь вызывает расслабление сосудов. Кроме того, NO образует связи с тиольными группами белков (S-нитрозилирование), модифицируя депонирующую функцию белков и подавляя активацию ацетилхолиновых клеток и тромбоцитов. Существуют различные способы введения экзогенного оксида азота:

- Ингаляционная подача газообразного NO - оксид азота подаётся в дыхательную смесь через аппарат ИВЛ. В практике применяют концентрации от 10 до 80 ppm. В кардиохирургической практике в интраоперационном периоде и несколько часов после него нередко

используют 80 ppm NO (например, 6 ч после операции) (Каменщиков Н.О. и соавт., 2024);

- внутривенные доноры NO - это препараты, высвобождающие NO (нитроглицерин, натрия нитропруссид и др.), которые системно расширяют сосуды. Их применение может обеспечивать NO-эффект во всём организме, но сопряжено с риском системной гипотензии (Манухина Е.Б. и соавт., 2003).
- новые методы доставки - разработаны устройства для плазмохимического синтеза NO из атмосферного воздуха, позволяющие вводить NO без баллонов непосредственно в контур ИВЛ или экстракорпорально в систему доставки газов в оксигенатор ИК. Так, в эксперименте подавали NO, полученный из атмосферы, в контур ИК (доза ~80 ppm) и получили безопасный эффект без повышения метгемоглобина (Тё М.А. и соавт., 2023).

Комбинированное применение газовых медиаторов (NO + H₂) начинает внедряться в клинические протоколы. В недавнем рандомизированном исследовании 2023 года с участием 91 пациента, перенесшего операции на клапанах сердца, сравнивались группы: контроль (стандартное ИК), группа с добавлением NO (40 ppm) и группа с комбинацией NO (40 ppm) + H₂ (1.2 ppm). У пациентов, получавших комбинированную газовую терапию, уровень диеновых конъюгатов (маркер ПОЛ) на 90-й минуте ИК был достоверно ниже (0.287 ± 0.003 отн. ед.) по сравнению с контролем (1.093 ± 0.573 отн. ед., $p < 0.01$). Также в этой группе наблюдалось снижение агрегации эритроцитов с исходных $56.5 \pm 2.3\%$ до $47.4 \pm 1.2\%$ к концу операции, тогда как в контрольной группе агрегация нарастала до $73.1 \pm 2.2\%$. Клинически это сопровождалось отсутствием случаев полиорганной недостаточности, сокращением продолжительности ИВЛ на 35% и уменьшением времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в среднем на 2.1 дня (Пичугин В.В. и соавт., 2023).

Недавние экспериментальные исследования на моделях животных подтвердили органопротекторные эффекты экзогенного NO. Так, в эксперименте на овцах добавление NO (80 ppm) в контур аппарата ИК приводило к значительному снижению митохондриальной дисфункции почек. Группа

животных, получавших NO, демонстрировала более высокий трансмембранный потенциал митохондрий и увеличенную способность связывать Ca^{2+} по сравнению с контрольными животными без NO. Авторы пришли к выводу, что плазмохимическое синтезирование и подача NO безопасны, а применение полученного газа уменьшает проявления митохондриальной дисфункции почечной паренхимы (Тё М.А. и соавт., 2023).

Аналогичные результаты получены и при изучении других органов. В исследовании Чурилиной Е.А. и соавт. (2024) показано, что экзогенный NO во время ИК, особенно при сочетании с циркуляторным арестом, снижает повреждение тонкой кишки. Кроме того, в этих экспериментах подача NO предотвращала нарушение структурной организации мембран эритроцитов: эритроциты в группах с NO практически не подвергались изменению формы и вязкости мембран, в отличие от контрольных групп.

Другое экспериментальное исследование, проведенное Каменщиковым Н.О. и соавт. (2024) оценивало общий нефропротекторный эффект NO в моделях продолжительного ИК с гипотермическим циркуляторным арестом. Животные, получавшие 80 ppm NO в течение 90 мин ИК, показали статистически значимо меньшую тяжесть морфологических изменений почечной ткани и сниженный уровень биомаркера ОПП NGAL. Это указывает на то, что экзогенное NO защитно влияет на митохондрии почек, уменьшая клеточный апоптоз и некроз.

Ингаляционный NO преимущественно расширяет сосуды в легких, оказывая вазодилатирующий эффект, при этом не существенно влияя на общее артериальное давление. Благодаря селективному расширению сосудов в хорошо вентилируемых участках легких, iNO снижает нагрузку на правый желудочек, уменьшает давление в легочной артерии и повышает эффективность работы правого сердца (Muenster S. et al., 2024).

Некоторые исследования сообщают о косвенных системных эффектах. Loughlin J.M. et al. (2022) провели систематический обзор, обнаружив снижение уровня тропонина I и уменьшение потребности в инотропной поддержке в группе, получавшей NO через контур ИК. Это говорит о лучшей кардиопротекции, хотя

прямое влияние на среднее АД у взрослых не было зарегистрировано. В целом, экзогенный NO при ИК способствует снижению сопротивления в лёгочных сосудах и поддерживает сердечный выброс без развития тяжёлой системной гипотензии (Loughlin, J.M. et al., 2022; Muenster S., et al., 2024)

Искусственное кровообращение вызывает массивную системную воспалительную реакцию: высвобождаются TNF- α , IL-1, IL-6 и др., активируются нейтрофилы. В норме эндотелиальный NO подавляет адгезию нейтрофилов к эндотелию и тормозит воспаление. NO снижает экспрессию интегрина CD11b/CD18 на нейтрофилах, что уменьшает их связывание с сосудистой стенкой. Кроме того, NO тормозит тромбоцитарную активацию и агрегацию, снижая циркуляцию провоспалительных медиаторов (Hill G. E., 1998).

Однако, во время «цитокинового шторма» развивается сверхэкспрессия индуцибельной NOS и высвобождение избытка NO, что само по себе может усугублять тканевое повреждение. Тем не менее, экзогенный NO рассматривается как средство уменьшения ишемически-реперфузионной травмы и системного воспаления. Экспериментальные данные свидетельствуют, что iNO уменьшает активацию нейтрофилов, снижает проницаемость капилляров и улучшает функцию органов при моделировании ИК (Hill G.E., 1998; Kamenshchikov N.O. et al., 2023). Так, NO оказывает противовоспалительное действие, снижая выражение адгезивных молекул на эндотелии и уменьшая высвобождение цитокинов. Это играет важную роль в поддержании целостности эндотелия и стабильности кровотока.

NO является физиологическим ингибитором тромбоцитов – он повышает cGMP внутри тромбоцитов и блокирует их агрегацию и адгезию. В экспериментах на приматах показано, что подача NO в кровоток во время ИК существенно снижает потерю тромбоцитов и ускоряет восстановление нормальных кровотоков после шунтирования (Suzuki Y. Et al., 1999). Аналогично снижению тромбоцитарной активации, NO улучшает микроциркуляцию. Высокодозовая нитроглицерин-инфузия (донор NO) во время ИК у пациентов сохраняет деформируемость эритроцитов, что способствует их прохождению через

капилляры. Улучшение пластичности эритроцитов коррелирует с увеличением уровней NO в плазме и ведёт к лучшему тканевому кровоснабжению. В совокупности подавление агрегации тромбоцитов, поддержка целостности эндотелия и улучшение эритроцитарной деформируемости под влиянием NO вносят вклад в нормализацию микроциркуляции и коагуляционного гомеостаза при ИК (Suzuki Y. et al., 1999).

Ингаляционный NO применяется для улучшения газообмена за счёт селективного расширения сосудов в вентилируемых отделах лёгких. В условиях послеоперационного синдрома лёгких и прекапиллярной лёгочной гипертензии iNO облегчает перфузию хорошо вентилируемых зон и снижает внутрилегочный шунт. В клинических исследованиях после использования iNO отмечается достоверное снижение времени ИВЛ и усиление оксигенации. Так, в ретроспективном исследовании у детей после операций на сердце ингаляция NO сократила длительность искусственной вентиляции с медианы 14 до 12 часов ($p=0,01$) по сравнению с контролем (Баутин А.Е. и соавт., 2021). Это указывает на более быстрое восстановление функции лёгких. И хотя прямые данные по улучшению газообмена в кардиохирургии ограничены, опыт применения iNO в ОРЛ-пациентах показывает улучшение PaO_2/FiO_2 и снижение лёгочной гипертензии. Таким образом, экзогенный NO в периоперационном периоде способен улучшать вентиляционно-перфузионное соответствие и защищать лёгочные ткани от ишемии и реперфузии.

Клинические исследования экзогенного NO в кардиохирургии показывают многообещающие, но неоднозначные результаты. Систематический обзор и мета-анализ 17 исследований ($n=2897$) продемонстрировал, что iNO не изменяет смертность и продолжительность ИК, но уменьшает продолжительность пребывания в ОРИТ ($MD \approx -0,8$ суток, $p=0,002$) (Abouzeid M. et al., 2023). Loughlin J.M. et al. (2022) обнаружили, что введение NO через обходной контур снижает постоперационно уровень сердечного тропонина I и уменьшает потребность в инотропах, что указывает на кардиопротективный эффект. В проспективном РКИ на пациентах с ХБП пероперационный iNO (80 ppm) значительно снизил частоту

острого повреждения почек (16,7% vs 35,4%, $p=0,036$) (Каменщиков Н.О. и соавт. 2024).

Доза iNO обычно составляет 20–40 ppm, хотя в экспериментах и клинических протоколах применялись и 80 ppm. Безопасность iNO подтверждена: при таких концентрациях не наблюдается клинически значимой метгемоглобинемии или повышения NO_2 (Баутин А.Е. и соавт., 2021; Каменщиков Н.О. и соавт., 2024). Уровни метгемоглобина и NO_2 не превышали референсные значения, а побочные эффекты ингаляции NO (метгемоглобинонемия, интоксикация NO_2) были нечастыми и не имели статистически значимой разницы по сравнению с контролем (Баутин А.Е. и соавт., 2021; Каменщиков Н.О. и соавт., 2024). Также, не отмечено роста периоперационной кровопотери или потребности в трансфузиях при использовании NO. В совокупности данные свидетельствуют о том, что экзогенный NO в кардиохирургии может улучшать некоторые краткосрочные параметры (улучшение гемо- и органного статуса), оставаясь при этом безопасным (нормальные показатели кислородного насыщения эритроцитов, отсутствие выраженных побочных эффектов) (Каменщиков Н.О. и соавт., 2024; Abouزيد M. et al., 2023).

Особый вклад в изучение защитной роли экзогенного оксида азота (NO) при операциях с использованием искусственного кровообращения (ИК) внесли научные коллективы из Нижнего Новгорода и Санкт-Петербурга, опубликовавшие в последние годы ряд экспериментальных и клинических исследований.

В 2021 году коллектив Приволжского исследовательского медицинского университета (г. Нижний Новгород) под руководством Пичугина В.В. и Баутина А.А. опубликовал обобщённые данные о применении NO в условиях кардиохирургии на фоне ИК (Пичугин В.В. и соавт., 2021). Авторы доказали, что подача оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции способствует улучшению микроциркуляции, в том числе в лёгочной и почечной перфузии, снижению выраженности ишемически-реперфузионного повреждения органов, стабилизации гемодинамических показателей, а также снижению уровня метаболических маркеров гипоксии, включая лактат. При этом уровень

метгемоглобина не превышал клинически значимого порога, что подтверждает безопасность ингаляционного введения NO в указанных режимах.

Новым этапом в развитии данной тематики стало междисциплинарное исследование, проведённое в 2023–2024 гг. учёными Института биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского совместно с анестезиологами-реаниматологами «НИИ-Специализированной кардиохирургической клинической больницы им. академика Б.А. Королева». Авторами разработан и запатентован способ комбинированной подачи оксида азота и молекулярного водорода в контур ИК, обеспечивающий многоуровневую защиту органов. По результатам доклинических и клинических испытаний было установлено, что такое сочетание снижает выраженность оксидативного стресса, ограничивает воспалительные каскады, снижает повреждение клеточных мембран и улучшает общее состояние пациентов в раннем послеоперационном периоде. Особое внимание уделяется синергизму действия NO (сосудистая модуляция, нормализация перфузии) и H₂ (антиоксидантная активность), обеспечивающему стойкий гомеостатический эффект в условиях гипоксии и И/Р-стресса.

Актуальные исследования, проведённые в Санкт-Петербурге на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, представляют собой значимый вклад в изучение нейрогемодинамических эффектов NO. В экспериментальной работе под руководством Рыжакина С.М. (2023–2024) изучались эффекты кратковременной ингаляции NO на микроциркуляцию сосудов мозговых оболочек у лабораторных животных. Получены доказательства дозозависимого расширения артериол при воздействии NO продолжительностью 30–50 секунд. Превышение экспозиции до 60 секунд, напротив, сопровождалось транзиторной вазоконстрикцией, что подчёркивает необходимость строгого контроля параметров дозирования NO при клиническом применении.

Важно отметить, что наряду с положительными результатами экспериментальных и клинических исследований ряд авторов указывают, что эффекты NO зависят от его дозы и продолжительности воздействия: так,

небольшие концентрации NO (<20 ppm) эффективны для улучшения оксигенации крови, но для целей органопротекции требуются более высокие дозы NO (40–80 ppm) и более продолжительная экспозиция препарата (Чурилина Е.А. и соавт., 2024). Также есть мнение, что начало NO терапии только после окончания ИК, не дает значимого положительного эффекта (Kamenshchikov, N. O. et. al., 2023).

1.5. Заключение

Подводя итог проведенному обзору проведенных ранее исследований хочется подчеркнуть, что больные с патологией клапанов сердца на фоне исходного предоперационного состояния уже имеют нарушения, связанные с окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и изменениями состояния эритроцитов, которые являются взаимосвязанными и взаимодополняющими патофизиологическими процессами, играющими значительную роль в развитии и прогрессировании послеоперационных осложнений.

В ходе основного этапа операции, выполняемого в условиях искусственного кровообращения и, как правило, кардиopleгической остановки сердца, развивается дальнейшее повреждение эндотелия, активируются процессы перекисного окисления липидов, происходит значимое повреждение морфологии и функции эритроцитов. Все данные процессы носят многофакторный характер, отягощают уже имеющиеся патофизиологические изменения и во многом, определяют течение послеоперационного периода.

Для предотвращения и лечения осложнений, возникающих в процессе хирургического вмешательства, разработано множество технологий. В их числе – как совершенствование технологии искусственного кровообращения, так и использование лекарственных препаратов. Среди последних особую актуальность приобретает применение оксида азота на разных этапах хирургического лечения пациентов. Необходимо отметить, что в настоящее время нет доступных клинических исследований, посвященных применению NO для коррекции показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов в ходе искусственного кровообращения и во время ближайшего послеоперационного периода, что и послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Данное исследование является рандомизированным, одноцентровым, проспективным. В диссертационной работе предоставлены данные об эффективности применения NO в клинической практике для коррекции оксидативного стресса, нарушений состояния эритроцитов и эндотелиальной дисфункции на этапах анестезиологического пособия и раннего послеоперационного периода при операциях на клапанах сердца с использованием методики искусственного кровообращения. Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» в период с сентября 2023 по май 2025 гг. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» (протокол № 6 от 08.07.2024).

2.1.1. Последовательность событий исследования

- Выбор пациента из общей популяции.
- Проведение обследований у отобранных пациентов до оперативного вмешательства.
- Анализ отобранных пациентов в связи с критериями включения и невключения в исследование.
- Получение от пациента информированного добровольного согласия на участие в исследовании.
- Рандомизация и формирование групп исследования.

- Проведение анестезии в операционной в соответствии с принятым протоколом.
- Проведение оперативного вмешательства на клапанах сердца и сопутствующих процедур при применении ИК согласно принятому в ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница» протоколу.
- Проведение искусственного кровообращения в соответствии с одобренным в ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» протоколом.
- Подача газообразного NO (40 ppm) в оксигенатор экстракорпорального контура в течение всего времени искусственного кровообращения.
- Взятие образцов крови на следующих этапах: 1 – исходный, после доставки пациента в операционную; 2 – через 5 мин после начала ИК; 3 – на 60-й мин ИК; 4 – по окончании ИК; 5 – по окончании операции и перевода в ОРИТ.
- Проведение ежедневных 30-минутных ингаляций оксида азота (20 ppm): при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) подача оксида азота в линию вдоха аппарата ИВЛ, при самостоятельном дыхании - через лицевую маску в потоке свежего кислорода (5 л/мин).
- Взятие образцов крови для оценки исследуемых показателей во время нахождения пациентов в ОРИТ: на первые послеоперационные сутки; на вторые послеоперационные сутки; на третьи послеоперационные сутки.
- Регистрация клинических показателей: продолжительность послеоперационной ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ, сроки нахождения в стационаре, частота послеоперационных осложнений (острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН), острая дыхательная недостаточность (ОДН), синдром полиорганной недостаточности (СПОН)), госпитальная летальность.

2.1.2. Критерии включения и невключения в исследование

На начальном этапе планирования предполагалось включение в исследование всей когорты пациентов клиники, которым предстояло выполнение как изолированных вмешательств на клапанном аппарате сердца, так и сочетанных операций с использованием искусственного кровообращения. Чтобы получить объективную информацию об эффективности оксида азота в корректровке перекисного окисления липидов, состояния эритроцитов и эндотелиальной дисфункции, возникающих в процессе искусственного кровообращения и послеоперационного периода, мы определили следующие критерии отбора участников для исследования, исключая влияние побочных факторов.

1. Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.
2. Возрастной диапазон пациента от тридцати до семидесяти пяти лет.
3. Наличие у пациента порока клапана сердца, сочетанной патологии коронарных артерий и клапанов сердца, аневризмы восходящего отдела аорты.
4. Хирургическое вмешательство на клапанах сердца и сопутствующие процедуры в условиях искусственного кровообращения.

Разработанная нами схема исследования отличалась высокой способностью выявлять различия в эффективности применяемых методов интраоперационного обеспечения и особенностях течения послеоперационного периода у сформированных групп пациентов и была выстроена в строгом соответствии с поставленной целью. В рамках реализации данного методологического подхода были определены следующие критерии исключения:

1. Больные, относящиеся к I и II функциональному классу NYHA, учитывая, что они хорошо компенсированы к нарушениям внутрисердечной гемодинамики, имеют, как правило, недавнюю продолжительность заболевания сердца.
2. Фракция выброса левого желудочка меньше 40%. Учитывая, что оксид азота вызывает увеличение притока крови к левым отделам сердца за счет выраженного расширения легочных сосудов, что при низкой сократительной

функции левого желудочка может вызвать развитие острой левожелудочковой недостаточности.

3. Инфекции в активной фазе, что исключает включение пациентов с исходно скомпраметированным системным воспалительным ответом.

4. Прием глюкокортикостероидов и других протекторов до операции, что исключает ошибочную интерпретацию полученных данных за счет их влияния на процессы ПОЛ, состояния эритроцитов и эндотелиальную дисфункцию.

5. Наличие в анамнезе эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения.

6. Наличие у пациента в анамнезе сопутствующих острых или хронических заболеваний легких, а также дыхательных путей.

Пятый и шестой критерии невключения введены с целью на повышение качества оценки защитных свойств и эффектов исследуемых технологий и показателей клинического течения раннего послеоперационного периода.

2.1.3. Алгоритм предоперационного обследования пациентов

В предоперационный период все пациенты проходили комплексную диагностическую оценку состояния здоровья. Обследование начиналось с общеклинического этапа, включавшего сбор жалоб и анамнеза, а также проведение физикального осмотра. Инструментальная диагностика предусматривала выполнение рентгенографии органов грудной клетки, регистрацию электрокардиограммы и суточное мониторирование ЭКГ. Кроме того, проводились селективная коронарная ангиография и эхокардиографическое исследование с оценкой глобальной и сегментарной сократительной способности миокарда. Лабораторный этап включал определение группы крови и резус-фактора, проведение клинических анализов крови и мочи, а также биохимическое исследование сывороточных показателей.

2.1.4. Создание и рандомизация групп сравнения

После применения к пациентам критериев включения и невключения в исследование было включено 149 пациентов обоего пола. Всем пациентам были

выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные вмешательства в условиях искусственного кровообращения, а также сочетанные вмешательства. После проведения рандомизации исследования (метод конвертов) пациенты были разделены на **3 группы** (рисунок 2.1). В каждом конверте находился один из трехкодов - «Контроль», «Подача оксида азота во время искусственного кровообращения», и «Подача оксида азота во время искусственного кровообращения+ 3-х дневные ингаляции после операции». При поступлении пациента в операционную случайный конверт открывался, что определяло его включение в одну из исследуемых групп.

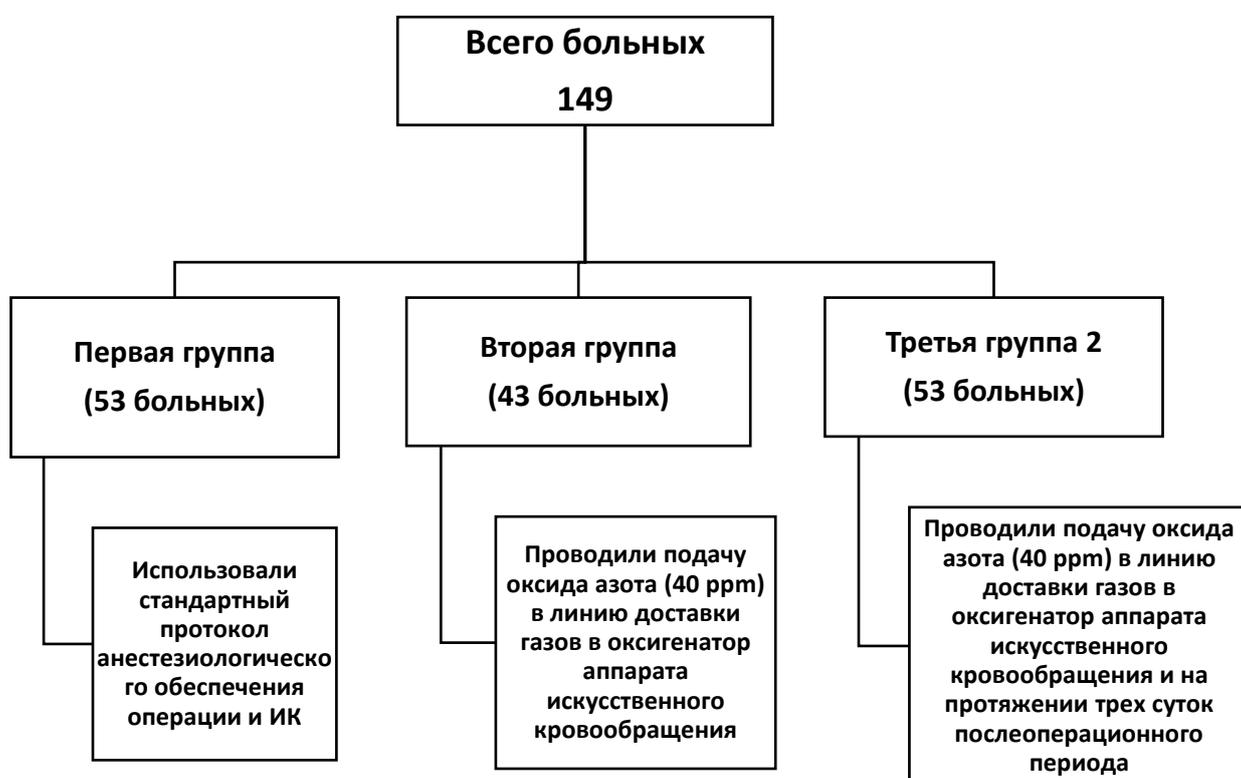


Рисунок 2.1 – Блок схема распределения пациентов по группам

После проведения рандомизации исследования были созданы **три группы пациентов:**

1. **Первая группа** (контроль), использовали стандартный протокол анестезиологического обеспечения операции и искусственного кровообращения;
2. **Вторая группа**, проводили подачу оксида азота во время искусственного кровообращения;
3. **Третья группа**, проводили подачу оксида азота во время искусственного кровообращения и 3-х дневные ингаляции после операции.

2.2 Общая характеристика пациентов и выполненных оперативных вмешательств

2.2.1 Характеристика клинического материала

Демографическая характеристика больных представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Демографическая характеристика больных включенных в исследование

Показатель	1 группа (n=53)	2 группа (n=43)	3 группа (n=53)
Пол: мужской	22(41,5%)	23(53,5%)	29(54,7%)
Женский	31(58,5%)	20(46,5%)	24(45,3%)
Возраст (лет)	62,3±5,5	61,1±1,6	60,1±8,5
Функциональный класс (NYHA):			
III	51(96,2%)	35(81,4%)	45(84,9%)
IV	2(3,8%)	8(8,6%)	8(15,1%)
ФВ ЛЖ(%)	52,5±1,9	50,1±1,3	51,8±1,7

Данные, по полу пациентов, которые представлены как число больных, %, были сравнены по критерию Chi-Squaretest, не имели достоверных различий между группами. Данные по возрасту пациентов, которые представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение (M±SD), были сравнены по критерию Newman-Keuls (ANOVA), между группами не выявлено статистически значимых различий.

Данные, по функциональному классу и стадии недостаточности кровообращения пациентов различных групп, которые представлены как число больных, %, были сравнены по критерию Chi-Squaretest, не имели достоверных различий между группами.

Данные по фракции выброса левого желудочка, которые представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), были сравнены по критерию Newman-Keuls (ANOVA), между группами не выявлено статистически значимых различий.

2.2.2 Характеристика оперативных вмешательств и операционного периода

Всем пациентам после предоперационной подготовки были выполнены оперативные вмешательства, в зависимости от характера поражения клапанов сердца (протезирование или пластическая коррекция), а также сопутствующие вмешательства. При выполнении всех оперативных вмешательств применялась технология нормотермического искусственного кровообращения, с целью защиты миокарда использовалась комбинированная фармакологическая кристаллоидная кардиopleгия раствором «Custadiol» (Германия). Характеристика выполненных операций представлена в таблице 2.2.

Для сопоставления характеристик исследуемых групп применялся критерий χ^2 (хи-квадрат), при использовании которого статистически значимых различий выявлено не было.

Хирургическое вмешательство в объёме коррекции одного клапана выполнено 43 пациентам, что составило 40,5% от общей выборки; оперативная тактика предусматривала как реконструктивные методы, так и протезирование. Двухклапанные вмешательства (пластические операции либо имплантация протезов) проведены у 30 больных (28,3%).

Таблица 2.2 – Характер выполненных операций.

N	Характер операций	1 группа (n=53)	2 группа (n=43)	3 группа (n=53)
---	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------

1	Одноклапанная коррекция	21(39,6%)	16 (37,2%)	22(41,5%)
2	Двухклапанная коррекция	15(28,3%)	12(27,9%)	15(28,3%)
3	Трёхклапанная коррекция	4(7,5%)	1(2,3%)	1(1,9%)
4	Сочетанные операции	11(20,8%)	8(18,6%)	9(17,0%)
5	Прочие операции	2(3,8%)	6(14,0%)	6(11,3%)

Трёхклапанная коррекция осуществлена в 5 случаях (4,7%) и также включала пластические и протезирующие методики. Комбинированные операции, сочетающие реваскуляризацию миокарда с клапанной коррекцией, выполнены у 20 пациентов (18,8%). В 8 наблюдениях (7,5%) были произведены иные виды хирургических вмешательств, не детализированные в настоящем описании.

Длительность ИК (среднее значение±стандартное отклонение) составила в 1 группе – 101,1±10,5 мин, во 2-й группе – 111,3±7,9 мин, в 3-й группе - 94,5±11,9 мин; время пережатия аорты составило 77,4±9,1 мин (1 группа), 84,1±5,1 мин (2 группа), 70,2±10,1 мин (3 группа).

Сравнение между группами пациентов проведено по критерию Newman-Keuls (ANOVA), по показателям время ИК и время пережатия аорты, который не выявил достоверных различий между группами.

2.3. Методики, использованные при обеспечении периоперационного периода операций на клапанах сердца и сопутствующих процедур

2.3.1. Анестезиологическое обеспечение операций

Всем пациентам в операционной было проведено анестезиологическое обеспечение, которое в полной мере соответствовало рабочему протоколу, принятому в ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева».

За 30 минут до начала оперативного вмешательства всем пациентам вводились препараты для премедикации, а именно: внутримышечную инъекцию препарата димедрол в дозировке, которая составляла 0,15 мг/кг и препарата диазепам в дозировке 0,1 мг/кг.

Интраоперационно всем пациентам осуществлялась установка интравенозного катетера для подключения системы мониторинга состояния пациента и введения препаратов для вводного наркоза. После этого производилась установка катетера в лучевую артерию с помощью внутриаортального катетера «Arteriofix» (диаметр катетера 18-20G, производитель B|Braun, Германия). Внутриаортальный катетер использовали с целью измерения инвазивным методом давления пациента и для оперативного сбора артериальной крови для проведения анализов в лаборатории. Пациентам проводилась установка ЦВК во внутреннюю яремную или подключичную вены. В качестве катетера использовался трёхпросветный ЦВК (центральный венозный катетер) «CertoFix» (диаметр катетера 14 G, производитель B|Braun, Германия). Установка пациентам ЦВК позволяла осуществлять оперативный забор венозной крови, инфузию растворов и препаратов, а также измерять ЦВД.

Индукционный этап общей анестезии осуществляли внутривенным способом. В качестве премедикации вводили диазепам в дозе 0,1–0,2 мг/кг болюсно, затем применяли 1% раствор пропофола из расчёта 1,5–2,0 мг/кг. После достижения адекватной глубины анестезии и седации вводили деполяризующий миорелаксант сукцинилхолин (дитилин) в дозировке 2,0–3,0 мг/кг. С наступлением

выраженного нейромышечного блока выполняли оротрахеальную интубацию и переводили пациента на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ).

Поддерживающий этап анестезии обеспечивали ингаляционным анестетиком севофлураном в концентрации 0,8–1,1 МАК в сочетании с постоянной внутривенной инфузией фентанила в дозе 3,0–5,0 мкг/кг/ч. Севофлуран использовали как основной компонент анестезиологического пособия на протяжении всей операции: до подключения аппарата искусственного кровообращения (ИК), во время его функционирования и после завершения ИК вплоть до окончания вмешательства. Подача анестетика и проведение вентиляционной поддержки осуществлялись с применением наркозного аппарата Primus (Dräger, Германия).

Во всех группах пациентов использовали режим управляемой вентиляции по объёму (VCV). Фракция кислорода во вдыхаемой смеси составляла 50%. Дыхательный объём поддерживали в диапазоне 8–10 мл/кг идеальной массы тела, частоту дыхания — 10–12 в минуту. Инфузия фентанила в ряде случаев проводилась в сниженной дозировке и в среднем составляла $3,1 \pm 0,2$ мкг/кг/ч внутривенно. Для поддержания адекватной миоплегии применяли пипекурония бромид в дозе 0,15 мг/кг.

В период функционирования ИК требуемую глубину анестезии обеспечивали путём подачи севофлурана непосредственно в оксигенатор контура ИК через прямоточный испаритель медицинских газов (Sevorane, АВВОТТ). Испаритель подключали к линии подачи газовой смеси, предназначенной для оксигенации крови, что обеспечивало формирование кислородно-воздушной смеси с заданной концентрацией анестетика. Газообмен осуществлялся через полупроницаемую мембрану оксигенатора аппарата ИК. Углекислый газ и избыток ингаляционного анестетика эвакуировались через выпускной порт оксигенатора с последующим удалением системой вентиляции операционного блока.

После прекращения ИК и восстановления сократительной активности миокарда анестезиологическое пособие продолжали с использованием севофлурана в концентрации 0,9–1,0 МАК в сочетании с инфузией фентанила в

средней дозе $3,1 \pm 0,2$ мкг/кг/ч. Подачу ингаляционного анестетика прекращали за 10–15 минут до завершения операции (Пичугин В.В. и соавт., 2015).

Для профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде назначали антибактериальные препараты группы цефалоспоринов III поколения. Антибиотик Амоксиван вводили однократно за 5 минут до выполнения кожного разреза, затем в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии препарат применяли повторно с интервалом 12 часов в течение 48 часов.

Интраоперационный мониторинг осуществлялся в стандартном объёме для кардиохирургических вмешательств с использованием системы Infinity Delta («Dräger», Германия). Контроль включал непрерывную пульсоксиметрию с транскутанным датчиком, регистрацию шестиканальной электрокардиограммы с анализом сегмента ST, а также мониторинг температурных показателей.

Оценку гемодинамического статуса осуществляли посредством инвазивного измерения артериального давления через установленный артериальный катетер и определения центрального венозного давления с использованием трёхпросветного венозного катетера.

В течение оперативного вмешательства почасово регистрировали объём диуреза, а также контролировали температуру тела с использованием назофарингеального и ректального датчиков. У пациентов всех исследуемых групп осуществляли интраоперационный анализ состава дыхательной смеси на вдохе и выдохе с определением концентраций O_2 , CO_2 и ингаляционного анестетика (севофлурана). Эффективность искусственной вентиляции лёгких оценивали по данным монитора наркозного аппарата «Primus» («Dräger», Германия), который позволял определять показатели статического комплайенса лёгочной ткани.

Во время каждого оперативного вмешательства выполняли транспищеводную эхокардиографию с применением ультразвуковой системы PHILIPS CX50 и транспищеводного датчика X7-2t. В рамках исследования анализировали систолическую функцию левого желудочка, определяли его конечный диастолический и конечный систолический объёмы, а также рассчитывали фракцию выброса по модифицированной методике Симпсона. Для

повышения достоверности результатов каждое измерение проводили трижды с последующим вычислением среднего значения.

2.3.2. Методика искусственного кровообращения и кардиopleгии

Проведение искусственного кровообращения и кардиopleгической защиты миокарда во всех группах осуществлялось в соответствии с внутренними протоколами, принятыми в НИИ — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королёва.

Непосредственно перед канюляцией и подключением к контуру ИК выполняли системную гепаринизацию из расчёта 300 Ед/кг массы тела. Контроль эффективности антикоагуляции проводили с помощью системы Medtronic ACT Plus (Medtronic, США). По завершении искусственного кровообращения действие гепарина инактивировали введением протамина сульфата в соотношении 1 мг на 100 Ед ранее введённого антикоагулянта.

В качестве перфузионного оборудования использовали аппарат Stockert-3 (Германия), оснащённый мембранным оксигенатором производства Medtronic (США). Перфузию осуществляли в условиях нормотермии с поддержанием центральной температуры тела на уровне $36,0 \pm 0,5$ °С. Объёмная скорость кровотока составляла 4,4–4,5 л/мин, перфузионный индекс — 2,5–2,7 л/мин/м².

На этапе ИК всем пациентам выполняли ультрафильтрацию с применением гемоконцентратора Medtronic (США); средний объём удалённой жидкости варьировал в пределах 1,5–2,0 л. Достаточность перфузии оценивали по показателям кислотно-основного равновесия и газового состава крови, параметрам системной гемодинамики (поддержание среднего артериального давления в диапазоне 60–80 мм рт. ст., центрального венозного давления — 8–10 мм рт. ст.), а также по отсутствию клинически значимого температурного градиента.

Доступ к сердцу осуществляли посредством срединной стернотомии. После достижения активированного времени свёртывания крови не менее 450 секунд выполняли канюляцию восходящей аорты и одной либо обеих полых вен — в зависимости от характера оперативного вмешательства. Пережатие аорты

проводили проксимальнее отхождения коронарных артерий. Выше зоны пережатия устанавливали канюлю для введения кардиоплегического раствора; при необходимости его вводили непосредственно в устья коронарных артерий. Дополнительно выполняли дренирование левых отделов сердца специальным катетером.

Для кардиopleгии использовали раствор «Custadiol» (Германия), который вводили антеградным или ретроградным способом после пережатия восходящей аорты. Подача раствора осуществлялась дополнительным насосом аппарата ИК. Контроль давления в кардиopleгической системе (75–100 мм рт. ст.) служил критерием адекватности перфузии миокарда. Продолжительность первичного введения составляла не менее 10 минут, объём — 1500–2000 мл. При длительности ишемии более 90 минут выполняли повторное введение раствора в объёме 500–1000 мл. При выраженной аортальной недостаточности кардиopleгию проводили через устья коронарных артерий.

2.3.3. Методика применения оксида азота в интра- и послеоперационном периоде

Пациентам, включенным во 2-ю и 3-ю группы, производилась инсуффляция газообразного NO в линию доставки газов в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения (АИК) с использованием плазмохимической установки синтеза NO (аппарат «Тианокс», рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Плазмохимическая установка синтеза NO («Тианокс»)

После окончания операции и перевода пациента в ОРИТ пациентам 3-й группы в течение 3 суток осуществляли ежедневные 30-ти минутные ингаляции оксидом азота (20 ppm): при проведении ИВЛ – подавали NO в линию вдоха аппарата ИВЛ, при самостоятельном дыхании - через лицевую маску в потоке свежего кислорода (5 л/мин).

Аппарат «Тианокс» был разработан и выпущен в производство НПЦФ РФЯЦ-ВНИИЭФ (Россия) и был зарегистрирован, как медицинский аппарат, получив регистрационное удостоверение Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Дозирование оксида азота осуществляли с помощью встроенного монитора генерирующего устройства. Подачу оксида азота в контур ИК начинали с момента выхода на расчетную производительность перфузии и продолжали до момента окончания ИК. Величина подаваемого оксида азота составляла 250-300 мл/мин с концентрацией $44,50 \pm 0,72$ ppm в потоке свежего кислорода. Средняя концентрация NO_2 составила $0,2-1,1$ ($0,80 \pm 0,06$) ppm. Схема подключения аппарата «Тианокс КС» представлена на рисунке 2.3.

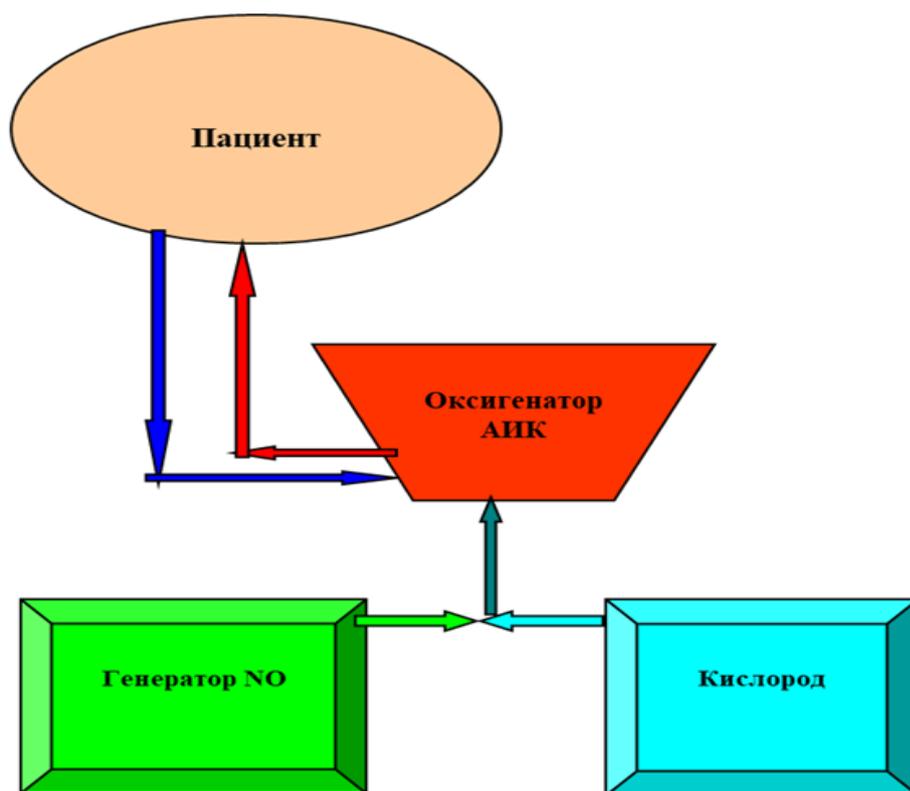


Рисунок 2.3 - Схема подключения генератора NO к экстракорпоральному контуру

Разработкой устройства занимался Российский Федеральный ядерный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики (РФЯЦ-ВНИИЭФ). Аппарат синтезирует NO по новейшей технологии, в основе которой лежит окисление азота из атмосферного воздуха в плазме, которая возникает при разряде газа. Основные особенности представленной технологии:

1. Точность генерации NO
2. Устойчивая концентрация NOв дыхательной смеси
3. Высокая точность дозирования терапевтической газовой смеси

Функциональные характеристики аппарата «Тианокс»:

- Генерация NOнапрямую из атмосферного воздуха
- Способность подключения к дыхательному контуру
- Точность в регулировании содержания NOв газовой смеси
- Мониторинг в реальном времени содержания NO
- Систему контроля безопасности газовой смеси, предотвращающую возможную передозировку

Технологический процесс реализует принцип "on-demand" производства терапевтического газа, что исключает необходимость использования баллонов с сжатым NO и значительно повышает безопасность процедуры. Аппарат соответствует всем современным требованиям к медицинскому оборудованию для респираторной терапии.

В послеоперационном периоде производилось подключение аппарата «Тианокс» к контуру аппарата ИВЛ и устанавливались необходимые показатели концентрации оксида азота во вдыхаемой смеси (рисунок 2.4). После отлучения пациента от аппарата ИВЛ, ингаляция оксида азота производилась через лицевую маску в смеси с кислородом. Величина подаваемого оксида азота составляла 250-300 мл/мин с концентрацией $24,5 \pm 0,72$ ppm в потоке свежего кислорода. Средняя концентрация NO_2 составила $0,2-1,0$ ($0,85 \pm 0,06$) ppm.

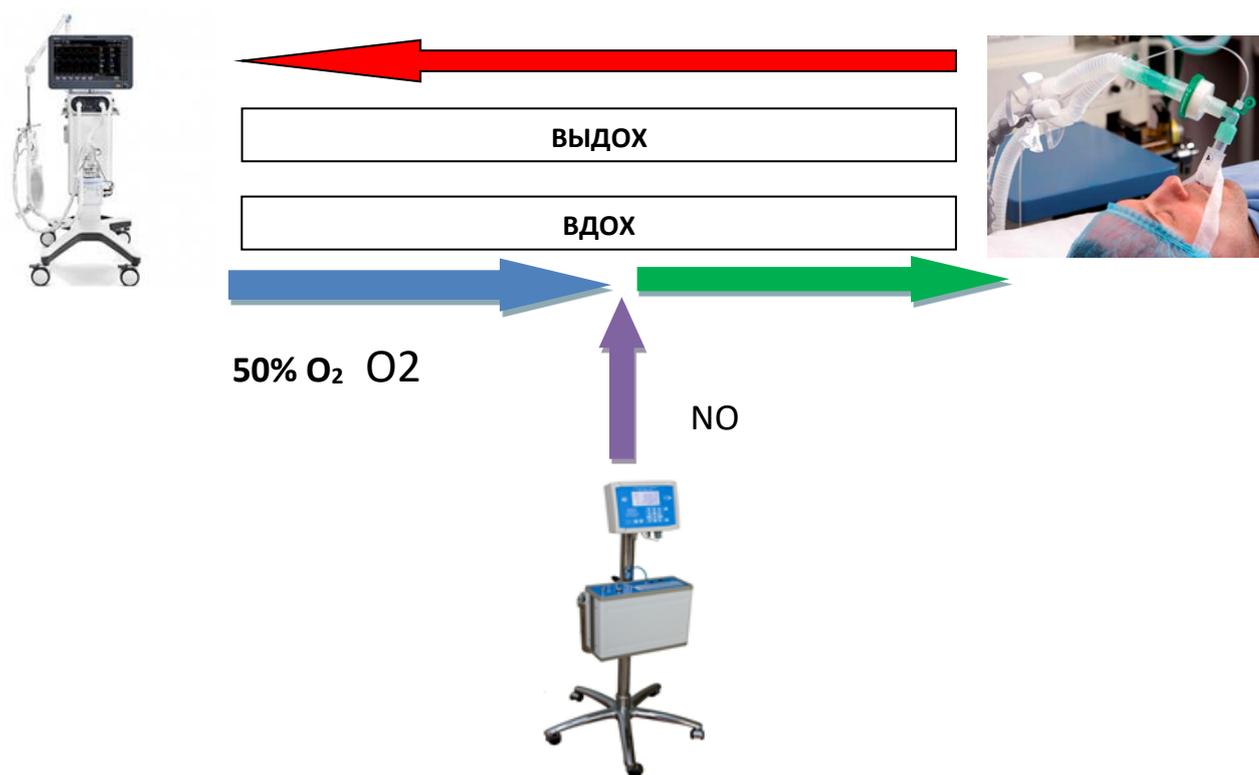


Рисунок 2.4. – Схема подключения генератора NO к аппарату ИВЛ

2.3.4. Интенсивная терапия и мониторинг больных в раннем послеоперационном периоде

После завершения операции всех пациентов немедленно переводили в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) с целью тщательного

контроля жизненно важных функций организма и продолжения необходимого лечения.

В условиях ОРИТ у каждого больного осуществлялся постоянный мониторинг основных показателей жизнедеятельности. В него входили: пульсоксиметрия, шестиканальная электрокардиография с обязательной оценкой динамики сегмента ST, инвазивное определение артериального давления и центрального венозного давления. Для регистрации этих параметров применялся мониторный комплекс Infinity Delta производства компании Draeger (Германия). Температуру тела измеряли ректальным способом и на подошвенной поверхности стопы. Кроме того, ежечасно фиксировали объем выделяемой мочи и оценивали интенсивность кровопотери по дренажным системам.

Сразу после поступления в реанимационное отделение каждому пациенту выполняли эхокардиографию и рентгенографию грудной клетки. Эти диагностические процедуры повторяли ежедневно на протяжении всего периода нахождения больного в ОРИТ.

В течение всего периода лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии осуществлялся регулярный лабораторный мониторинг. Ежедневно оценивали показатели кислотно-основного состояния, газовый состав крови, уровень электролитов и концентрацию гемоглобина как в артериальной, так и в венозной крови. Первое исследование выполняли непосредственно при поступлении пациента в ОРИТ, далее забор проб производили с интервалом 4 часа на протяжении всего времени пребывания, а также дополнительно при наличии клинических показаний.

Исследование системы гемостаза (коагулограмма) проводили при переводе пациента в отделение интенсивной терапии, затем — каждые 12 часов, а также при появлении признаков продолжающейся кровопотери или других клинических основаниях. Биохимический анализ крови и общий клинический анализ выполняли один раз в сутки в течение всего этапа интенсивного наблюдения.

Респираторная поддержка осуществлялась с применением аппаратов Savina и Evita XL (Dräger, Германия). В клинической практике преимущественно

использовали два режима искусственной вентиляции лёгких: синхронизированную интермиттирующую принудительную вентиляцию (SIMV) и двухфазную вентиляцию с положительным давлением в дыхательных путях (BiPAP).

При выборе режима SIMV устанавливали следующие параметры: фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) — 0,5; частота дыхательных циклов — 12 в минуту; дыхательный объём — 8–10 мл/кг массы тела; положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) — 5 см вод. ст.; соотношение вдоха к выдоху (I:E) — 1:2.

В режиме BiPAP применяли FiO_2 0,5 при частоте дыхания 12 в минуту; инспираторное давление (P_{insp}) поддерживали на уровне 17–19 см вод. ст., ПДКВ составляло 5 см вод. ст., соотношение фаз дыхательного цикла — 1:2.

Настройки вентиляции корректировали в зависимости от результатов анализа газов крови и степени восстановления самостоятельного дыхания. Переход к тренировке спонтанного дыхания начинали после восстановления ясного сознания и мышечного тонуса (после окончания действия миорелаксантов). При полном восстановлении этих функций пациента переводили на режим постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) как подготовительный этап перед удалением эндотрахеальной трубки.

Показаниями к проведению экстубации считали стабилизацию показателей кислотно-основного равновесия и газообмена (по данным анализа артериальной и венозной крови), восстановление ясного сознания, а также наличие адекватного по объёму и эффективности самостоятельного дыхания. После удаления эндотрахеальной трубки пациентам назначали ингаляцию увлажнённого кислорода через лицевую маску с подачей 3–5 л/мин.

Одновременно осуществляли непрерывную оценку параметров системной гемодинамики и сократительной функции миокарда. При признаках недостаточной преднагрузки левого желудочка проводили инфузионную коррекцию с использованием кристаллоидных и коллоидных растворов.

В случаях выраженной артериальной гипотензии (среднее артериальное давление менее 65 мм рт. ст.), сопровождавшейся снижением диуреза и уменьшением сердечного выброса, применяли инотропную поддержку: дофамин в

дозе 3–10 мкг/кг/мин и/или добутамин в аналогичной дозировке. При недостаточной эффективности указанных мер подключали адреналин (0,03–0,07 мкг/кг/мин). При развитии вазоплегического синдрома с падением системного сосудистого тонуса и артериального давления назначали норадреналин в дозе 0,05–0,1 мкг/кг/мин.

Пациенты, у которых в течение первых 8 часов после поступления в отделение реанимации сохранялось стабильное состояние (ясное сознание, адекватное самостоятельное дыхание, устойчивая гемодинамика без необходимости инотропной поддержки), переводились в профильное хирургическое отделение для продолжения лечения и последующей реабилитации.

2.4. Методы исследования

2.4.1. Методы оценки эффективности методик применения оксида азота

С целью оценки эффективности применения оксида азота во время операций с искусственным кровообращением и в послеоперационном периоде производилось исследование следующих показателей: интенсивность свободно-радикального окисления липидов в плазме оценивали по содержанию молекулярных продуктов ПОЛ — диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, а также оснований Шиффа (ОШ); интенсивность ПОЛ в эритроцитах – по содержанию МДА и активности каталазы в эритроцитах; состояние эритроцитов - по агрегации и электрофоретической подвижности эритроцитов, также исследовали изменения концентрации АТФ, 2,3-ДФГ в эритроцитах; состояние эндотелиальной системы – по изменению количества циркулирующих эндотелиоцитов. Также учитывались клинические показатели течения послеоперационного периода у больных.

Исследования всех биохимических показателей проводили на следующих этапах: 1– исходный, после доставки пациента в операционную; 2 – через 5 мин после начала ИК; 3– на 60 мин ИК; 4 – по окончании ИК; 5 - по окончании операции

и перевода в ОРИТ; 6 - на 1-е послеоперационные сутки; 7 – на вторые послеоперационные сутки; 8 – на третьи послеоперационные сутки.

Интенсивность свободно-радикального окисления липидов в плазме крови оценивали по содержанию молекулярных продуктов ПОЛ — диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, а также оснований Шиффа (ОШ) — методом спектрофотометрии на спектрофотометре СФ 2000 (Россия). Оценивалась каждая фаза против соответствующего контроля при длинах волн 220 нм (поглощение изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение диеновых конъюгатов), 278 нм (поглощение триеновых конъюгатов), 400 нм (поглощение оснований Шиффа). Содержание диеновых и триеновых конъюгатов и оснований Шиффа оценивали по относительным величинам E_{232}/E_{220} , E_{278}/E_{220} , E_{400}/E_{220} и выражали в относительных единицах (Волчегорский И.А. и соавт., 1989).

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах определяли по образованию окрашенного триметинового комплекса с максимумом поглощения при 530 нм при реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для расчета концентрации МДА использовали коэффициент молярной экстинкции $E=1,56 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (Лифшиц В.М., Сидельникова В.И., 2007).

Активность каталазы эритроцитов анализировали по снижению пероксида в пробе. Измерения проводили спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия) сразу после внесения H_2O_2 в кювету с пробой и через 20 секунд после внесения при длине волны 240 нм (Дерюгина А.В. и соавт., 2018).

Агрегацию эритроцитов изучали методом оптической микроскопии путем подсчета одиночных эритроцитов и их агрегатов. В качестве стимулятора агрегации использовали раствор голубого декстрана Т-2000 (GE Healthcare фирма, 20 мг/мл) в TrisHCl -буфере (рН 7,4). Отмытые эритроциты разводили раствором декстрана (в соотношении 1:10 по объему) и в камере Горяева подсчитывали число неагрегированных эритроцитов. Общее число эритроцитов в пробе считали в изотоническом растворе NaCl . Уровень агрегации А рассчитывали по формуле: $A=100\% - (\text{число свободных (неагрегированных) эритроцитов } X \text{ общее число эритроцитов}^{-1} X 100\%)$ (Виноградова И.Л. и соавт., 1980).

Измерение электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ) производили методом микроэлектрофореза в нашей модификации. Суспензию отмытых эритроцитов разводили 10 мМтрис-НСl буфером (рН 7.4) и измеряли ЭФПЭ, регистрируя время прохождения эритроцитами расстояния 100 мкм в трис-НСl буфере рН 7.4 при силе тока 12 мА. Величину ЭФПЭ определяли по формуле: $U = S/TH$, где S – расстояние, на которое перемещались клетки, T – время перемещения, H – градиент потенциала. Величину градиента потенциала определяли по формуле: $H = I/g\chi$, где I – сила тока, g – поперечное сечение камеры, χ – удельная электропроводимость среды (Дерюгина А.В.исоавт., 2017).

Для измерения концентрации АТФ и 2,3-ДФГ применялся неэнзиматический подход. Определение проводилось в ТХУ фильтрате, полученном из гемолизированных эритроцитов. В процессе определения АТФ ТХУ фильтрат смешивался с 2Н НСl и 2Н NaOH. На следующем этапе определяли уровень неорганического фосфора (Рн), включающий как фосфат, высвободившийся при гидролизе аденозинтрифосфата, так и фосфат, остававшийся неизменённым к моменту анализа. Для выделения 2,3-дифосфоглицерата из трихлоруксуснокислого (ТХУ) фильтрата гемолизированных эритроцитов предварительно проводили удаление нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) методом их адсорбции на активированном угле. После центрифугирования в надосадочной жидкости определяли концентрацию неорганического фосфата — данная проба обозначалась как проба 1. Оставшуюся часть ТХУ-фильтрата обрабатывали озоном в присутствии 5% раствора нитрата магния и 0,36 N раствора серной кислоты (H₂SO₄). В полученном супернатанте также проводили количественное определение неорганического фосфата — проба 2.

Интенсивность окрашивания в обеих пробах регистрировали спектрофотометрически при длине волны 660 нм с использованием фотоэлектрического фотометра КФК-3. Концентрацию Рн рассчитывали по калибровочной зависимости, построенной с применением стандартного раствора КН₂РО₄. Концентрацию 2,3ДФГ вычисляли с помощью формулы, предложенной

Виноградовой И.Л. и соавторами (1980): (Рн пробирки 1 * 100 - Рн пробирки 2 * 10) / 2.

Изменения количества эндотелиоцитов проводили методом морфологической идентификации ЦЭК. Метод основан на изоляции десквамированных эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов адреналином. Выделенные эндотелиоциты подсчитываются в счётной камере с помощью светового микроскопа после предварительной окраски клеток красителем метиленовым синим (Петрищев Н.Н. и соавт., 2001).

Исследовали клинические показатели – продолжительность послеоперационной ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ, сроки нахождения в стационаре, частоту послеоперационных осложнений (ОССН, ОДН, СПОН), госпитальную летальность.

2.5. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистический анализ проведен при помощи программ Microsoft Excel 2007, Биостатистика (Vers. 4.03) и «Statistica-6». Результаты исследования были обработаны в соответствии с правилами вариационной статистики. Характер распределения данных оценивали с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку средней арифметической (m).

Для проверки достоверности отличий между средними величинами в исследуемых группах проводили дисперсионный анализ (ANOVA – Analysis of Variation) с помощью сравнения дисперсий этих групп (Algina, J., Olejnik, S., 2003). При проведении методов множественного сравнения применяли параметрический критерий – критерий Стьюдента для множественных сравнений. Для внутригрупповых сравнений с исходными показателями использовали

непараметрический статистический тест - критерий Вилкоксона. Результаты всех тестов считали достоверными при значении выше критического т.е. $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Оценка эффективности применения оксида азота в ходе анестезии и искусственного кровообращения на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов

В настоящее время работ, посвященных воздействию оксида азота вводимого в контур искусственного кровообращения, на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов не проводилось. Для реализации поставленной задачи нами были проведены комплексные исследования у пациентов 1-й, 2-й групп. Данные 3-й группы в данный раздел не включены, поскольку они отличаются лишь применением ингаляций оксида азота в послеоперационном периоде.

У первой группы (контроль), - использовали стандартный протокол анестезиологического обеспечения и искусственного кровообращения в ходе операции; у второй группы (исследуемой), проводили подачу газообразного оксида азота (40 ppm) в линию доставки газов в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения. Исследования всех биохимических показателей проводили на следующих этапах: 1– исходный, после доставки пациента в операционную; 2 – через 5 мин после начала ИК; 3– на 60 мин ИК; 4 – по окончании ИК; 5 - по окончании операции и перевода в ОРИТ.

3.1.1. Исследование уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме во время операции

Динамика уровня диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в плазме крови на этапах исследования показана в таблице 3.1. Приведенные данные демонстрируют статистически значимые более высокие уровни диеновых конъюгатов и оснований Шиффа на этапе окончания операции у пациентов

контрольной группы. Так содержание диеновых конъюгатов в плазме к концу операции возросло на 23,1%, оснований

Таблица 3.1 - Изменения диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа у больных 2-х групп на этапах исследования

Показатель/группа	Этап исследования				
	1	2	3	4	5
	Диеновые конъюгаты (отн. ед)				
1 группа (контроль)	0,26 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,24 ± 0,01	0,32 ± 0,02**
2 группа (исследуемая)	0,28 ± 0,02	0,28 ± 0,01	0,29 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,22 ± 0,01* **
	Триеновые конъюгаты (отн. ед)				
1 группа (контроль)	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,04	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,03	0,21 ± 0,01
2 группа (исследуемая)	0,22 ± 0,04	0,20 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,04	0,16 ± 0,02* **
	Основания Шиффа (отн. ед)				
1 группа (контроль)	208,8 ± 10,9	206,4 ± 10,1	202,6 ± 9,5	235,9 ± 10,5	408,9 ± 10,7**
2 группа (исследуемая)	204,0 ± 13,5	224,2 ± 11,9	209,9 ± 10,2	210,0 ±10,2	220,1 ±11,8*

*- статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между группами на этапах исследования, ** - статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходными данными (1 этап)

Шиффа – на 95,8% от исходного уровня, тогда как у пациентов исследуемой (2-й группы) содержание диеновых и триеновых конъюгатов статистически значимо

снижалось по сравнению с исходными данными (на 21,4% и на 27,3% соответственно), а содержание оснований Шиффа статистически значимо не отличалось от исходного. Кроме этого, на этапе окончания операции содержание диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа у пациентов исследуемой группы было статистически значимо ниже данных показателей контрольной группы (на 31,3%, 23,8% и 46,2% соответственно).

Таким образом, исследование содержания продуктов ПОЛ в плазме крови больных выявило статистически значимые более низкие уровни содержания как первичных и вторичных продуктов ПОЛ (ДК, ТК), так и конечных продуктов ПОЛ (ОШ) в исследуемой группе больных при применении оксида азота в интраоперационном периоде, что свидетельствует об ингибировании процессов липопероксидации в ходе искусственного кровообращения.

3.1.2. Исследование активности каталазы и уровня малонового диальдегида во время операции

Динамика уровня активности каталазы эритроцитов на этапах исследования представлена на рисунке 3.1.



★ - статистически значимы различия по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе операции

Рисунок 3.1 - Изменения уровня активности каталазы эритроцитов у больных 2-х групп на этапах исследования

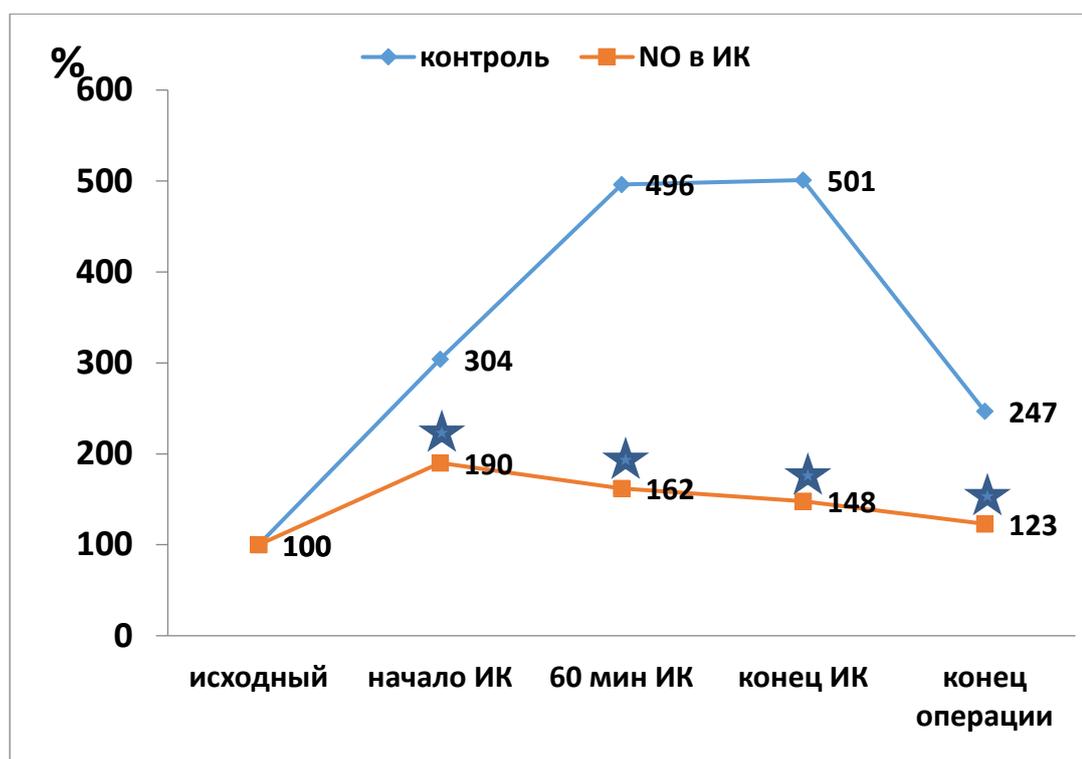
Динамика активности каталазы эритроцитов у пациентов контрольной группы демонстрировала отсутствие статистически значимых ее изменений во время операции и искусственного кровообращения со снижением ее активности к концу операции (на 24,1% по сравнению с предыдущим этапом, и на 35,0% от исходного уровня).

Динамика активности каталазы эритроцитов у больных исследуемой группы, напротив, демонстрировала статистически значимый ее рост во время искусственного кровообращения, так с началом ИК ее активность возросла на 83,0% по сравнению с исходным уровнем, к 60-мин ИК ее активность была выше исходной на 98,0%, к концу ИК – выше на 100,0%, к концу операции – выше на 39,2%.

Необходимо отметить наличие статистически значимой разницы по данному показателю между контрольной и исследуемой группой больных, начиная с этапа начала ИК до окончания операции.

Таким образом, нами было выявлено повышение активности антиоксидантного фермента – каталазы эритроцитов - во время искусственного кровообращения и в постперфузионном периоде при использовании оксида азота.

Динамика уровня малонового диальдегида в эритроцитах на этапах исследования представлена на рисунке 3.2.



★ - статистически значимы различия по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе операции

Рисунок 3.2 - Изменения уровня малонового диальдегида в эритроцитах у больных 2-х групп на этапах исследования

Динамика уровня малонового диальдегида в эритроцитах у пациентов контрольной группы демонстрировала статистически значимый его рост, начиная с момента начала искусственного кровообращения: так с началом ИК уровень МДА возрастал на 204% от исходного, к 60-мин ИК – на 396% от исходного, к концу ИК – на 401% от исходного, снижаясь лишь к концу операции, однако при этом его значение было выше на 147% исходного уровня. ее изменений во время операции и искусственного кровообращения со снижением ее активности к концу операции (на 24,1% по сравнению с предыдущим этапом, и на 35,0% от исходного уровня).

Динамика уровня малонового диальдегида эритроцитов у больных исследуемой группы, также демонстрировала статистически значимый его рост во время искусственного кровообращения: так с началом ИК уровень МДА возрастал на 90,0% по сравнению с исходным уровнем, к 60-мин ИК уровень МДА был выше

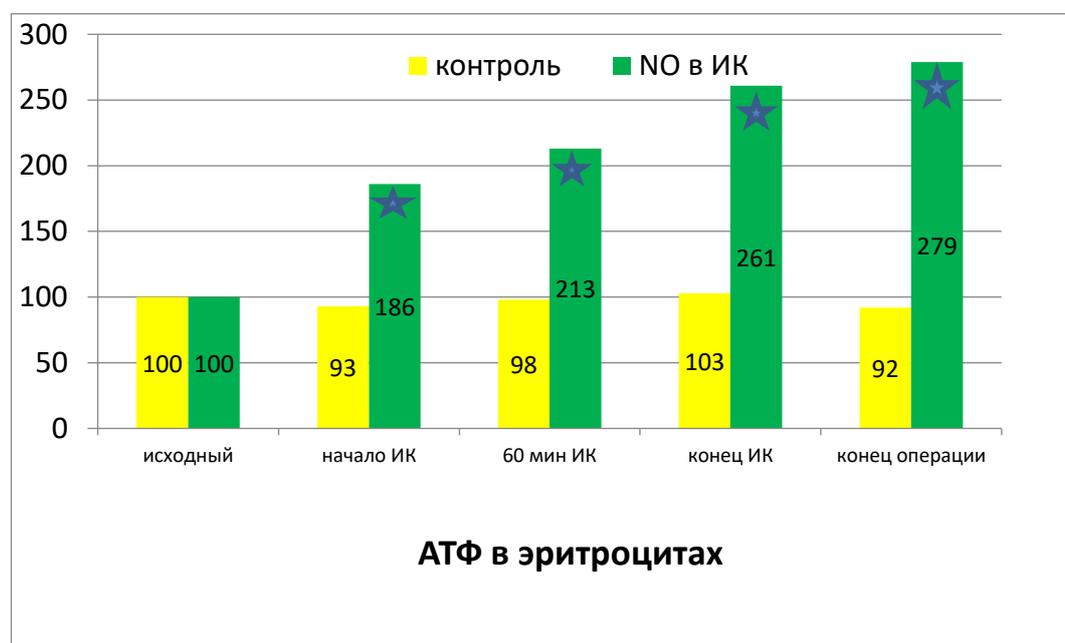
исходного на 62,0%, к концу ИК – выше на 48,0%, к концу операции – выше на 23,0%.

Необходимо отметить наличие статистически значимой разницы по данному показателю между контрольной и исследуемой группой больных, начиная с этапа начала ИК до окончания операции.

Таким образом, нами было выявлено повышение уровня конечного продукта ПОЛ в эритроцитах – малонового диальдегида - во время искусственного кровообращения и в постперфузионном периоде у пациентов всех исследуемых групп, однако уровень его повышения при использовании оксида азота был статистически значимо ниже.

3.1.3. Исследование состояния и энергетики эритроцитов во время операции

Динамика содержания АТФ в эритроцитах на этапах исследования представлена на рисунке 3.3.



★ - статистически значимы различия по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе операции

Рисунок 3.3 - Изменения содержания АТФ в эритроцитах у больных 2-х групп на этапах исследования

Изменение содержания АТФ в эритроцитах у пациентов контрольной группы демонстрировало отсутствие статистически значимых ее изменений во время операции и искусственного кровообращения.

Изменение содержания АТФ в эритроцитах у больных исследуемой группы, напротив, демонстрировало статистически значимый ее рост во время искусственного кровообращения: так с началом ИК содержание АТФ в эритроцитах возрастало на 86,0% по сравнению с исходным уровнем, к 60-мин ИК содержание АТФ в эритроцитах был выше исходного на 113,0%, к концу ИК – выше на 161,0%, к концу операции – выше на 39,2%.

Необходимо отметить наличие статистически значимой разницы по данному показателю между контрольной и исследуемой группой больных, начиная с этапа начала ИК до окончания операции.

Таким образом, нами было выявлено повышение содержания АТФ в эритроцитах во время искусственного кровообращения и в постперфузионном периоде при использовании оксида азота.

Динамика содержания 2,3 ДФГ в эритроцитах на этапах исследования представлена на рисунке 3.4.

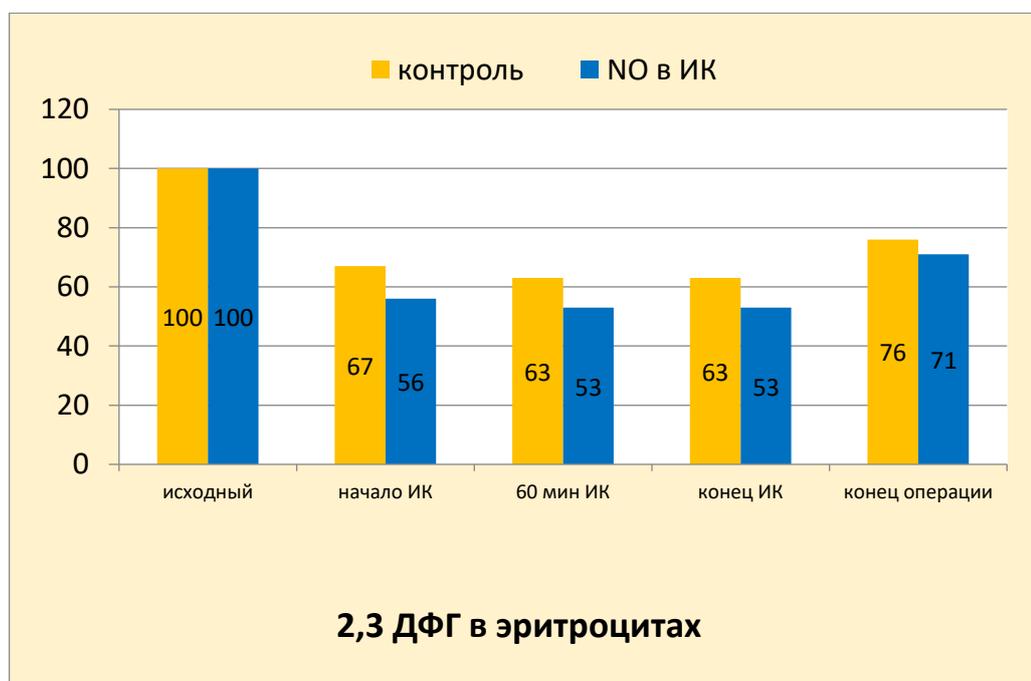


Рисунок 3.4 - Изменения содержания 2,3 ДФГ в эритроцитах у больных 2-х групп на этапах исследования

Изменение содержания 2,3 ДФГ в эритроцитах пациентов контрольной группы демонстрировало статистически значимое его снижение во время операции и искусственного кровообращения: так с началом ИК данный показатель снижался до 67,0% от исходного, к 60-мин ИК – до 63% от исходного уровня, к концу ИК – до 63,0% от исходного, возрастая лишь к концу операции, но не достигая исходного уровня (до 76,0% от исходного).

Изменение содержания 2,3 ДФГ в эритроцитах больных исследуемой группы, также демонстрировало статистически значимое его снижение во время операции и искусственного кровообращения: так с началом ИК данный показатель снижался до 56,0% от исходного, к 60-мин ИК – до 53% от исходного уровня, к концу ИК – до 53,0% от исходного, возрастая лишь к концу операции, но не достигая исходного уровня (до 71,0% от исходного).

Необходимо отметить отсутствие статистически значимой разницы по данному показателю между контрольной и исследуемой группой больных, начиная с этапа начала ИК до окончания операции.

Изменения электрофоретической подвижности эритроцитов на этапах исследования представлена на рисунке 3.5.

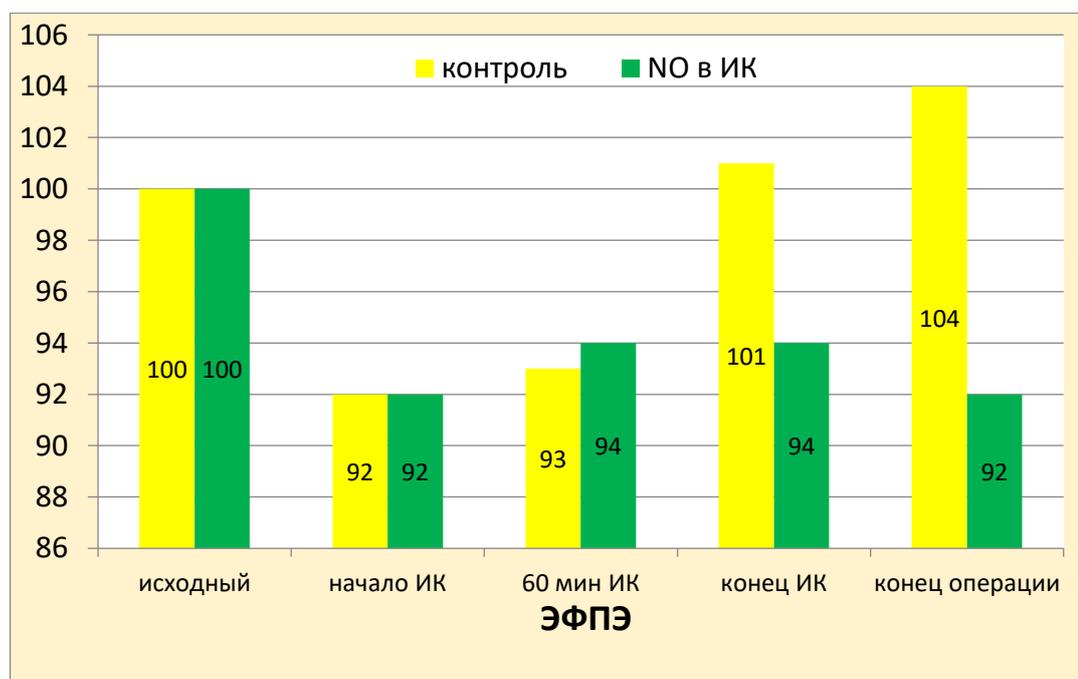


Рисунок 3.5 - Изменения электрофоретической подвижности эритроцитов у больных 2-х групп на этапах исследования

Исследование электрофоретической подвижности эритроцитов пациентов контрольной группы демонстрировало отсутствие статистически значимых ее изменений во время операции и искусственного кровообращения.

Исследование электрофоретической подвижности эритроцитов пациентов исследуемой группы демонстрировало отсутствие статистически значимых ее изменений во время операции и искусственного кровообращения.

Необходимо отметить отсутствие статистически значимой разницы по данному показателю между контрольной и исследуемой группой больных, начиная с этапа начала ИК до окончания операции.

Изменения агрегации эритроцитов на этапах исследования представлены на рисунке 3.6.

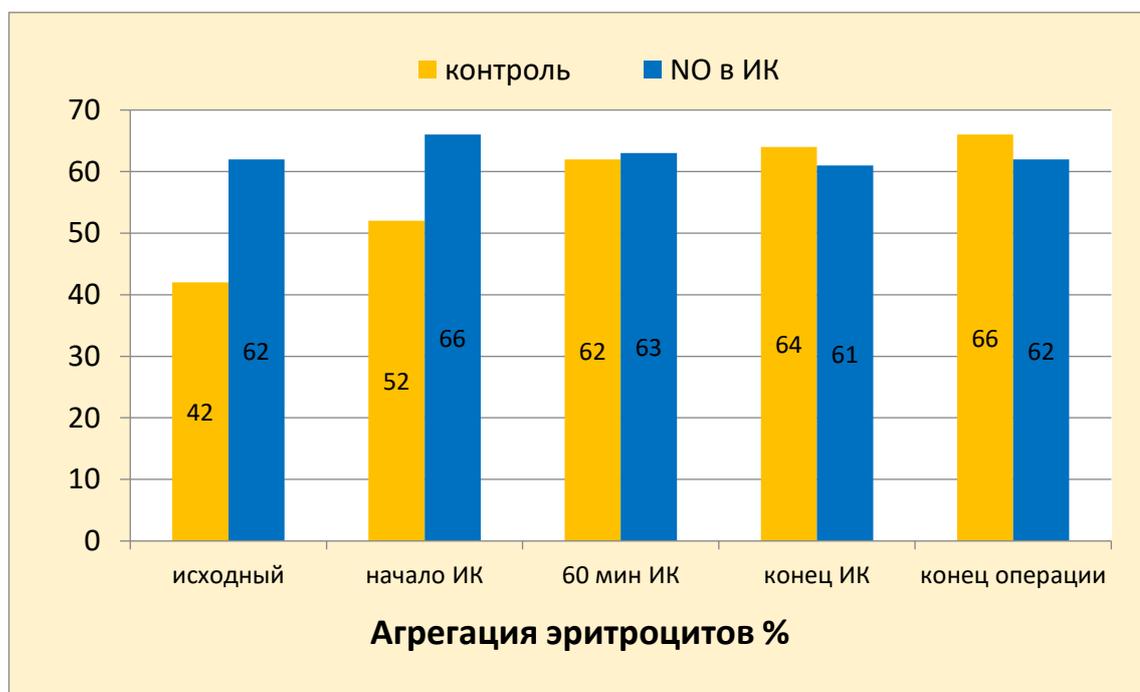


Рисунок 3.6 – Изменения агрегации эритроцитов у больных 2-х групп на этапах исследования

Исследование агрегации эритроцитов пациентов контрольной группы демонстрировало отсутствие статистически значимых ее изменений во время операции и искусственного кровообращения.

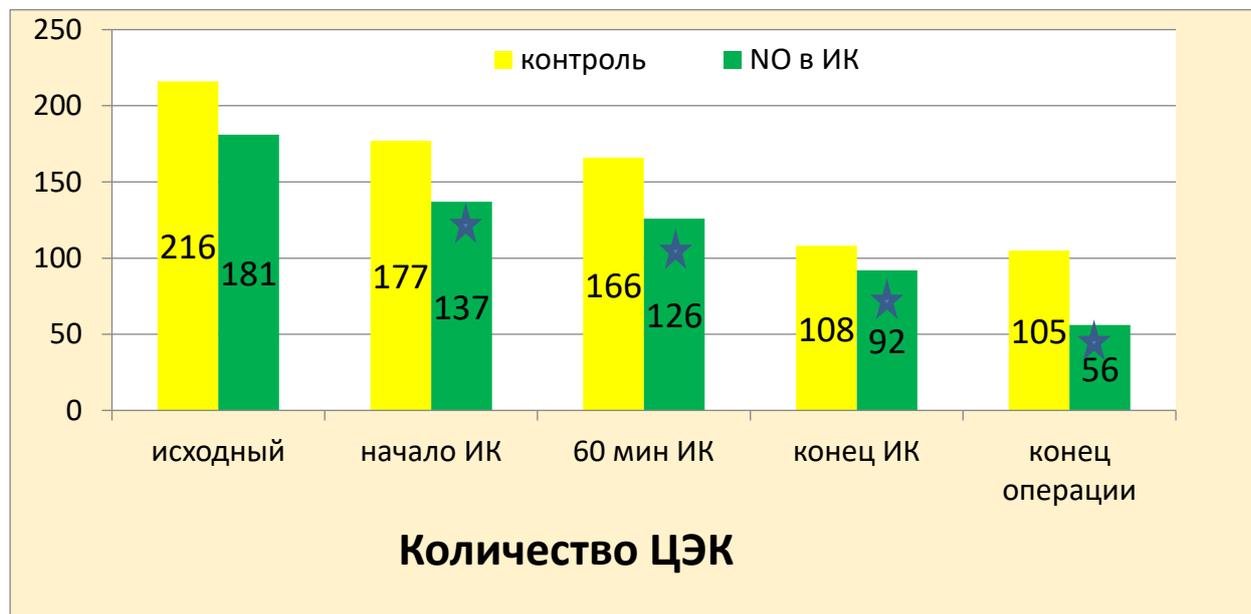
Исследование агрегации эритроцитов пациентов исследуемой группы демонстрировало отсутствие статистически значимых ее изменений во время операции и искусственного кровообращения.

Необходимо отметить отсутствие статистически значимой разницы по данному показателю между контрольной и исследуемой группой больных, начиная с этапа начала ИК до окончания операции.

Таким образом, при анализе исследованных показателей эритроцитов, нами было выявлено повышение содержания АТФ в эритроцитах во время искусственного кровообращения и в постперфузионном периоде при использовании оксида азота. Статистически значимых изменений среди других исследованных показателей (содержания 2,3 ДФГ в эритроцитах, электрофоретической подвижности эритроцитов, агрегации эритроцитов) выявлено не было.

3.1.4. Исследование количества циркулирующих эндотелиальных клеток во время операции

Изменения количества циркулирующих эндотелиальных клеток на этапах исследования представлена на рисунке 3.7.



★ - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе операции

Рисунок 3.7 - Изменения количества ЦЭК у больных 2-х групп на этапах исследования

Изменение количества ЦЭКу пациентов контрольной группы демонстрировало статистически значимое его снижение во время операции и искусственного кровообращения: так с началом ИК данный показатель снижался на 18,1% от исходного, к 60-мин ИК – на 23,1% от исходного уровня, к концу ИК – на 50,0% от исходного значения, к концу операции – на 51,4% от исходного уровня.

Изменение количества ЦЭКу больных исследуемой группы, также демонстрировало статистически значимое его снижение во время операции и искусственного кровообращения: так с началом ИК данный показатель снижался на 24,3% от исходного, к 60-мин ИК – на 30,4% от исходного значения, к концу ИК – на 49,2% от исходного, к концу операции – на 69,1% от исходного уровня.

Необходимо отметить наличие статистически значимой разницы по данному показателю между контрольной и исследуемой группой больных, начиная с этапа начала ИК до окончания операции.

Резюмируя результаты нашего исследования в данном разделе работы, нужно подчеркнуть основные полученные данные. Исследование содержания продуктов ПОЛ в плазме крови больных выявило статистически значимые более низкие уровни содержания как первичных и вторичных продуктов ПОЛ (ДК, ТК), так и конечных продуктов ПОЛ (ОШ) в исследуемой группе больных при применении оксида азота в интраоперационном периоде, что свидетельствует об ингибировании процессов липопероксидации в ходе искусственного кровообращения. Было выявлено повышение активности антиоксидантного фермента – каталазы эритроцитов - во время искусственного кровообращения и в постперфузионном периоде при применении оксида азота, повышение уровня конечного продукта ПОЛ в эритроцитах – малонового диальдегида - во время искусственного кровообращения и в постперфузионном периоде у пациентов всех исследуемых групп, однако уровень его повышения при использовании оксида азота был статистически значимо ниже. Было выявлено повышение содержания АТФ в эритроцитах во время искусственного кровообращения и в постперфузионном периоде при использовании оксида азота. Статистически значимых изменений среди других исследованных показателей (содержания 2,3

ДФГ в эритроцитах, электрофоретической подвижности эритроцитов, агрегации эритроцитов) выявлено не было.

3.2. Оценка эффективности применения оксида азота в послеоперационном периоде на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов

Для реализации поставленной задачи нами были проведены комплексные исследования у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп больных. **У первой группы (контроль)**, - использовали стандартный протокол анестезиологического обеспечения и искусственного кровообращения в ходе операции, стандартный протокол послеоперационного ведения больных; **у второй группы** проводили подачу газообразного оксида азота (40 ppm) в линию доставки газов в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения и стандартный протокол послеоперационного ведения пациентов; **у третьей группы** проводили подачу газообразного оксида азота (40 ppm) в линию доставки газов в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения и курс 3-х дневных ингаляции оксида азота в комплексе стандартного протокола послеоперационного ведения пациентов. Исследования всех биохимических показателей проводили на следующих этапах: 1 – исходный, после доставки пациента в операционную; 2 – по окончании операции и перевода в ОРИТ; 3- первые сутки после операции; 4 – вторые сутки после операции; 5 – третьи сутки после операции.

3.2.1. Исследование уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме после операции

Динамика содержания продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови больных представлена в таблице 3.2

Таблица 3.2 - Изменения диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа у больных 2-х групп на этапах исследования

Группа	Этап исследования				
	1	2	3	4	5
	Диеновые конъюгаты (отн. ед)				
1 группа (контроль)	0,26 ± 0,04	0,32 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,27 ± 0,01	0,26 ± 0,01
2 группа (НО ВИК)	0,28 ± 0,02	0,22 ± 0,01*	0,28 ± 0,02	0,27 ± 0,01	0,28 ± 0,01
3 группа (НО в ИК+ п/о)	0,28 ± 0,02	0,22 ± 0,01*	0,22 ± 0,01*	0,21± 0,02*	0,21± 0,02
	Триеновые конъюгаты (отн. ед)				
1 группа (контроль)	0,22 ± 0,02	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,26 ± 0,04	0,24 ± 0,01
2 группа (исследуемая)	0,22 ± 0,04	0,16 ± 0,02*	0,22 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,24 ± 0,01
3 группа (НО в ИК+ п/о)	0,22 ± 0,04	0,16 ± 0,02*	0,15 ± 0,01*	0,14 ± 0,02*	0,15 ± 0,03*
	Основания Шиффа (отн.ед)				
1 группа (контроль)	208,8 ± 10,9	408,9 ± 10,7	262,6 ± 10,9	232,1 ± 9,9	230,7 ± 10,5
2 группа (исследуемая)	204,0 ± 13,5	220,1 ±11,8*	232,6 ± 9,9	230,1 ± 9,5	232,7 ± 0,5
3 группа (НО в ИК+ п/о)	204,0 ± 13,5	220,1 ±11,8*	198,1 ±10,7*	196,4 ±11,7*	183,9 ±9,9*

* – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между группами на этапах исследования

У больных **контрольной группы** отмечено статистически значимое возрастание содержания диеновых конъюгатов (в 1,2 раза) и оснований Шиффа (в 2,0 раза) к этапу окончания операции по сравнению с исходными значениями; содержание оснований Шиффа не возвращалось к исходному дооперационному уровню даже к концу третьих суток после операции.

У пациентов **2-й группы** (подача NOво время ИК) к моменту окончания операции и перевода в ОРИТ содержание диеновых конъюгатов было статистически значимо ниже на 31,3%, триеновых конъюгатов – на 23,8%, оснований Шиффа – на 46,2% исходного уровня, и ниже, чем у пациентов контрольной группы. Однако, на первые сутки содержание диеновых, триеновых конъюгатов возвращалось к исходному (дооперационному) уровню, а содержание оснований Шиффа – превышало исходный уровень на 14,0%. В течение 2-х и третьих суток не отмечено статистически значимых изменений уровня диеновых и триеновых конъюгатов, а содержание оснований Шиффа превышало исходный уровень в среднем на 14,0%. На послеоперационном этапе не отмечено статистически значимых различий между показателями ПОЛ с пациентами контрольной группы.

У пациентов **3-й группы** (подача NOво время ИК+ 3 дня после операции) к моменту окончания операции и перевода в ОРИТ содержание диеновых конъюгатов было статистически значимо ниже на 31,3%, триеновых конъюгатов – на 23,8%, оснований Шиффа – на 46,2% исходного уровня, и ниже, чем у пациентов контрольной группы. На этом этапе не было отмечено статистически значимых различий со 2-й группой больных. В течение 3-х дней послеоперационного периода содержание диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа было статистически значимо ниже: на первые сутки – на 15,4%; 31,8%; 24,4% соответственно; на вторые сутки – на 22,2%; 46,1%; 37,5% соответственно; на третьи сутки – на 19,2%; 37,5%; 20,3% соответственно по сравнению с аналогичными показателями больных контрольной группы на данных этапах

исследования. Отмечена статистически значимая разница по данным показателям и с пациентами 2-й группы. Таким образом, исследование содержания продуктов ПОЛ выявило статистически значимые более низкие уровни содержания как первичных и вторичных продуктов ПОЛ (ДК, ТК), так и конечных продуктов ПОЛ (ОШ) в 3-й группе больных при применении оксида азота в интра- и послеоперационном периоде.

3.2.2. Исследование активности каталазы и уровня малонового диальдегида после операции

Динамика уровня активности каталазы эритроцитов на этапах исследования представлена на рисунке 3.8

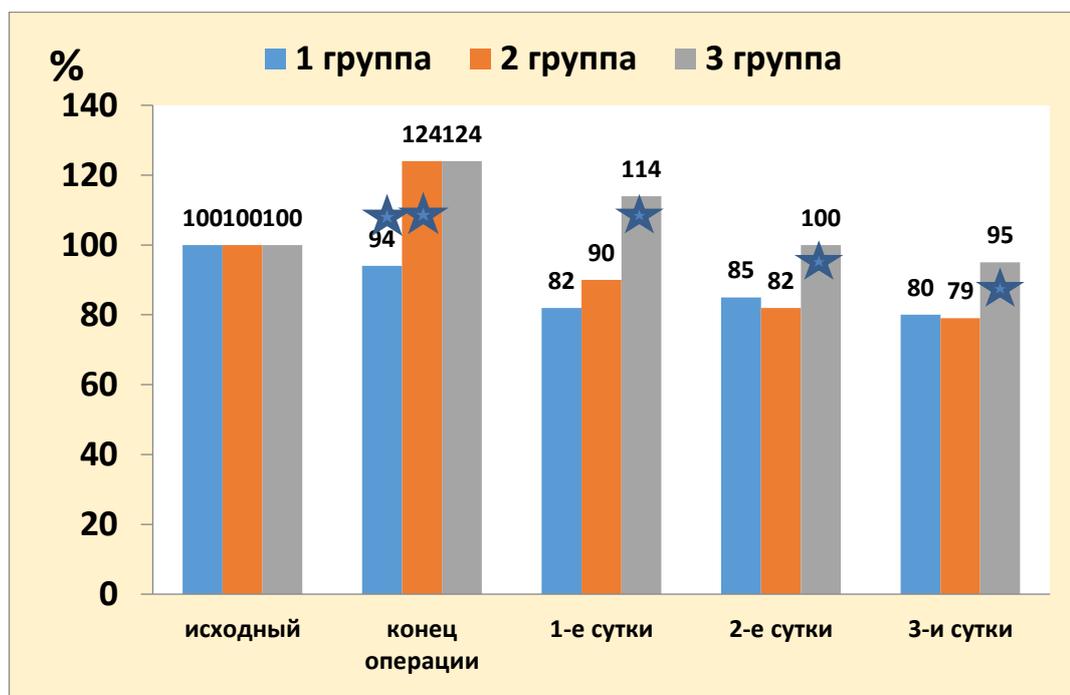


Рисунок 3.8 - Изменения уровня активности каталазы эритроцитов у больных на этапах исследования

★ - статистически значимы различия по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе операции

Динамика активности каталазы эритроцитов у пациентов **контрольной группы** демонстрировала статистически значимое ее снижение к концу операции

(на 24,1% по сравнению с предыдущим этапом) и дальнейшим ее снижением в течение трех последующих послеоперационных суток (на 17,2% - на 1-е сутки, на 14,5% - на 2-е сутки, на 19,9% - на 3-и сутки по сравнению с исходными данными).

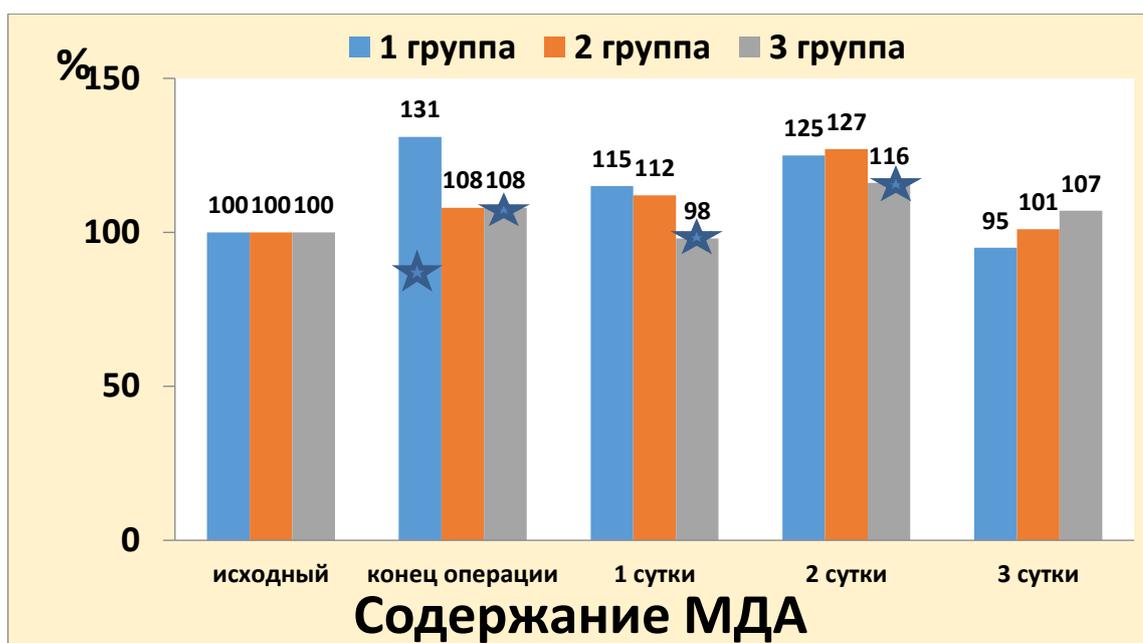
Динамика активности каталазы у пациентов **2-й группы** демонстрировала статистически значимый ее более высокий уровень к концу операции (на 23,7%), с падением ее активности на этапах послеоперационного периода (до 90% от исходного в первые сутки, до 82% от исходного во вторые сутки, и до 79% от исходного – в третьи сутки).

Динамика активности каталазы эритроцитов у больных **3-й группы** напротив, демонстрировала статистически значимый ее рост к концу операции – выше на 23,7%. Ее значения возвращались к исходным (дооперационным) лишь на 2-е сутки после операции, к третьим суткам значения данного показателя не отличались от исходных.

Необходимо отметить наличие статистически значимой разницы по данному показателю между 1-й, 2-й группами больных и пациентами 3-й группы на всех этапах послеоперационного периода (начиная с 1-х суток).

Таким образом, нами было выявлено повышение активности антиокислительного агента – каталазы эритроцитов - в послеоперационном периоде при условии использовании оксида азота в течение трех суток.

Динамика содержания малонового диальдегида в эритроцитах на этапах исследования представлена на рисунке 3.9.



★ - статистически значимы различия по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе операции

Рисунок 3.9 - Изменения содержания малонового диальдегида в эритроцитах у больных на этапах исследования

Динамика уровня малонового диальдегида в эритроцитах у пациентов **1-й группы** демонстрировала статистически значимый его рост, так к концу операции его значение было выше на 147% исходного уровня. Снижение его уровня до исходных значений зарегистрировано лишь на третьи сутки послеоперационного периода.

Динамика уровня малонового диальдегида эритроцитов у больных **2-й группы** характеризовалась отсутствием статистически значимых его изменений по сравнению с исходным до момента конца операции и перевода в ОРИТ. В течение последующих двух суток отмечено его возрастание (до 112-127% от исходного, с возвращением к исходным значениям лишь на третьи сутки после операции).

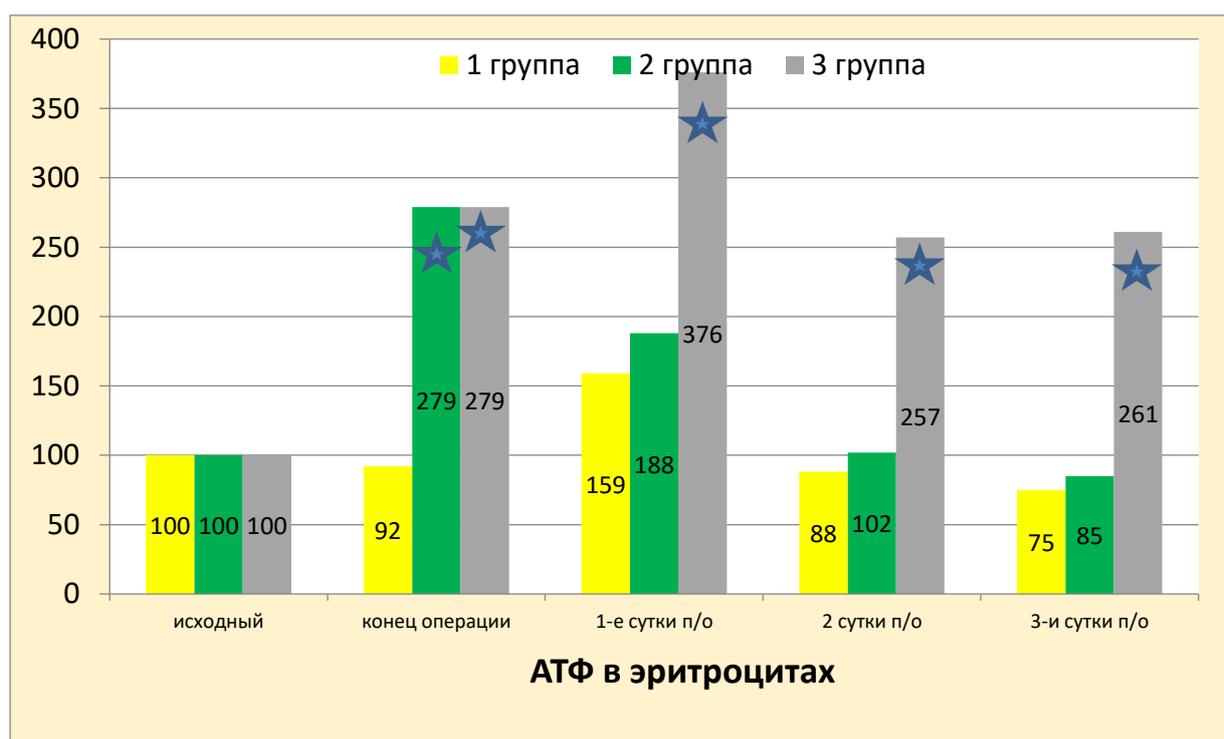
Динамика уровня малонового диальдегида эритроцитов у больных **3-й группы**, также демонстрировала отсутствие статистически значимых его изменений по сравнению с исходным до момента конца операции и перевода в ОРИТ. В течение 3-х дней послеоперационного периода не отмечено статистически значимых изменений данного показателя по сравнению с исходными значениями.

Необходимо отметить наличие статистически значимой разницы по данному показателю между 1-й, 2-й и 3-й группами больных, в течение 1-х и 2-х суток после окончания операции.

Таким образом, нами было выявлено повышение уровня конечного продукта ПОЛ в эритроцитах – малонового диальдегида - в послеоперационном периоде у пациентов первой и второй групп, при этом его уровень при применении ингаляций оксида азота в послеоперационном периоде был статистически значимо ниже.

3.2.3. Исследование состояния и энергетики эритроцитов после операции

Динамика содержания АТФ в эритроцитах на этапах исследования представлена на рисунке 3.10.



★ - статистически значимы различия по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе операции

Рисунок 3.10 - Изменения содержания АТФ в эритроцитах у больных на этапах исследования

Изменение содержания АТФ в эритроцитах у пациентов **1-й группы** демонстрировало отсутствие статистически значимых ее изменений как в конце операции, так и на этапах исследования в послеоперационном периоде.

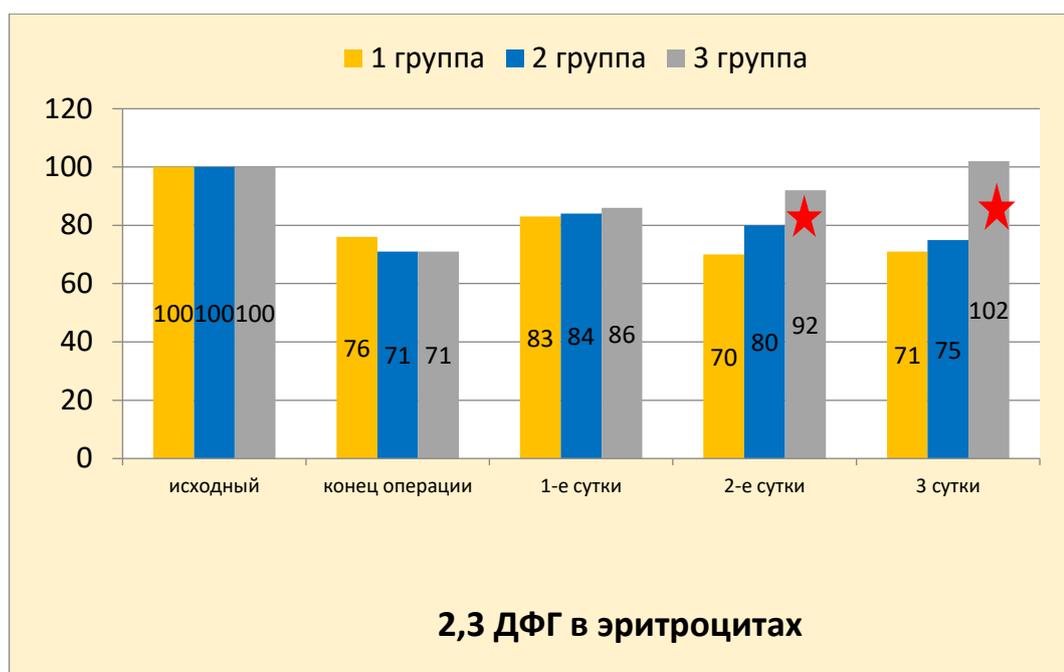
Изменение содержания АТФ в эритроцитах у **2-й группы** больных, напротив, демонстрировало статистически значимый ее рост к концу операции – выше на 179,2%, затем статистически значимое снижение ее уровня – к первым суткам после операции до 188,2% от исходного, ко вторым суткам – до 102% от исходного, и к третьим суткам – до 85% от исходного уровня. Необходимо отметить, что на этапах послеоперационного периода мы не отметили наличия статистически значимой разницы по данному показателю между 1-й и 2-й группами больных.

Изменение содержания АТФ в эритроцитах у **3-й группы** больных демонстрировало статистически значимый ее рост к концу операции – выше на 179,2%, к первым суткам после операции – выше исходного на 276%, ко вторым суткам после операции – выше исходного на 157%, к третьим суткам после операции – выше исходного на 161%. Необходимо отметить, что на этапах послеоперационного периода (начиная с первых суток) мы отметили наличие статистически значимой разницы по данному показателю между 1-й, 2-й и третьей группами больных.

Таким образом, нами было выявлено повышение содержания АТФ в эритроцитах на этапах послеоперационного периода при проведении ингаляций оксида азота в течение трех суток.

Динамика содержания 2,3 ДФГ в эритроцитах на этапах исследования представлена на рисунке 3.11.

Изменение содержания 2,3 ДФГ в эритроцитах у пациентов **1-й группы** демонстрировало статистически значимое его снижение к концу операции, составляя лишь 76,0% от исходного. Динамика данного показателя в послеоперационном периоде также характеризовалась его сниженными уровнями на протяжении всех трех суток: 83%, 70% и 71% от исходного уровня соответственно.



★ - статистически значимы различия по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе операции

Рисунок 3.11 - Изменения содержания АТФ в эритроцитах у больных на этапах исследования

Изменение содержания 2,3 ДФГ в эритроцитах у **2-й группы** больных, также демонстрировало статистически значимое его снижение: к концу операции данный показатель составлял лишь 71,0% от исходного уровня. Динамика данного показателя в послеоперационном периоде также характеризовалась его сниженными уровнями на протяжении всех трех суток: 84%, 80% и 75% от исходного уровня соответственно.

Изменение содержания 2,3 ДФГ в эритроцитах у **3-й группы** больных, также демонстрировало статистически значимое его снижение: к концу операции данный показатель составлял лишь 71,0% от исходного уровня. Динамика данного показателя в послеоперационном периоде характеризовалась возрастанием его уровня на протяжении всех трех суток: 86%, 92% и 102% от исходного уровня соответственно. Таким образом, к третьим послеоперационным суткам 2,3 ДФГ в эритроцитах достигал дооперационного уровня.

Необходимо отметить наличие статистически значимой разницы по данному показателю между 1-й, 2-й и 3-й группами больных, начиная со 2-х послеоперационных суток.

Таким образом, были выявлены более высокие уровни 2,3 ДФГ на вторые и третьи сутки после операции при проведении 3-х дневного курса ингаляционной терапии NO.

Динамика значения ЭФПЭ (электрофоретической подвижности эритроцитов) на этапах исследования показана в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Изменения значения электрофоретической подвижности эритроцитов у больных на этапах исследования

Группа	Электрофоретическая подвижность эритроцитов (мкм*см/В*с)				
	1	2	3	4	5
1 группа	1,33± 0,02	1,42±0,02	1,38± 0,03	1,54± 0,02	1,57± 0,03
2 группа	1,35± 0,02	1,48± 0,01*	1,35± 0,01	1,51± 0,02	1,55± 0,03
3 группа	1,35± 0,02	1,48± 0,01*	1,41± 0,01*	1,58± 0,01*	1,67± 0,02*

*- статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между группами на этапах исследования

Анализ данных динамики ЭФПЭ не выявил статистически значимых различий по сравнению с исходным значением у **1-й группы** больных на этапах операции и в течение 3-х суток после операции, статистически значимое возрастание показателя отмечено лишь на вторые (на 15,8%) и на третьи (на 18,0%) сутки после операции.

Анализ данных динамики ЭФПЭ не выявил статистически значимых различий по сравнению с исходным значением у **2-й группы** больных в течение 3-х суток после операции, статистически значимое возрастание показателя отмечено лишь на вторые (на 11,9%) и на третьи (на 14,8%) сутки после операции.

У пациентов **3-й группы** статистически значимые более высокие уровни ЭФПЭ отмечены на протяжении всех трех послеоперационных суток, достигая максимума на 3-и сутки (на 23,7% выше исходного) после операции.

Необходимо отметить, что имелась статистически значимая разница по данному показателю между 1-й, 2-й и 3-й группой больных, начиная с момента окончания операции и на протяжении всех трех суток после операции.

Таким образом, нами было выявлено повышение ЭФПЭ в послеоперационном периоде при применении 3-х дневного курса ингаляций оксида азота.

Динамика значения агрегации эритроцитов на этапах исследования показана в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Изменения агрегации эритроцитов у больных на этапах исследования

Группа	Агрегация эритроцитов (%)				
	1	2	3	4	5
1 группа	65,6 ± 2,6	79,0 ± 2,2	77,6 ± 2,7	74,0 ± 1,7	72,8 ± 1,6
2 группа	71,6 ± 3,7	61,6 ± 1,1*	74,6 ± 2,1	73,7 ± 1,7	73,0 ± 1,5
3 группа	71,6 ± 3,7	61,6 ± 1,1*	63,6 ± 2,1*	59,2 ± 1,9*	56,5 ± 4,5*

*- статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между группами на этапах исследования

При анализе результатов изменения агрегации эритроцитов у больных **1-й группы** отмечен статистически значимый рост данного показателя, который к моменту окончания операции был на 20,4% выше исходного. Агрегация эритроцитов сохранялась статистически значимо выше исходной на протяжении

всего послеоперационного периода: на 1-е сутки – на 18,3%, на 2-е сутки – на 12,8%, на 3-и сутки – на 11,0%.

При анализе результатов изменения агрегации эритроцитов у больных **2-й группы** отмечено снижение данного показателя, который к моменту окончания операции был на 14,0% ниже исходного. Однако, в течение всего послеоперационного периода агрегация эритроцитов сохранялась выше исходной: на 1-е сутки – на 4,2%, на 2-е сутки – на 2,9%, на 3-и сутки – на 2,0%.

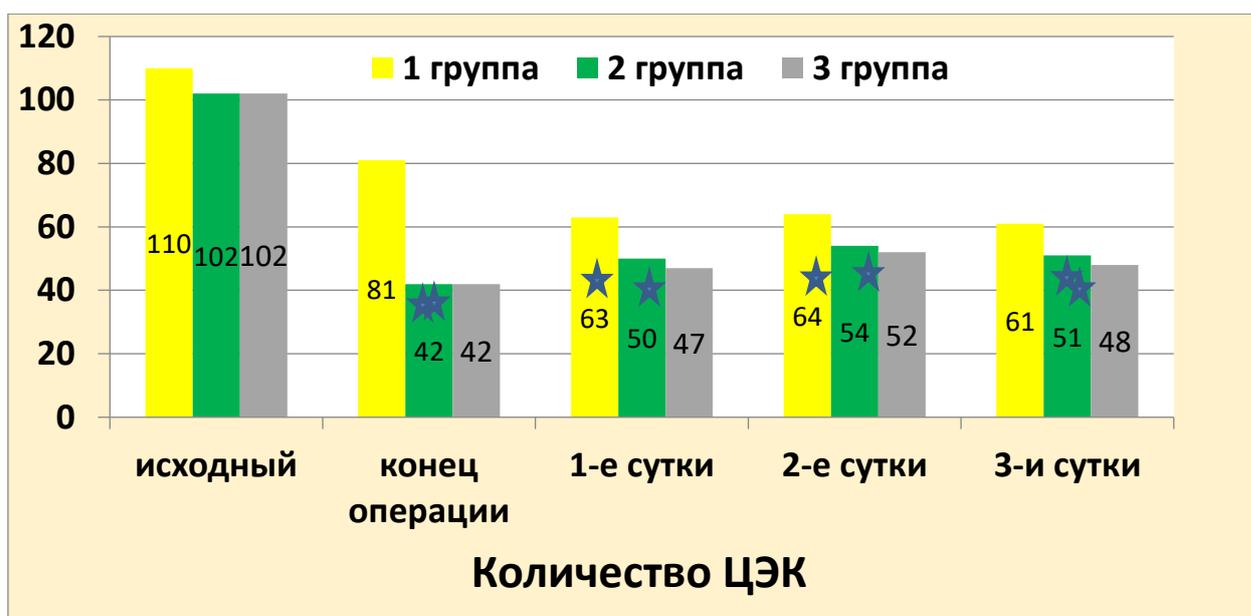
У больных **3-й группы** отмечено снижение данного показателя, который к моменту окончания операции был на 14,0% ниже исходного. На протяжении всего послеоперационного периода продолжалось снижение данного показателя, достигающего своего минимального значения на третьи сутки после операции (ниже исходного на 21,1%).

Необходимо отметить, что имелась статистически значимая разница по данному показателю между 1-й, 2-й и 3-й группами больных, начиная с первых и до третьих суток после операции.

Таким образом, нами было выявлено снижение агрегации эритроцитов в послеоперационном периоде при применении 3-х дневного курса ингаляций оксида азота.

3.2.4. Исследование количества циркулирующих эндотелиальных клеток после операции

Изменения количества циркулирующих эндотелиальных клеток на этапах исследования представлена на рисунке 3.12.



★ - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе операции

Рисунок 3.12 - Изменения количества ЦЭК у больных на этапах исследования

Изменение количества ЦЭКу пациентов **1-й группы** демонстрировало статистически значимое его снижение: так к концу операции отмечено уменьшение на 26,4% от исходного уровня; на первые сутки после операции – на 42,7% от исходного; на вторые сутки после операции – на 41,8% от исходного; на третьи сутки – на 44,5% от исходного.

Изменение количества ЦЭКу пациентов **2-й группы** также демонстрировало статистически значимое его снижение: так к концу операции отмечено уменьшение на 58,8% от исходного уровня; на первые сутки после операции – на 51,0% от исходного; на вторые сутки после операции – на 47,1% от исходного; на третьи сутки – на 50,0% от исходного.

Изменение количества ЦЭКу больных **3-й группы**, также демонстрировало статистически значимое его снижение: так к концу операции он снижался на 58,8% от исходного уровня; на первые сутки после операции – на 53,9% от исходного; на вторые сутки после операции – на 49,0% от исходного; на третьи сутки – на 52,9% от исходного.

Необходимо отметить наличие статистически значимой разницы по данному показателю между пациентами 1-й группы и больными 2-й и 3-й группы, на всех исследованных этапах послеоперационного периода.

Таким образом, нами было выявлено снижение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в послеоперационном периоде при введении оксида азота в контур ИК и применении 3-х дневного курса ингаляций оксида азота.

Резюмируя результаты нашего исследования в данном разделе работы, нужно подчеркнуть основные полученные данные. Исследование содержания продуктов ПОЛ в плазме крови больных выявило статистически значимые более низкие уровни содержания как первичных и вторичных продуктов ПОЛ (ДК, ТК), так и конечных продуктов ПОЛ (ОШ) в 3-й группе больных при применении оксида азота после операции, что свидетельствует об ингибировании процессов липопероксидации не только в ходе искусственного кровообращения, но и в послеоперационном периоде. Было выявлено повышение активности антиоксидантного фермента – каталазы эритроцитов – в послеоперационном периоде при применении оксида азота, статистически значимое более выраженное снижение уровня конечного продукта ПОЛ в эритроцитах – малонового диальдегида у пациентов 3-й группы. Было выявлено повышение содержания АТФ в эритроцитах на всех этапах послеоперационного периода, более высокие уровни 2,3 ДФГ (на 2-е и 3-и сутки), повышение электрофоретической подвижности эритроцитов, и снижение их агрегации при применении 3-х дневного курса ингаляций оксида азота. Выявлено снижение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в послеоперационном периоде при введении оксида азота в контур ИК и применении 3-х дневного курса ингаляций оксида азота.

3.3. Клинические исходы операций

Характеристики послеоперационного периода представлены в таблице 3.5.

Не было выявлено статистически значимых различий между группами по продолжительности ИВЛ и срокам пребывания в стационаре. Отмечена статистически значимая более короткая продолжительность пребывания в ОРИТ, а также частота развития ОССН, ОДН и СПОН у пациентов 2-й и 3-й группы по сравнению с контролем. Необходимо отметить, что случаев

Таблица 3.5 – Течение послеоперационного периода

Характеристики	1 группа (n=53)	2 группа (n=43)	3 группа (n=53)
Продолжительность ИВЛ (ч)	10,0±1,7	8,1±1,6	7,2±1,8
ОССН (n/%)	5 (9,4%)	0 (0%)	0 (0%)*
ОДН (n/%)	3 (5,7%)	0(0%)	0 (0%)*
СПОН (n/%)	3 (5,7%)	0(0%)	0 (0%)*
Продолжительность пребывания в ОРИТ (ч)	48,0±2,2	31,3±1,5*	27,3±1,2*
Сроки пребывания в стационаре (дней)	11,7±2,0	11,0±2,0	11,5±2,5

*- статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между группами

развития острого послеоперационного инфаркта миокарда, также, как и острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов исследуемых групп зарегистрировано не было.

3.4. Обсуждение полученных результатов

Начиная обсуждение полученных нами результатов, стоит отметить, что влияние, оказываемое оксидом азота показатели ПОЛ, состояние эритроцитов и эндотелиальной дисфункции в ходе операций на сердце с использованием методики искусственного кровообращения ранее не исследовалось, в связи с чем наша работа носит пионерский характер. Наши исследования в данном направлении были опубликованы в ряде отечественных и зарубежных изданий (Дерюгина А.В. и соавт., 2024; Пичугин В.В. и соавт., 2025; VladimirPichuginetal., 2025).

Нами было исследовано состояние процессов липопероксидации при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения. Ранее было показано, что образование свободных радикалов кислорода и последующее перекисное окисление липидов происходит во время искусственного кровообращения и ишемически-реперфузионного повреждения миокарда (ValenG.etal., 1994). Кроме этого, исследованиями было показано, что уровень продуктов ПОЛ (МДА) не достигает пика в конце операции, а продолжает расти в течение нескольких часов после операции. Таким образом, у группы пациентов, оперированных в условиях ИК, окислительный стресс с последующим перекисным окислением липидов сохраняется и в раннем послеоперационном периоде (Djordjevic A.etal., 2020). Наши результаты показывают, что в контрольной группе пациентов отмечено статистически значимое возрастание конечных продуктов ПОЛ - оснований Шиффа - в 2,0 раза к этапу окончания операции по сравнению с исходными значениями. Кроме этого, их содержание не возвращалось к исходному дооперационному уровню даже к концу третьих суток после операции. Следовательно, наши данные полностью подтверждают ранее полученные результаты (Djordjevic A.etal., 2020), что создает теоретическое обоснование необходимости продолжения терапии и в послеоперационном периоде.

В настоящее время оценке влияние экзогенного NO на процессы ПОЛ в ходе операций с ИК в клинических условиях посвящены единичные исследования. Так ранее было показано, что оксид азота обладает антиоксидантным действием, проявляющимся в ингибировании оксидативных реакций, увеличении активности антиоксидантных ферментов и экспрессии кодирующих их генов. Оксид азота может замедлять перекисное окисление липидов, действуя как сквенджер кислородных радикалов. Поэтому взаимодействие между супероксид-анионом и оксидом азота может быть биологически важным путем детоксикации потенциально опасных активных форм кислорода (Соловьева А.Г. и соавт., 2016). Полученные нами данные демонстрируют статистически значимые более низкие уровни как промежуточных (диеновых, триеновых конъюгатов), так и конечных продуктов ПОЛ (оснований Шиффа), начиная с этапа окончания операции и на протяжении трех последующих суток после операции у пациентов исследуемой группы.

Таким образом, полученные результаты согласуются с ранее приводимыми данными (Пичугин В.В. и соавт., 2023). Существенным отличием нашей работы является исследование влияния применения оксида азота в послеоперационном периоде, данные о котором приводятся впервые.

Работ, посвященных влиянию NO на состояние эритроцитов и эндотелия при искусственном кровообращении, в клинике ранее не проводилось, что подчеркивает пилотный характер нашего исследования. Исследование состояния антиокислительной системы было проведено путем изучения активности каталазы эритроцитов. Известно, что каталаза является ферментом, катализирующим реакцию разложения пероксида водорода до молекулярного кислорода и воды, и является мощным антиокислительным агентом. В наших исследованиях мы выявили резкое снижение активности каталазы к концу операции и дальнейшим ее снижением в течение трех последующих послеоперационных суток по сравнению с исходными данными. Данные изменения свидетельствуют о значимом угнетении

антиокислительной системы эритроцитов. Напротив, нами было выявлено повышение активности каталазы эритроцитов - во время искусственного кровообращения и в послеоперационном периоде при использовании оксида азота. Исследования активности каталазы в ходе операции с искусственным кровообращением и в ближайшем послеоперационном периоде выполнены нами впервые.

Активность ПОЛ – один из важных факторов, влияющих на внутрисосудистые условия кровотока (Морозов Ю.А. и соавт., 2007). Предыдущими исследованиями было установлено, что активация в эритроцитах свободно-радикальных процессов уменьшает текучесть и деформируемость эритроцитарных мембран, изменяя агрегационную способность этих клеток (Watanabe H. et al., 1990). Окисленные липиды низкой плотности, появляющиеся при интенсификации ПОЛ, считаются одним из основных факторов, инициирующих нарушение реологических свойств крови (Constantinescu A. et al., 1993). В связи с вышеизложенным, нами было проведено исследование таких показателей, как агрегация и электрофоретическая подвижность эритроцитов. При анализе результатов изменения агрегации эритроцитов у больных контрольной группы отмечен статистически значимый рост данного показателя, начиная с 60-мин ИК, достигающего максимального значения к моменту окончания операции и сохраняющейся статистически значимо выше исходной на протяжении всего послеоперационного периода. При применении оксида азота напротив, не было выявлено статистически значимых изменений уровня агрегации эритроцитов по сравнению с исходным этапом до 60 мин ИК. В дальнейшем зарегистрировано снижение данного показателя, достигающего своего минимального значения на третьи сутки после операции. Подобные результаты, отражающие изменения агрегации эритроцитов при операциях с ИК, были опубликованы совсем недавно (Пичугин В.В. и соавт., 2023).

Между агрегацией и электрофоретической подвижностью эритроцитов существует взаимосвязь, поскольку агрегации препятствует электростатическое отталкивание между эритроцитами (Folgering J. H., 2008). ЭФПЭ отражает

суммарный поверхностный заряд, величина которого связана в большей степени с силловыми кислотами, определяющими отрицательный заряд поверхности эритроцитов. Кроме того, ЭФПЭ является одной из показательных характеристик функционального состояния эритроцитов и всего организма, и показывает изменения, связанные со стресс-реакцией и нарушениями функций организма разного генеза (Дерюгина А.В. и соавт., 2017). Ее снижение наблюдается в начальную фазу стресса и при обострении патологического процесса, тогда как увеличение ЭФПЭ свидетельствует о повышении резистентности организма (Дерюгина А.В. и соавт., 2017). Следовательно, на фоне использования оксида азота выраженное повышение ЭФПЭ отражает уменьшение стрессовой реакции кардиохирургических больных, которое, вероятно, опосредованно купированием окислительных процессов.

Окисление вызывает гемолиз эритроцитов (Duranton C. et al., 2002) и высвобождение содержимого эритроцитов в кровоток, в том числе гемоглобина, что может привести к повреждению почек (Alsughayyir J. et al., 2022). Кроме того, накопленный гемоглобин быстро вступает в реакцию с оксидом азота, тем самым, снижая его доступность в кровотоке. Уменьшение уровня NO приводит к сужению сосудов, усилению экспрессии молекул адгезии и активации эндотелия (Kim-Shapiro D.V. et al., 2014).

Молекулы адгезии, провоспалительный лиганд рецепторов врожденного иммунитета, активируя высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, запускают воспалительный процесс (Ren G. et al., 2011). Кроме того, окислительные процессы вызывают развитие эритроцитоза. Адгезия эритроцитов, подвергшихся эритроцитозу, к клеткам эндотелия сосудов, приводит к нарушению микроциркуляции и к сердечно-сосудистым осложнениям из-за нарушения микроциркуляции (Pretorius E. 2018).

Таким образом, в группе больных при использовании NO наблюдалось снижение агрегации эритроцитов, что определялось повышением их поверхностного заряда. Кроме того, увеличение ЭФПЭ свидетельствует об ограничении стрессовой реакции при использовании NO. В свою очередь,

снижение агрегационных показателей эритроцитов приводит к улучшению микроциркуляции крови в группе с NO.

Клинические исходы операций в группе больных с интра- и послеоперационным применением оксида азота характеризовались статистически значимой более короткой продолжительностью пребывания в ОРИТ, а также значимо более низкой частотой развития серьезных послеоперационных осложнений (ОССН, ОДН и СПОН). Данный вывод подтверждает эффективность применения оксида азота не только во время оперативного вмешательства, но и в раннем послеоперационном периоде.

3.5. Заключение

Подводя итог проведенным исследованиям, хотелось бы подчеркнуть следующее. Проведение искусственного кровообращения в ходе операции на сердце вызывает выраженный окислительный стресс, который проявляется не только в плазме крови больных, но и в эритроцитах. Стимулированные искусственным кровообращением процессы липопероксидации не прекращаются с окончанием перфузии, а имеют хвост продолжительностью до трех суток после операции. Применение оксида азота в ходе искусственного кровообращения достаточно эффективно предупреждало активизацию процессов ПОЛ, стимулируя при этом антиокислительные механизмы в эритроцитах. Однако, данный эффект был нами отмечен только в ходе процедуры искусственного кровообращения, продолжительность которого сохранялась до конца оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде эффективность данного воздействия резко снижалась, что позволило нам предложить продолжение ингаляций оксида азота на протяжении трех дней послеоперационного периода. Наша гипотеза была подтверждена эффективным предупреждением активации процессов ПОЛ и стимуляцией антиокислительных процессов при проведении курса послеоперационных ингаляций.

Необходимо отметить и положительное воздействие оксида азота на эритроциты больных: зарегистрирован более высокий уровень АТФ, 2,3 ДФГ, повышение электрофоретической подвижности эритроцитов, снижение их агрегационной способности. Данные эффекты были отмечены не только в ходе проведения искусственного кровообращения, но и в послеоперационном периоде при условии продолжения ингаляционной терапии NO. Полученные данные свидетельствуют о защитном эффекте оксида азота на эритроциты пациентов в ходе агрессивной процедуры, что позволяет сохранить их морфологическую целостность и функциональную активность.

Исследование состояния эндотелия было ограничено только определением количества циркулирующих эндотелиальных клеток в крови, что безусловно

снижает ценность комплексной оценки эндотелиальной системы. Тем не менее, с началом искусственного кровообращения мы отметили снижение количества ЦЭК во всех группах больных, что, по нашему мнению, связано с проведением гемодилюции в ходе перфузии. Несмотря на то, что степень гемодилюции была во всех случаях одинаковой ($30,0 \pm 1,5\%$), нами было зарегистрированы статистически значимые более низкие уровни ЦЭК в группах больных с применением оксида азота, что косвенно может свидетельствовать о протективном воздействии препарата на эндотелий сосудов входе искусственного кровообращения.

Безусловно, необходимо продолжение расширенных клинических исследований для подтверждения эффективности предлагаемых методик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиохирургические операции с искусственным кровообращением являются одной из наиболее распространенных причин СВО, а частота его развития достигает 22,0-27,5% (Squicciarro E. et al., 2019). В настоящее время СВО рассматривают как причину дисфункции и повреждения органов, тканей, сосудистого русла и систем регуляции (Понасенко А.В. и соавт., 2017; Litmathe J. et al., 2011). Активация нейтрофилов и моноцитов, имеющая важную роль в формировании СВО, приводит к высвобождению активных кислородных радикалов, пероксида водорода, цитотоксических ферментов: эластазы, миелопероксидазы и др., что осложняет течение как интраоперационного, так и раннего послеоперационного периода (Кричевский Л.А. и соавт., 2021). Именно эти повреждающие факторы, возникающие во время ИК, оказывают решающее влияние на течение всего послеоперационного периода у рассматриваемой категории больных.

Данные последних лет указывают, что ингаляции (или донация в кровь) NO оказывает внелегочные эффекты за счет нитритов и нитратов, а также соединений, образующихся в процессе ингаляции и транспортирующихся по организму в связи с белками в крови тиоловых групп.

К сожалению, клинических исследований, посвященных применению газообразного оксида азота в пери- и послеоперационном периоде крайне мало, а большинство из них посвящено подаче газообразного оксида азота в линию газов аппарата искусственного кровообращения и не рассматривают варианты продления терапии оксидом азота в послеоперационном периоде. Оценка клинической эффективности применения препарата приводится лишь в отношении сердца, легких, почек и желудочно-кишечного тракта, не затрагивая влияния оксида азота на общие повреждающие процессы (окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушения функции эритроцитов), которые возникают в ходе воздействия аппарата искусственного кровообращения на организм пациента, кроме того, не разработаны действенные методы профилактики нарушений, возникающих при применении данной методики ИК.

Актуальность поиска новых методов повышения эффективности коррекции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и проблем с эритроцитами после операций на сердце, особенно с использованием оксида азота во время искусственного кровообращения и в послеоперационном периоде, трудно переоценить. Эта задача требует разработки практических технологий и их последующего внедрения в клиническую практику.

Ранее проведенные физиологические исследования и экспериментальные данные, подтвердившие участие оксида азота в защите органов и тканей от ишемично-реперфузионных повреждений во время искусственного кровообращения, стали основанием для его клинического применения как в интра-, так и в послеоперационном периодах.

В ходе проведенного клинического исследования мы проанализировали эффективность коррекции оксидативного стресса, проблем с эндотелием и изменений состояния эритроцитов у пациентов, перенесших операции на сердце с использованием искусственного кровообращения. Исследование охватило применение оксида азота в период анестезии и ближайшего послеоперационного восстановления. В рамках исследования решались четыре ключевые задачи. Первая заключалась в анализе показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов при стандартных операциях на сердечных клапанах с использованием искусственного кровообращения. Вторая задача - оценка влияния оксида азота на эти показатели в ходе анестезии при операциях на клапанах сердца с искусственным кровообращением. Третья задача - изучение эффективности оксида азота в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших подобные операции. Четвертая и заключительная задача - разработка эффективной технологии коррекции нарушений оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов с применением оксида азота на этапах анестезии и в непосредственном послеоперационном периоде.

В исследование было включено 149 пациентов обоего пола в возрасте от 45 до 79 лет, которым планировалось выполнение операции по поводу клапанных пороков сердца и сопутствующие процедуры. Была выполнена рандомизация, и

сформированы три группы сравнения - **контрольная**, где были исследованы: изменения интенсивности свободно-радикального окисления липидов в плазме по содержанию молекулярных продуктов ПОЛ — диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, а также оснований Шиффа (ОШ); интенсивность ПОЛ в эритроцитах – по содержанию МДА и активности каталазы в эритроцитах; состояние эритроцитов - по агрегации и электрофоретической подвижности эритроцитов, концентрации АТФ, 2,3-ДФГ в эритроцитах; состояние эндотелиальной системы – по изменению количества циркулирующих эндотелиоцитов; клинические показатели течения послеоперационного периода у больных; и двух основных: **во второй** - проводили подачу оксида азота во время искусственного кровообращения; **в третьей** - проводили подачу оксида азота во время искусственного кровообращения и 3-х дневные ингаляции после операции.

Для оценки эффективности исследуемых технологий проводили исследование изменения интенсивности свободно-радикального окисления липидов в плазме и эритроцитах, состояние эритроцитов и состояние эндотелиальной системы; учитывали клинические показатели течения послеоперационного периода у больных. Исследования всех показателей проводили на этапах: 1– исходный, после доставки пациента в операционную; 2 – через 5 мин после начала ИК; 3– на 60 мин ИК; 4 – по окончании ИК; 5 - по окончании операции и перевода в ОРИТ; 6 - на 1-е послеоперационные сутки; 7 – на вторые послеоперационные сутки; 8 – на третьи послеоперационные сутки. Исследовали клинические показатели – продолжительность послеоперационной ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ, сроки нахождения в стационаре, частоту послеоперационных осложнений (ОССН, ОДН, СПОН), госпитальную летальность. Выполненный статистический анализ включал: во-первых, определение нормальности распределения, во-вторых, проведение сравнения показателей с использованием как параметрических, так и непараметрических методов, в-третьих, проведение дисперсионного анализа (ANOVA – test) для сравнения значимости различия между средними величинами в исследуемых группах.

Нами было исследовано состояние процессов липопероксидации при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения. Ранее было показано, что образование свободных радикалов кислорода и последующее перекисное окисление липидов происходит во время искусственного кровообращения и ишемически-реперфузионного повреждения миокарда (Valen G. et al., 1994). Кроме этого, исследованиями было показано, что уровень продуктов ПОЛ (МДА) не достигает пика в конце операции, а продолжает расти в течение нескольких часов после операции. Таким образом, у группы пациентов, оперированных в условиях ИК, окислительный стресс с последующим перекисным окислением липидов сохраняется и в раннем послеоперационном периоде (Djordjevic A. et al., 2020). Наши результаты показывают, что в контрольной группе пациентов отмечено статистически значимое возрастание конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа в 2,0 раза к этапу окончания операции по сравнению с исходными значениями. Кроме этого, их содержание не возвращалось к исходному дооперационному уровню даже к концу третьих суток после операции. Следовательно, наши данные полностью подтверждают ранее полученные результаты (Djordjevic A. et al., 2020), что создает теоретическое обоснование необходимости продолжения терапии и в послеоперационном периоде.

В настоящее время оценке влияние экзогенного NO на процессы ПОЛ в ходе операций с ИК в клинических условиях посвящены единичные исследования. Так ранее было показано, что оксид азота обладает антиоксидантным действием, проявляющимся в ингибировании оксидативных реакций, увеличении активности антиоксидантных ферментов и экспрессии кодирующих их генов. Оксид азота может замедлять перекисное окисление липидов, действуя как сквенджер кислородных радикалов. Поэтому взаимодействие между супероксид-анионом и оксидом азота может быть биологически важным путем детоксикации потенциально опасных активных форм кислорода (Соловьева А.Г. и соавт., 2016). Полученные нами данные демонстрируют статистически значимые более низкие уровни как промежуточных

(диеновых, триеновых конъюгатов), так и конечных продуктов ПОЛ (оснований Шиффа), начиная с этапа окончания операции и на протяжении трех последующих суток после операции у пациентов исследуемой группы.

Таким образом, полученные результаты согласуются с ранее приводимыми данными (Пичугин В.В. и соавт., 2023). Существенным отличием нашей работы является исследование влияния применения оксида азота в послеоперационном периоде, данные о котором приводятся впервые.

Работ, посвященных влиянию NO на состояние эритроцитов и эндотелия при искусственном кровообращении, в клинике ранее не проводилось, что подчеркивает пилотный характер нашего исследования. Исследование состояния антиокислительной системы было проведено путем изучения активности каталазы эритроцитов. Известно, что каталаза является ферментом, катализирующим реакцию разложения пероксида водорода до молекулярного кислорода и воды, и является мощным антиокислительным агентом. В наших исследованиях мы выявили резкое снижение активности каталазы к концу операции и дальнейшим ее снижением в течение трех последующих послеоперационных суток по сравнению с исходными данными. Данные изменения свидетельствуют о значимом угнетении антиокислительной системы эритроцитов. Напротив, нами было выявлено повышение активности каталазы эритроцитов - во время искусственного кровообращения и в послеоперационном периоде при использовании оксида азота. Исследования активности каталазы в ходе операции с искусственным кровообращением и в ближайшем послеоперационном периоде выполнены нами впервые.

Активность ПОЛ – один из важных факторов, влияющих на внутрисосудистые условия кровотока (Морозов Ю.А. и соавт., 2007). Предыдущими исследованиями было установлено, что активация в эритроцитах свободно-радикальных процессов уменьшает текучесть и деформируемость эритроцитарных мембран, изменяя агрегационную способность этих клеток (Watanabe H. et al., 1990). Окисленные липиды низкой плотности, появляющиеся при

интенсификации ПОЛ, считаются одним из основных факторов, инициирующих нарушение реологических свойств крови (Constantinescu A. et al., 1993). В связи с вышеизложенным, нами было проведено исследование таких показателей, как агрегация и электрофоретическая подвижность эритроцитов. При анализе результатов изменения агрегации эритроцитов у больных контрольной группы отмечен статистически значимый рост данного показателя, начиная с 60-мин ИК, достигающего максимального значения к моменту окончания операции и сохраняющейся статистически значимо выше исходной на протяжении всего послеоперационного периода. При применении оксида азота напротив, не было выявлено статистически значимых изменений уровня агрегации эритроцитов по сравнению с исходным этапом до 60 мин ИК. В дальнейшем зарегистрировано снижение данного показателя, достигающего своего минимального значения на третьи сутки после операции. Подобные результаты, отражающие изменения агрегации эритроцитов при операциях с ИК, были опубликованы совсем недавно (Пичугин В.В. и соавт., 2023).

Между агрегацией и электрофоретической подвижностью эритроцитов существует взаимосвязь, поскольку агрегации препятствует электростатическое отталкивание между эритроцитами (Folgering J.H., 2008). ЭФПЭ отражает суммарный поверхностный заряд, величина которого связана в большей степени с сialовыми кислотами, определяющими отрицательный заряд поверхности эритроцитов. Кроме того, ЭФПЭ является одной из показательных характеристик функционального состояния эритроцитов и всего организма, и показывает изменения, связанные со стресс-реакцией и нарушениями функций организма разного генеза (Дерюгина А.В. и соавт., 2017). Ее снижение наблюдается в начальную фазу стресса и при обострении патологического процесса, тогда как увеличение ЭФПЭ свидетельствует о повышении резистентности организма (Дерюгина А.В. и соавт., 2017). Следовательно, на фоне использования оксида азота выраженное повышение ЭФПЭ отражает уменьшение стрессовой реакции кардиохирургических больных, которое, вероятно, опосредованно купированием окислительных процессов.

Окисление вызывает гемолиз эритроцитов (Duranton C. et al., 2002) и высвобождение содержимого эритроцитов в кровотоки, в том числе гемоглобина, что может привести к повреждению почек (Alsughayyir J. et al., 2022). Кроме того, накопленный гем и гемоглобин быстро вступают в реакцию с оксидом азота, тем самым, снижая его доступность в кровотоке. Уменьшение уровня NO приводит к сужению сосудов, усилению экспрессии молекул адгезии и активации эндотелия (Kim-Shapiro D.V. et al., 2014).

Молекулы адгезии, провоспалительный лиганд рецепторов врождённого иммунитета, активируя высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, запускают воспалительный процесс (Ren G. et al., 2011). Кроме того, окислительные процессы вызывают развитие эритроцитоза. Адгезия эритроцитов, подвергшихся эритроцитозу, к клеткам эндотелия сосудов, приводит к нарушению микроциркуляции и к сердечно-сосудистым осложнениям из-за нарушения микроциркуляции (Pretorius E., 2018).

Таким образом, в группе больных при использовании NO наблюдалось снижение агрегации эритроцитов, что определялось повышением их поверхностного заряда. Кроме того, увеличение ЭФПЭ свидетельствует об ограничении стрессовой реакции при использовании NO. В свою очередь, снижение агрегационных показателей эритроцитов приводит к улучшению микроциркуляции крови в группе с NO.

Клинические исходы операций в группе больных с интра- и послеоперационным применением оксида азота характеризовались статистически значимой более короткой продолжительностью пребывания в ОРИТ, а также значимо более низкой частотой развития серьезных послеоперационных осложнений (ОССН, ОДН и СПОН). Данный вывод подтверждает эффективность применения оксида азота не только во время оперативного вмешательства, но и в раннем послеоперационном периоде.

Важно подчеркнуть, что использование разработанной технологии с оксидом азота у больных с клапанными пороками сердца не приводит к значительным финансовым издержкам. В качестве оптимального инструмента для

терапии рекомендуется аппарат «Тианокс», который способен синтезировать оксид азота и доставлять его пациенту непосредственно в месте проведения лечебной манипуляции.

Положительные клинические результаты использования данной технологии, в том числе у пациентов с тяжёлым исходным состоянием и при выполнении операций высокой сложности, позволили хирургической команде сформировать устойчивую уверенность в её клинической ценности и эффективности.

В то же время целый ряд важных вопросов до сих пор остаётся без окончательного ответа. В частности, на сегодняшний день не определены оптимальные дозировки оксида азота – как при введении непосредственно в контур аппарата, так и при проведении ингаляционной терапии, — которые обеспечивали бы максимально выраженный терапевтический эффект при сохранении высокого уровня безопасности. Существует обоснованное предположение, что усиление концентрации NO в дыхательной смеси до уровня 60–80 ppm может существенно повысить выраженность получаемого эффекта.

Перспективным направлением представляется включение в лечебно-профилактический протокол трёхдневного преоперационного курса ингаляций оксида азота. Такая схема позволит реализовать защитное и кондиционирующее действие NO на всех ключевых этапах:

- в предоперационном периоде (подготовка органов-мишеней),
- непосредственно во время оперативного вмешательства,
- в раннем послеоперационном периоде (фаза наиболее интенсивного повреждения и восстановления).

Внедрение подобного подхода, по всей видимости, может стать важным шагом в направлении дальнейшего усиления эффективности и повышения безопасности всей предлагаемой технологии в целом. Нам представляется целесообразным при проведении дальнейших исследований использовать определение содержания метаболитов оксида азота в крови.

На основании проведенных клинических исследований, посвященных применению оксида азота в ходе операций на сердечных клапанах, нами была разработана и внедрена в клиническую практику инновационная технология коррекции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов. Эта технология нацелена на оптимизацию этих показателей в период анестезии и непосредственно после операции. Ключевые элементы технологии:

- В течение всей продолжительности ИК в контур оксигенатора аппарата непрерывно подавался NO в концентрации 40 ppm на миллион.
- В трех послеоперационных сутках пациентам назначаются ингаляции оксида азота с концентрацией 40 ppm.

Полученные нами результаты, свидетельствующие о клинической эффективности разработанной технологии, направленной на ограничение процессов перекисного окисления липидов, снижение повреждения эритроцитов и коррекцию эндотелиальной дисфункции при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения, позволяют рассматривать её как перспективное направление для дальнейшего развития. Положительный эффект, достигнутый при применении оксида азота в интра- и раннем послеоперационном периодах, подтверждает обоснованность выбранной стратегии органопротекции.

Представляется целесообразным расширение данной методики за счёт включения оксида азота в предоперационный этап с целью потенцирования его защитного действия. Кроме того, дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку возможности использования данного подхода для профилактики ишемико-реперфузионного повреждения и дисфункции других органов и систем, в частности головного мозга, печени и почек.

ВЫВОДЫ

1. При стандартном анестезиологическом обеспечении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения происходят процессы активации перекисного окисления липидов, снижения антиокислительной активности крови, снижение энергетического потенциала и повышение агрегации эритроцитов, увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток.
2. Данные патофизиологические изменения происходят во время искусственного кровообращения и продолжаются на протяжении трех послеоперационных суток.
3. Применение оксида азота в концентрации 40 ppm в ходе операции обеспечивало выраженное торможение процессов активации перекисного окисления липидов, повышение антиокислительной активности крови, повышало энергетический баланс эритроцитов и снижало их агрегацию, снижало количество циркулирующих эндотелиальных клеток.
4. Применение ингаляционного оксида азота в концентрации 40 ppm на протяжении трёх суток после операции в сочетании с его использованием во время хирургического вмешательства сопровождалось выраженным подавлением процессов перекисного окисления липидов. Указанная схема способствовала усилению антиоксидантного потенциала крови, улучшению энергетического состояния эритроцитов и уменьшению их склонности к агрегации. Одновременно отмечалось достоверное снижение числа циркулирующих эндотелиальных клеток, что свидетельствует о защитном влиянии методики в отношении органной дисфункции и снижении риска развития послеоперационных осложнений.
5. Разработанная технология коррекции показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов на основе применения оксида азота (40 ppm) на этапах анестезии и ближайшего послеоперационного периода, обеспечивала эффективную защиту при проведении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью предупреждения активации процессов перекисного окисления липидов, снижения антиокислительной активности крови, снижения энергетического потенциала и повышения агрегации эритроцитов, увеличения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в ходе ИК рекомендуется подача оксида азота в контур искусственного кровообращения.
2. Подачу оксида азота следует осуществлять в газонесущую линию, идущую к оксигенатору аппарата искусственного кровообращения, в дозе 40 ppm на протяжении всего времени перфузии.
3. Для предупреждения активации процессов перекисного окисления липидов, снижения антиокислительной активности крови, снижения энергетического потенциала и повышения агрегации эритроцитов, увеличения количества ЦЭК, рекомендуется проведение ингаляций NO в послеоперационном периоде.
4. В послеоперационном периоде ингаляции оксида азота целесообразно проводить с концентрацией 40 ppm в течение трех дней непосредственно после операции.
5. В послеоперационном периоде проведение ингаляционной терапии оксидом азота целесообразно осуществлять в концентрации 40 ppm. При нахождении пациента на искусственной вентиляции лёгких препарат следует вводить в инспираторный контур аппарата ИВЛ. После восстановления самостоятельного дыхания подачу оксида азота рекомендуется осуществлять через лицевую маску, обеспечивая контролируемое и безопасное поступление газа.
6. Целесообразно проведение ингаляционной терапии оксидом азота в послеоперационном периоде продолжительностью не менее 30 минут.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие пути развития методики борьбы с оксидативным стрессом, повреждением эритроцитов и эндотелиальной дисфункцией при операциях на клапанах сердца во время анестезии и в раннем послеоперационном периоде обусловлены подтвержденной нами ее эффективностью. Так, нам представляется целесообразным исследование эффективности оксида азота в предоперационном периоде и определение оптимального курса ингаляций. Необходимо исследовать уровень метаболитов оксида азота – гидроксидов и нитратов для выработки научно обоснованных рекомендаций для клинического применения. Кроме того, следует продолжить исследования влияния оксида азота на расширенные показатели эндотелиальной системы. Перспективным также является направление исследования эндотелиальной системы. Перспективным также является исследование подачи оксида азота в аит.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АД ср	– среднее артериальное давление
АД диаст	– диастолическое артериальное давление
АД сист	– систолическое артериальное давление
АИК	– аппарат искусственного кровообращения
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
ГСК	– газовый состав крови
ДЛAcр.	– среднее давление в легочной артерии
ДО	– дыхательный объем
ДК	– диеновые конъюгаты
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИК	– искусственное кровообращение
КДО	– конечно-диастолический объем
КОС	– кислотно-основное состояние
КСО	– конечно-систолический объем
ЛА	– легочная артерия
ЛЖ	– левый желудочек
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
МОК	– минутный объем кровообращения
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОС	– оксидативный стресс
ОССН	– острая сердечно-сосудистая недостаточность
ОШ	– основания Шиффа
ПДКВ	– положительное давление конца выдоха
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
СВО	– системный воспалительный ответ

ТК	– триеновые конъюгаты
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	– центральное венозное давление
ЧД	– частота дыханий
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
BiPAP	– biphasic positive airway pressure (двухфазное положительное давление в дыхательных путях)
CO ₂	– углекислый газ
CPAP	– continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
FiO ₂	– фракция кислорода во вдыхаемом воздухе
NYHA	– Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
PaO ₂	– парциальное давление O ₂ в артериальной крови
PS	– pressure support (поддержка давлением)
SaO ₂	– насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови
SIMV	– synchronized intermittent mandatory ventilation (синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция)
SpO ₂	– насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови, измеренное методом пульсоксиметрии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Взаимосвязь процессов перекисного окисления липидов и реологических свойств крови при реконструктивных операциях на аорте / Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, М.В. Палюлина, М.В. Мильчаков // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № 3. – С. 46–50.
2. Виноградова, И.Л. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах / И.Л. Виноградова, С.Ю. Багрянцева, Г.В. Дервиз // Лаб. дело. – 1980. – Т. 7. – С. 424–426.
3. Влияние донации оксида азота на выраженность митохондриальной дисфункции почечной ткани при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование / Н.О. Каменщиков, М.А. Тё, Ю.К. Подоксенов [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – № 4. – С. 176–184. – DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-176-184.
4. Влияние искусственного кровообращения на развитие острого повреждения почек после операций на открытом сердце / Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов, Н.С. Молчан, Р.В. Акмалова // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 37–45. – DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45.
5. Влияние оксида азота и молекулярного водорода на окислительные, антиоксидантные и агрегационные показатели эритроцитов при операциях в условиях искусственного кровообращения / А.В. Дерюгина, В.В. Пичугин, Д.А. Данилова [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 45–55. – DOI: 10.24022/1814-6910-2024-21-1-45-55.
6. Влияние оксида азота на степень повреждения ткани кишечника и структурной организации мембран эритроцитов при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное рандомизированное исследование / Е.А. Чурилина, Ю.К. Подоксенов, Н.О. Каменщиков [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – № 3. – С. 48–60. – DOI: 10.21320/1818-474X-2024-3-48-60.
7. Горшков, А.Ю. Эндотелиальный гликокаликс – потенциальный сосудистый

- биомаркер: диагностическая и терапевтическая мишень сердечно-сосудистых заболеваний / А.Ю. Горшков, С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 87–92. – DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-87-92.
8. Дерюгина, А.В. Эффективность цитофлавина при экспериментальной артериальной гипертензии / А.В. Дерюгина, Е.А. Грачева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 2. – С. 8–11. – DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-2-8-11.
9. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркевич, Т.Д. Власов [и др.] // Клин. лаб. диагност. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
10. Доставка газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы / В.В. Пичугин, А.Е. Баутин, С.Е. Домнин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 108–116. – DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-108-116.
11. Изменение электрокинетических и биохимических характеристик эритроцитов при действии электромагнитных волн терагерцевого диапазона / А.В. Дерюгина, Л.В. Ошевенский, М.Н. Таламанова [и др.] // Биофизика. – 2017. – Т. 62, № 6. – С. 1108–1113.
12. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование / А.Е. Баутин, В.Д. Селемир, А.И. Нургалиева [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 98–107.
13. Исследование эффективности применения оксида азота во время и после операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения / В.В. Пичугин, А.В. Дерюгина, В.Д. Селемир [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2025. – Т. 40, № 2. – С. 44–52. – DOI: 10.29001/2073-8552-2025-40-2-44-52.

14. Комбинированное введение оксида азота и водорода в экстракорпоральный контур искусственного кровообращения как метод органопротекции при операциях на сердце / В.В. Пичугин, А.В. Дерюгина, С.Е. Домнин [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2023. – Т. 15, № 5. – С. 15–23. –
15. Комплексная оценка маркёров дисфункции эндотелия в прогнозировании исхода операций в коронарной хирургии / С.Л. Михеев, И.А. Мандель, Ю.К. Подоксенов [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 1026–1034. – DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-1026-1034.
16. Корнев, В.И. Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных / В.И. Корнев, Н.М. Калинина, О.Н. Старцева // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 2. – С. 279–283. – DOI: 10.17816/KMJ2020-279.
17. Коррекция озонированной эритроцитной массой метаболических показателей эритроцитов и структуры миокарда после острой кровопотери / А.В. Дерюгина, Г.А. Бояринов, И.С. Симутис [и др.] // Цитология. – 2018. – Т.60, № 2. – С. 89–95. – DOI: 10.31116/tsitol.2018.02.03.
18. Лифшиц, В.М. Медицинские лабораторные анализы: справочник / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. – Изд. 3-е, испр. и доп. – М.: Триада-Х, 2007. – 298 с.
19. Мамедова, Ф.И. Влияние оксидативного стресса на состояние эндотелия у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа / Ф.И. Мамедова // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 1. – С. 13–17. – DOI: 10.17816/KMJ2020-13.
20. Манухина, Е.Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т. 2, №2. – С. 5–17.
21. Маркеры эндотелиальных клеток в норме и при патологии / Н.В. Гончаров, П.И. Попова, П.П. Авдонин [и др.] // Биологические мембраны. – 2020. – Т. 37, № 1. – С. 3–21. – DOI: 10.31857/S0233475519040054.
22. Окислительный стресс в кардиохирургии / О.А. Гребенчиков, Т.С. Забелина,

- Ж.С. Филипповская [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. – Т. 13, № 4. – С. 53–60.
23. Периоперационное кондиционирование оксидом азота для предотвращения острого почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с хронической болезнью почек: промежуточные результаты рандомизированного контролируемого исследования DEF / Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов, Б.Н. Козлов [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – № 4. – С. 127–138. – DOI: 10.21320/1818-474X-2024-4-127-138.
24. Понасенко, А.В. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор) / А.В. Понасенко, М.Ю. Сеницкий, М.В. Хуторная // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 48–59.
25. Пути предотвращения постперфузионного синдрома при операциях на сердце у взрослых / В.А. Дворянчикова, И.Н. Пасечник, В.А. Цепенчиков [и др.] // Доктор.Ру. – 2017. – № 6 (135). – С. 12–18.
26. Роль неравномерной сатурации крови кислородом и других параметров перфузии в развитии гемолиза после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением / С.П. Чумакова, В.М. Шипулин, О.И. Уразова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 22–29.
27. Роль окислительного стресса в патофизиологии сердечно-сосудистой патологии / И.В. Демко, Е.А. Собко, И.А. Соловьева [и др.] // Бюллетень современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 107–117. – DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117.
28. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А.Г. Соловьева, В.Л. Кузнецова, С.П. Перетягин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 1. – С. 228–233.
29. Рыжакин, С.М. Влияние ингаляционного оксида азота на микроциркуляцию головного мозга в эксперименте / С.М. Рыжакин, Е.П. Кузнецова, Л.П. Чернова // Российский вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 65–72. – DOI: 10.22363/2658-5014-2024-21-2-65-72.
30. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии / Л.А. Кричевский,

В.Ю. Рыбаков, А.А. Дворянkin, Д.Н. Проценко // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 3. – С. 94–102. – DOI: 10.17116/anaesthesiology 202103194.

31. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127–131.

32. Функционально-биохимические показатели эритроцитов при использовании мексикора в посттравматический период экспериментальной кровопотери и сочетанной черепно-мозговой травмы у крыс / А.В. Дерюгина, А.В. Шумилова, Е.С. Филиппенко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 7. – С. 34–37.

33. Шевченко, Ю.Л. Дисфункция эндотелия и эндокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях / Ю.Л. Шевченко, Е.М. Стойко. – М.: Пироговский Центр, 2022. – 480 с.

34. Albu, A. Arterial stiffness in aortic stenosis—complex clinical and prognostic implications / A. Albu, I. Para, C. Bidian // Biomedical Papers. – 2022. – Vol. 166, N 4. – P. 369–379. – DOI: 10.5507/bp.2022.040.

35. Alterations of human erythrocytes membrane fluidity by oxygen-derived free radicals and calcium / H. Watanabe, A. Kobayashi, T. Yamamoto [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1990. – Vol. 8, N 6. – P. 507–514.

36. Arrhythmias in Patients With Valvular Heart Disease: Gaps in Knowledge and the Way Forward / M. Kubala, C. de Chillou, Y. Bohbot [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – N 9. – P. 792559. – DOI: 10.3389/fcvm.2022. 792559.

37. Asimakopoulos, G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update / G. Asimakopoulos // Perfusion. – 2001. – Vol. 16, N 5. – P. 353–360. – DOI: 10.1177/026765910101600505.

38. Barnes, T.J. Vasoplegia after cardiopulmonary bypass: A narrative review of pathophysiology and emerging targeted therapies / T.J. Barnes, M.A. Hockstein, C.S. Jabaley // SAGE Open Medicine. – 2020. – Vol. 8. – P. 2050312120935466. – DOI:

10.1177/2050312120935466.

39. Basile, D.P. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function / D.P. Basile // *Kidney International*. – 2007. – Vol. 72, N 2. – P. 151–156. – DOI: 10.1038/sj.ki.5002312.
40. Biochemical Changes in Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: New Insights / L.O. Ferreira, V.W. Vasconcelos, J.S. Lima [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13, N 10. – P. 1506. – DOI: 10.3390/jpm13101506.
41. Borst, C. Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting / C. Borst, P.F. Grundeman // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, N 11. – P. 1400–1403. – DOI: 10.1161/01.CIR.99.11.1400.
42. Busse, L.W. Vasoplegic Syndrome Following Cardiothoracic Surgery – Review of Pathophysiology and Update of Treatment Options / L.W. Busse, N. Barker, C. Petersen // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24, N 1. – P. 36. – DOI: 10.1186/s13054-020-2743-8.
43. Cadenas, S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection / S. Cadenas // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Bioenergetics*. – 2018. – Vol. 1859, N 9. – P. 940–950. – DOI: 10.1016/j.bbabi.2018.05.019.
44. Cardiopulmonary Bypass and Oxidative Stress / M. Zakkar, G. Guida, M.S. Suleiman, G.D. Angelini // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 189863. – DOI: 10.1155/2015/189863.
45. Cardiopulmonary bypass in a rat model may shorten the lifespan of stored red blood cells by activating caspase-3 / L. Han, L. Li, H. Linghu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2023. – Vol. 18, N 9. – P. e0290295. – DOI: 10.1371/journal.pone.0290295
46. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review / F. Zheng, R. Sheinberg, M. Yee [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2013. – Vol. 116, N 3. – P. 663–676. – DOI: 10.1213/ANE.0b013e318.
47. Circulating Plasma Proteins in Aortic Stenosis: Associations With Severity, Myocardial Response, and Clinical Outcomes / E.S.J. Tan, H. Choi, C.R. De Filippi [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2024. – Vol. 13, N 19. – P. e035486. –

DOI: 10.1161/JAHA.124.035486.

48. Clinical, Biochemical and Genetic Risk Factors for 30-Day and 5-Year Mortality in 518 Adult Patients Subjected to Cardiopulmonary Bypass during Cardiac Surgery – The INFLACOR Study / M.M. Kowalik, R. Lango, P. Siondalski [et al.] // *Acta Biochimica Polonica*. – 2018. – Vol. 65, N 2. – P. 241–250. – DOI: 10.18388/abp.2017_2535.
49. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass / J.K. Kirklin, S. Westaby, E.H. Blackstone [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1983. – Vol. 86, N 6. – P. 845–857.
50. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis / D. Ricklin, G. Hajishengallis, K. Yang, J.D. Lambris // *Nature Immunology*. – 2010. – Vol. 11, N 9. – P. 785–797. – DOI: 10.1038/ni.1923.
51. Constantinescu, A. Vitamin E recycling in human erythrocyte membranes / A.Constantinescu, D. Han, L. Packer // *Journal of Biological Chemistry*. – 1993. – Vol. 268, N 15. – P. 10906–10913.
52. Day, J.R. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass / J.R. Day, K.M. Taylor // *International Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 3, N 2. – P. 129–140. – DOI: 10.1016/j.ijssu.2005.04.002.
53. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, N 10. – P. 1285–1295. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106. 652859.
54. Deb, N. Valvular Endothelial Cell Response to the Mechanical Environment – A Review / N. Deb, C.M.R. Lacerda // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2021. – Vol. 79, N 4. – P. 695–709. – DOI: 10.1007/s12013-021-01039-z.
55. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra [et al.] // *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest*. – 1992. – Vol. 101, N 6. – P. 1644–1655. – DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.
56. Descamps-Latscha, B. Dialysis-Induced Oxidative Stress: Biological Aspects,

- Clinical Consequences, and Therapy / Descamps- B. Latscha, T. Drüeke, V. Witko-Sarsat // *Seminars in Dialysis*. – 2001. – Vol. 14, N 3. – P. 193–199. – DOI: 10.1046/j.1525-139x.2001.00053.x.
57. Duranton, C. Oxidation induces a Cl(-)-dependent cation conductance in human red blood cells / C. Duranton, S.M. Huber, F. Lang // *J Physiol*. – 2002. – Vol. 539. – P. 847–855. – DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013040.
58. Effect of Cardiopulmonary Bypass on Blood and Coagulation Profile in Patients Undergoing Cardiac Surgery / J. Ahmad, O.S. Khan, S.S. Russell [et al.] // *Mymensingh Medical Journal*. – 2022. – Vol. 31, N 2. – P. 477–483.
59. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor / J. Butler, D. Parker, R. Pillai [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1993. – Vol. 105, N 1. – P. 25-30.
60. Effect of nitric oxide delivery via cardiopulmonary bypass circuit on postoperative oxygenation in adults undergoing cardiac surgery (NOCARD trial): a randomised controlled trial / K. Azem, D. Novakovsky, B. Krasulya [et al.] // *Eur J Anaesthesiol*. – 2024. – Vol. 41, N 9. – P. 677–686. – DOI: 10.1097/EJA.0000000000002022.
61. Effects of pulsatile CPB on interleukin-8 and endothelin-1 levels / A. Sezai, M. Shiono, K. Nakata [et al.] // *Artificial Organs*. – 2005. – Vol. 29, N 9. – P. 708–713. – DOI: 10.1111/j.1525-1594.2005.29112.x.
62. Endothelial Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Narrative Review and Clinical Implications / D. Knežević, B. Čurko-Cofek, T. Batinac [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2023. – Vol. 10, N 5. – P. 213. – DOI: 10.3390/jcdd10050213.
63. Endothelial Dysfunction in Patients with Severe Mitral Regurgitation / B. Porro, P. Songia, V.A. Myasoedova [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, N 6. – P. 835. – DOI: 10.3390/jcm8060835.
64. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches / D.J. Medina-Leyte, O. Zepeda-García, M. Domínguez-Pérez [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, N 8. – P. 3850. – DOI: 10.3390/ijms22083850.

65. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients / E. Rahbar, J.C. Cardenas, G. Baimukanova [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2015. – Vol. 13. – P. 117. – DOI: 10.1186/s12967-015-0481-5.
66. Endothelial-Dependent Vasomotor Dysfunction in Infants After Cardiopulmonary Bypass / L.T. Krispinsky, R.J. Stark, D.A. Parra [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 21, N 1. – P. 42–49. – DOI: 10.1097/PCC.0000000000002049.
67. Enhanced Organ Protection During Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: Synergistic Effects of Nitric Oxide and Hydrogen Therapy / V. Pichugin, A. Volvach, A. Deryugina [et al.] // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2025. – Vol. 2025. – P. 6749229. – DOI: 10.1155/jocs/6749229.
68. Esmon, C.T. The interactions between inflammation and coagulation / C.T. Esmon // *British Journal of Haematology*. – 2005. – Vol. 131, N 4. – P. 417–430. – DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
69. Extracellular Vesicles as Mediators of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases / F.R. Jimenez-Trinidad, S. Calvo-Gomez, M. Sabaté [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, N 3. – P. 1008. – DOI: 10.3390/ijms26031008.
70. Folgering, J.H. Molecular basis of the mammalian pressure-sensitive ion channels : focus on vascular mechanotransduction / J.H. Folgering // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 97, N 2–3. – P. 180–195. – DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2008.02.006.
71. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C. Sessa // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, N 7. – P. 829–837. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
72. Geraniin inhibits whole blood IFN-gamma and IL-6 and promotes IL-1beta and IL-8, and stimulates calcium-dependent and sucrose-sensitive erythrocyte death / J. Alsughayyir, W. Alshaidi, R. Alsubki [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 436. – P. 115881. – DOI: 10.1016/j.taap.2022.115881.
73. Hatami, S. Inflammation and Oxidative Stress in the Context of Extracorporeal Cardiac and Pulmonary Support / S. Hatami, J. Hefler, D.H. Freed // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 831930. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.831930.

74. Hemodynamic Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Hemodialysis Access / M.K. Fitts, D.B. Pike, K. Anderson, Y.T. Shiu // *The Open Urology & Nephrology Journal*. – 2014. – Vol. 7, Suppl 1 M5. – P. 33–44. – DOI: 10.2174/1874303X01407010033.
75. Hemolysis and cardiopulmonary bypass: meta-analysis and systematic review of contributing factors / Y.P. Bhirowo, Y.K. Raksawardana, B.Y. Setianto [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2023. – Vol. 18. – P. 291. – DOI: 10.1186/s13019-023-02406-y.
76. Hessel, E.A. What's New in Cardiopulmonary Bypass / E.A. Hessel // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2019. – Vol. 33, N 8. – P. 2296–2326. – DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.039.
77. High-dose nitroglycerin administered during rewarming preserves erythrocyte deformability in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / Y.H. Tai, Y.H. Chu, H.L. Wu [et al.] // *Microcirculation*. – 2020. – Vol. 27, N 4. – P. e12608. – DOI: 10.1111/micc.12608.
78. Hill, G.E. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? / G.E. Hill // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 1998. – Vol. 12, N 2, Suppl 1. – P. 21–25. – DOI: 10.1016/S1053-0770(98)80008-9.
79. Human Aortic Stenotic Valve-Derived Extracellular Vesicles Induce Endothelial Dysfunction and Thrombogenicity Through AT1R/NADPH Oxidases/SGLT2 Pro-Oxidant Pathway / S. Hmadeh, A. Trimaille, K. Matsushita [et al.] // *JACC: Basic to Translational Science*. – 2024. – Vol. 9, N 7. – P. 845–864. – DOI: 10.1016/j.jacbts.2024.02.012.
80. Incidence and risk factors of Pulmonary Complications after Cardiopulmonary bypass / A. Naveed, H. Azam, H.G. Murtaza [et al.] // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 33, N 4. – P. 993–996. – DOI: 10.12669/pjms.334.12846.
81. Inflammatory/Oxidative Stress during the First Week after Different Types of Cardiac Surgery / I. Karu, G. Taal, K. Zilmer [et al.] // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. – 2010. – Vol. 44, N 2. – P. 119–124. – DOI: 10.3109/14017430903476306.
82. Inhaled NO at a crossroads in cardiac surgery: current need to improve mechanistic

- understanding, clinical trial design and scientific evidence / S. Muenster, I. Zarragoikoetxea, A. Moscatelli [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2024. – Vol. 11. – P. 1374635. – DOI: 10.3389/fcvm.2024.1374635.
83. Inhaled NO at a crossroads in cardiac surgery: current need to improve mechanistic understanding, clinical trial design and scientific evidence / S. Muenster, I. Zarragoikoetxea, A. Moscatelli [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* – 2024. – Vol. 11. – P. 1374635. – DOI: 10.3389/fcvm.2024.1374635.
84. Interplay Between Oxidative Stress, Cyclooxygenases, and Prostanoids in Cardiovascular Diseases / S. Zhao, C.K. Cheng, C.L. Zhang, Y. Huang // *Antioxidants & Redox Signaling.* – 2021. – Vol. 34, N 10. – P. 784–799. – DOI: 10.1089/ars.2020.8105.
85. Intravascular hemolysis in patients with mitral regurgitation: Evaluation by erythrocyte creatine / T. Sugiura, T. Okumiya, M. Kamioka [et al.] // *Journal of Cardiology.* – 2018. – Vol. 71, N 4. – P. 414–418. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2017. 10.006.
86. Kardiopulmonaler Bypass in der Herzchirurgie / T. Baehner, O. Boehm, C. Probst, [et al.] // *Anaesthesist.* – 2012. – Vol. 61, N 10. – P. 846–856. – DOI: 10.1007/s00101-012-2071-8.
87. Kaur, S. Molecular aspects of ischaemic postconditioning / S. Kaur, A.S. Jaggi, N. Singh // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 23, N 5. – P. 521–536. – DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00733.x.
88. Kim-Shapiro, D.B. Mechanisms of nitrite bioactivation / D.B. Kim-Shapiro, M.T. Gladwin // *Nitric Oxide.* – 2014. – Vol. 38. – P. 58–68. – DOI: 10.1016/j.niox.2013.11.002.
89. Laffey, J.G. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist / J.G. Laffey, J.F. Boylan, D.C. Cheng // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 97, N 1. – P. 215–252. – DOI: 10.1097/0000542-200207000-00030.
90. Lipid peroxidation in open-heart surgery / G. Valen, G.A. Khoschorur, S.M. Almdahl [et al.] // *Perfusion.* – 1994. – Vol. 9, N 4. – P. 277–283. – DOI: 10.1177/026765919400900406.
91. Long, D. Perfusionist Techniques of Reducing Acute Kidney Injury Following Cardiopulmonary Bypass: An Evidence-Based Review / D. Long, E. Jenkins,

- K. Griffith // *Perfusion*. – 2015. – Vol. 30, N 1. – P. 25–32. – DOI: 10.1177/0267659114534296.
92. Loughlin, J.M. The impact of exogenous nitric oxide during cardiopulmonary bypass for cardiac surgery / J.M. Loughlin, L. Browne, J. Hinchion // *Perfusion*. – 2022. – Vol. 37, N 7. – P. 656–667. – DOI: 10.1177/02676591211014821.
93. Low-Level Light Therapy Protects Red Blood Cells Against Oxidative Stress and Hemolysis During Extracorporeal Circulation / T. Walski, A. Drohomirecka, J. Bujok [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 647. – DOI: 10.3389/fphys.2018.00647.
94. Microvascular dysfunction following cardiopulmonary bypass plays a central role in postoperative organ dysfunction / S. Kant, D. Banerjee, S.A. Sabe [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1110532. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1110532.
95. Multimodal measurement of glycocalyx degradation during coronary artery bypass grafting / M.E. Bol, J.B. Huckriede, K.G.H. van de Pas [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1045728. – DOI: 10.3389/fmed.2022.1045728.
96. Murphy, G.J. Side Effects of Cardiopulmonary Bypass: What Is the Reality? / G.J. Murphy, G.D. Angelini // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2004. – Vol. 19, N 6. – P. 481–488. – DOI: 10.1111/j.0886-0440.2004.2004.041.x.
97. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass / E. Squicciarro, A. Stasi, R. Lorusso, D. Paparella // *Artificial Organs*. – 2022. – Vol. 46, N 4. – P. 568–577. – DOI: 10.1111/aor.14171.
98. Nathan, C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities / C. Nathan // *Nature Reviews Immunology*. – 2006. – Vol. 6, N 3. – P. 173–182. – DOI: 10.1038/nri1785.
99. Neutrophil extracellular traps formation is associated with postoperative complications in congenital cardiac surgery / W. Maisat, L. Hou, S. Sandhu [et al.] // *Pediatric Research*. – 2025. – Vol. 98, N 4. – P. 1545–1558. – DOI: 10.1038/s41390-024-03717-z.
100. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart / R. Ferrari, O. Alfieri, S. Curello [et al.] // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81, N 1. – P. 201–211. – DOI:

10.1161/01.CIR.81.1.201

101. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications / U.C. Dash, N.K. Bhol, S.K. Swain [et al.] // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2025. – Vol. 15, N 1. – P. 15–34. – DOI: 10.1016/j.apsb.2024.10.004.
102. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets / M.G. Scioli, G. Storti, F. D'Amico [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, N 6. – P. 1995. – DOI: 10.3390/jcm9061995.
103. Oxidative stress during extracorporeal circulation / C.I. McDonald, J.F. Fraser, J.S. Coombes, Y.L. Fung // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 46, N 6. – P. 937–943. – DOI: 10.1093/ejcts/ezt637.
104. Oxidative Stress in Calcific Aortic Valve Stenosis: Protective Role of Natural Antioxidants / R. Adhikari, S. Shiwakoti, J.Y. Ko [et al.] // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11, N 6. – P. 1169. – DOI: 10.3390/antiox11061169.
105. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases / E. Dubois-Deruy, V. Peugnet, A. Turkieh, F. Pinet // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9, N 9. – P. 864. – DOI: 10.3390/antiox9090864.
106. Oxidative Stress in Healthy and Pathological Red Blood Cells / F. Orrico, S. Laurance, A.C. Lopez [et al.] // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13, N 8. – P. 1262. – DOI: 10.3390/biom13081262.
107. Oxidative Stress in Postoperative Atrial Fibrillation: Does Malondialdehyde Hold Predictive Value? / U. Intihar, A. Krasniqi, A. Djordjevic [et al.] // *Medicina*. – 2025. – Vol. 61, N 5. – P. 778. – DOI: 10.3390/medicina61050778.
108. Oxidative Stress in Structural Valve Deterioration: A Longitudinal Clinical Study / M. Galiñanes, K. Casós, A. Blasco-Lucas [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, N 11. – P. 1606. – DOI: 10.3390/biom12111606.
109. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases / A. Shaito, K. Aramouni, R. Assaf [et al.] // *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. – 2022. – Vol. 27, N 3. – P. 105. – DOI: 10.31083/j.fbl2703105.

110. Park, K.H. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches / K.H. Park, W.J. Park // *Journal of Korean Medical Science*. – 2015. – Vol. 30, N 9. – P. 1213–1225. – DOI: 10.3346/jkms.2015.30.9.1213.
111. Pharmacodynamics of malondialdehyde as indirect oxidative stress marker after arrested-heart cardiopulmonary bypass surgery / A. Djordjevic, P. Kotnik, D. Horvat [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2020. – Vol. 132. – P. 110877.
112. Pierce, J.D. Oxidative Stress in Critically Ill Patients / J.D. Pierce // *American Journal of Critical Care*. – 2002. – Vol. 11, N 6. – P. 543–551. – DOI: 10.4037/ajcc2002.11.6.543.
113. Platelet anesthesia with nitric oxide with or without eptifibatide during cardiopulmonary bypass in baboons / Y. Suzuki, R. Malekan, C.W. Hanson [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1999. – Vol. 117, N 5. – P. 987–993. – DOI: 10.1016/S0022-5223(99)70380-6.
114. Pretorius, E. Erythrocyte deformability and eryptosis during inflammation, and impaired blood rheology / E. Pretorius // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2018. – Vol. 69. – P. 545–550. – DOI: 10.3233/CH-189205.
115. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction after Cardiac Surgery / E. Squicciarro, C. Labriola, P.G. Malvindi [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2019. – Vol. 33, N 6. – P. 1682–1690. – DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.043.
116. Prolonged Cardiopulmonary Bypass Time-Induced Endothelial Dysfunction via Glypican-1 Shedding, Inflammation, and Matrix Metalloproteinase 9 in Patients Undergoing Cardiac Surgery / S. Li, K.V. Nordick, I. Murrieta-Álvarez [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 13, N 1. – P. 33. – DOI: 10.3390/biomedicines13010033.
117. Red blood cell aggregation during cardiopulmonary bypass: a pathogenic cofactor in endothelial cell activation? / A.M. Morariu, Y.J. Gu, R.C. Huet [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2004. – Vol. 26, N 5. – P. 939–946. – DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.06.010.
118. Red blood cell dysfunction: a new player in cardiovascular disease / J. Pernow, A. Mahdi, J. Yang, Z. Zhou, // *Cardiovascular Research*. – 2019. – Vol. 115, N 11. –

P. 1596–1605. – DOI: 10.1093/cvr/cvz156.

119. Ren, G. Adhesion molecules: Key players in Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression / G. Ren, A.I. Roberts, Y. Shi // *Cell Adh. Migr.* – 2011. – Vol. 5. – P. 20–22. – DOI: 10.4161/cam.5.1.13491

120. Role of oxidative stress in calcific aortic valve disease and its therapeutic implications / H.Z.E. Greenberg, G. Zhao, A.M. Shah, M. Zhang // *Cardiovascular Research.* – 2022. – Vol. 118, N 6. – P. 1433–1451. – DOI: 10.1093/cvr/cvab142.

121. RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts / A.K. Aranda-Rivera, A. Cruz-Gregorio, Y.L. Arancibia-Hernández [et al.] // *Oxygen.* – 2022. – Vol. 2, N 4. – P. 437–478. – DOI: 10.3390/oxygen2040030.

122. Said, A.S. Physiologic Impact of Circulating RBC Microparticles upon Blood-Vascular Interactions / A.S. Said, S.C. Rogers, A. Doctor // *Frontiers in Physiology.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1120. – DOI: 10.3389/fphys.2017.01120.

123. Schapira, Y. Hemolysis associated with prosthetic heart valves: a review / Y. Schapira, M. Vaturi, A. Sagie // *Cardiology in Review.* – 2009. – Vol. 17, N 3. – P. 121–124. – DOI: 10.1097/CRD.0b013e31819fla83.

124. Schapkaitz, E. The Clinical Significance of Schistocytes: A Prospective Evaluation of the International Council for Standardization in Hematology Schistocyte Guidelines / E. Schapkaitz, M.H. Mezgebe // *Turkish Journal of Haematology.* – 2017. – Vol. 34, N 1. – P. 59–63. – DOI: 10.4274/tjh.2016.0359.

125. Sies, H. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents / H. Sies, D.P. Jones // *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* – 2022. – Vol. 23, N 7. – P. 499–515. – DOI: 10.1038/s41580-022-00456-z.

126. Specific control of pancreatic endocrine β - and δ -cell mass by class IIa histone deacetylases HDAC4, HDAC5, and HDAC9 / O. Lenoir, K. Flosseau, F.X. Ma [et al.] // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60, N 11. – P. 2861–2871. – DOI: 10.2337/db11-0440.

127. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk / J. Litmathe, U. Boeken, G. Bohlen [et al.] // *Hellenic Journal of Cardiology.* – 2011. – Vol. 52, N 6. – P. 493–500.

128. Targeting Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress to Prevent the

Neurodegeneration of Retinal Ganglion Cells / E. Catalani, K. Brunetti, S. Del Quondam, D. Cervia // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12, N 11. – P. 2011. – DOI: 10.3390/antiox12112011.

129. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients / M. Abouzid, Y. Roshdy, J.M. Daniel [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2023. – Vol. 79, N 11. – P. 1425–1442. – DOI: 10.1007/s00228-023-03554-9.

130. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease // R.P. Rother, L. Bell, P. Hillmen, M.T. Gladwin // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293, N 13. – P. 1653–1662. – DOI: 10.1001/jama.293.13.1653.

131. The Crucial Triad: Endothelial Glycocalyx, Oxidative Stress, and Inflammation in Cardiac Surgery – Exploring the Molecular Connections / B. Ćurko-Cofek, M. Jenko, G. Taleska Stupica [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, N 20. – P. 10891. – DOI: 10.3390/ijms252010891.

132. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis / O.J. Warren, A.J. Smith, C. Alexiou [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 223–231. – DOI: 10.1053/j.jvca.2008.08.007.

133. The Link Between Venous and Arterial Thrombosis: Is There a Role for Endothelial Dysfunction? / M.P. Donadini, F. Calcaterra, E. Romualdi [et al.] // *Cells*. – 2025. – Vol. 14, N 2. – P. 144. – DOI: 10.3390/cells14020144.

134. The potential effect of natural antioxidants on endothelial dysfunction associated with arterial hypertension / R. Caminiti, C. Carresi, R. Mollace [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1345218. – DOI: 10.3389/fcvm.2024.1345218.

135. The Relationship Between Aggregation and Deformability of Red Blood Cells in Health and Disease / D. Lazari, J.K. Freitas Leal, R. Brock, G. Bosman // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 288. – DOI: 10.3389/fphys.2020.00288.

136. The Role of Oxidative Stress in Cardiovascular Aging and Cardiovascular Diseases / C. Izzo, P. Vitillo, P. Di Pietro [et al.] // *Life*. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 60. – DOI: 10.3390/life11010060.
137. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology / I.V. Demko, E.A. Sobko, I.A. Solovyeva [et al.] // *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 15, N 1. – P. 107–117. – DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117.
138. Valeanu, L. Blood Rheology Alterations in Patients with Cardiovascular Diseases / L. Valeanu, C. Gingham, S. Bubenek-Turconi / *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*. – 2022. – Vol. 28, N 2. – P. 41–46. – DOI: 10.2478/rjaic-2021-0007ю
139. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future / B. Levy, C. Fritz, E. Tahon [et al.] // *Critical Care*. – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 52. – DOI: 10.1186/s13054-018-1967-3.
140. Vasoplegic Syndrome Following Bypass: A Comprehensive Review of Pathophysiology and Proposed Treatments / J.P. Torrez, D.A. Otsuki, S.P. Zeferino [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, N 1. – P. e78057. – DOI: 10.7759/cureus.78057.
141. Vercaemst, L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm / L. Vercaemst // *Journal of Extra-Corporeal Technology*. – 2008. – Vol. 40, N 4. – P. 257–267.
142. Vinten-Johansen, J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury / J. Vinten-Johansen // *Cardiovascular Research*. – 2004. – Vol. 61, N 3. – P. 481–497. – DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.10.011.
143. Vitamin C supplementation attenuates oxidative stress and improves erythrocyte deformability in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / Y.H. Tai, H.L. Wu, Y.H. Chu [et al.] // *The Chinese Journal of Physiology*. – 2022. – Vol. 65, N 5. – P. 241–249. – DOI: 10.4103/0304-4920.358234.
144. Wan, S. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation / S. Wan, J.L. LeClerc, J.L. Vincent // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1997. – Vol. 63, N 1. – P. 269–276. – DOI: 10.1016/S0003-4975(96)00931-9.
145. Wang, X. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical

implications / X. Wang, B. He // Med Comm. – 2024. – Vol. 5, N 8. – P. e651. – DOI:
10.1002/mco2.651.