

УДК 616.12-089.8-78-06:616.61

Тё Марк Артурович, e-mail: marik640213@gmail.com.

**Влияние доставки оксида азота на энергетическое обеспечение почечной
ткани при проведении искусственного кровообращения:
экспериментальное исследование**

**М.А. Тё, Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов, А.В. Мухомедзянов,
Л.Н. Маслов, Б.Н. Козлов**

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Актуальность. Острое почечное повреждение (ОПП) – распространенное осложнение кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК). Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП), системное воспаление, окислительный стресс и другие факторы, возникающие при проведении ИК, приводят к нарушению энергетического обеспечения и к гибели клеток почечной ткани. Доставка оксида азота (NO) является перспективным методом нефропротекции при кардиохирургических операциях в условиях ИК.

Цель исследования: изучить параметры энергетического обеспечения почечной ткани при проведении ИК на фоне доставки NO в эксперименте.

Материал и методы. Проспективное контролируемое экспериментальное исследование выполнено на 12 баранах. Животные включались в 2 группы в соотношении 1 : 1. В исследуемой группе выполнялась доставка NO в дозе 80

ppm сразу после интубации трахеи и в течение 90 мин ИК (основная группа, $n = 6$). В контрольной группе искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и ИК выполнялись по стандартным протоколам (контрольная группа, $n = 6$). Через 1 ч после отлучения от ИК проводился забор биоптатов ткани почек. Оценивалось состояние энергетического обеспечения (по тканевой концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) и лактата).

Результаты. Доставка NO не сопровождалась аберрацией тканевой перфузии во время проведения ИК. Уровень свободного гемоглобина в обеих группах был статистически значимо выше через 1 ч после ИК по сравнению с этапами интубации – $p < 0,000...$ и началом ИК – $p < 0,000...$. Величина АТФ значимо различалась между группами и составила в контрольной группе $3,7 \pm 0,62$ nmol/g; в основной группе – $6,8 \pm 1,11$ nmol/g, $p = 0,00011$. Концентрация лактата статистически значимо не различалась между группами и составила в контрольной группе $12,9 \pm 3,71$ nmol/g; в основной группе – $10,2 \pm 2,14$ nmol/g, $p = 0,1502$.

Выводы. Доставка NO приводит к улучшению энергетического обеспечения почечной ткани при проведении ИК в эксперименте.

Ключевые слова: оксид азота, острое почечное повреждение, митохондрии, энергетическое обеспечение, искусственное кровообращение.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено при поддержке гранта Министерства высшего образования и науки на создание новой лаборатории «Лаборатория медицины критических состояний» (Распоряжение Минобрнауки России МН-8/1284 от 24.10.2022 г.).

Соответствие принципам этики: исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 230 от 28 июня 2022 г.).

Для цитирования:

Effect of nitric oxide delivery on energy supply of renal tissue in cardiopulmonary bypass: an experimental study

Mark A. Tyo, Nicolay O. Kamenshchikov, Yuriy K. Podoksenov, Alexandr V. Mukhomedzyanov, Leonid N. Maslov, Boris N. Kozlov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Acute kidney injury is a common complication of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Ischemic-reperfusion injury, systemic inflammation, oxidative stress, and other factors that occur during cardiopulmonary bypass lead to disruption of energy supply and death of kidney tissue cells. Delivery of nitric oxide is a promising method of nephroprotection during cardiosurgical operations with cardiopulmonary bypass.

Aim: To study the parameters of energy supply of the renal tissue during cardiopulmonary bypass with nitric oxide delivery in the experiment.

Material and Methods. A prospective controlled experimental study was performed on 12 rams. Animals were included in 2 equal groups at a ratio of 1:1. In the main group, nitric oxide was delivered at a dose of 80 ppm immediately after tracheal intubation and within 90 minutes of cardiopulmonary bypass (main group, $n = 6$). In the control group, mechanical ventilation and cardiopulmonary bypass were performed according to standard protocols (control group, $n = 6$). Biopsy specimens of kidney tissue were taken 1 hour after weaning from cardiopulmonary bypass. Energy supply was assessed (according to the tissue concentration of adenosine triphosphate (ATP) and lactate).

Results. Delivery of nitric oxide was not accompanied by tissue perfusion aberration during cardiopulmonary bypass (CPB). The level of free hemoglobin in both groups was statistically significantly higher 1 hour after cardiopulmonary bypass compared

with the stages of intubation – $p < 0.000...$ and the beginning of CPB – $p < 0.000...$ The ATP value significantly differed between groups and amounted in the control group 3.7 ± 0.62 nmol/g; in the main group 6.8 ± 1.11 nmol/g, $p = 0.00011$. The lactate concentration did not differ statistically significantly between the groups and amounted to: in the control group 12.9 ± 3.71 nmol/g; in the main group 10.2 ± 2.14 nmol/g, $p = 0.1502$.

Conclusion: Delivery of nitric oxide improved the parameters of energy supply of the renal tissue during cardiopulmonary bypass in the experiment.

Keywords: nitric oxide, acute kidney injury, mitochondria, energy supply, cardiopulmonary bypass.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: the study was funded by grant of the Ministry of Higher Education and Science for the creation of a new laboratory “Laboratory of Critical Care Medicine” (Decree of the Ministry of Education and Science of Russia MN-8/1284 dated 10/24/2022).

Adherence to ethical standards: The study was approved by the ethics committee of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No 230 dated June 28, 2022).

For citation:

Введение

Острое почечное повреждение (ОПП) – распространенное и серьезное осложнение кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК). ОПП в раннем послеоперационном периоде развивается у 30% пациентов, 5% из них нуждаются в заместительной почечной терапии [1]. ОПП приводит к росту частоты инфекционных осложнений, повторных госпитализаций, увеличению продолжительности госпитализации, времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и увеличению летальности [2]. Отдаленные исходы ОПП

демонстрируют увеличение рисков развития острой болезни почек, частоты развития хронической болезни почек и смертности [3].

ИК является самостоятельным фактором риска ОПП и ассоциировано с ишемически-реперфузионным повреждением (ИРП), системным воспалением и окислительным стрессом [4, 5]. Формируется дисбаланс между доставкой и потребностью в питательных субстратах и кислороде, нарушается тканевое дыхание на субклеточном уровне.

Митохондрии являются основным источником энергии в большинстве клеток организма. В процессе окислительного фосфорилирования они синтезируют молекулы аденозинтрифосфата (АТФ), принимают участие в поддержании ионного гомеостаза в клетке, осуществляют генерацию активных форм кислорода, а также могут быть триггерами апоптоза [6]. При ИРП нарушается работа электронной транспортной цепи митохондрий, в результате чего наблюдается падение содержания АТФ, увеличение концентрации лактата и протонов в ткани почек, что приводит к повреждению мембран митохондрий, разрушению митохондриальных крист и нарушению их функционального состояния [7]. В результате повреждаются и гибнут клетки с высокими потребностями в АТФ, в том числе клетки почечной ткани [8].

На данный момент не существует фармакологических препаратов и немедикаментозных стратегий с высокой степенью доказательности, способных оптимизировать энергетическое обеспечение и уменьшить степень клеточного повреждения почечной паренхимы в условиях ИК.

Интраоперационная доставка оксида азота (NO) является перспективным методом нефропротекции при кардиохирургических операциях в условиях ИК. Показано, что NO играет важную роль в механизмах preconditionирования и адаптации клеток к ИРП за счет своих сигнальных свойств, реализуемых в митохондриях [9].

В рандомизированных клинических исследованиях было показано, что доставка экзогенного NO снижала количество эпизодов ОПП у кардиохирургических больных [10, 11]. Однако субклеточные механизмы

реализации нефропротективных свойств NO остаются до конца не изученными, необходимо исследовать механизмы реализации защитных эффектов NO в кардиохирургии на клеточном и системном уровнях.

Цель исследования: изучить параметры энергетического обеспечения почечной ткани при проведении ИК на фоне доставки NO в эксперименте.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование включили 12 баранов Алтайской породы массой 30–34 кг. Животные содержались в условиях конвенционального вивария и перед включением в эксперимент были осмотрены ветеринарным врачом. Распределение по группам производили методом конвертов в соотношении 1 : 1. В контрольную группу вошли 6 баранов, которым проводили стандартный протокол искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ИК. В основную группу вошли 6 баранов, которым доставляли NO в дозировке 80 ppm через модифицированный контур аппарата ИВЛ и в контур аппарата ИК.

Данная работа была выполнена в соответствии с международными стандартами гуманного обращения с животными и опиралась на Директиву 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Методика обеспечения операции

Эксперимент начинали с премедикации и индукции анестезии. После достижения целевого уровня анестезии выполняли бритье и обработку операционного поля. На спонтанном дыхании производили интубацию трахеи и подключали экспериментальное животное к аппарату ИВЛ. Хирургическим путем выделяли и катетеризировали общую сонную артерию для измерения инвазивного артериального давления (АД), контроля кислотно-основного состояния крови и внутренней яремной вены для проведения инфузионной

терапии, забора крови на биохимические исследования. На протяжении всего эксперимента выполняли расширенный мониторинг жизненно важных функций: анализ электрокардиограммы, капнометрию, пульсоксиметрию, инвазивное измерение АД, чреспищеводную термометрию. Операционный доступ к магистральным сосудам выполняли путем правосторонней торакотомии в 4–5-м межреберье.

Подключение аппарата ИК осуществляли по бикавальной схеме «аорта – верхняя полая вена – нижняя полая вена». ИК проводили в условиях нормотермии в непульсирующем режиме с перфузионным индексом 2 л/мин/м². Площадь поверхности тела барана считали равной 1,1 м². Среднее АД во время ИК поддерживали на уровне 65 мм рт. ст. Продолжительность ИК составила 90 мин, после чего экспериментальные животные были отлучены от ИК. После 1 ч собственного кровообращения животных выводили из эксперимента.

Методика доставки оксида азота

Синтез и подачу NO, мониторинг концентрации NO/NO₂ в основной группе на всех этапах проводили с помощью образца установки плазмохимического синтеза NO «Тианокс». В основной группе сразу после интубации трахеи и до перевода животного на экстракорпоральное кровообращение осуществляли подачу NO в модифицированный контур ИВЛ в дозе 80 ppm. Для этого на линию вдоха встраивали 2 гидрофобных вирусно-бактериальных фильтра с разъемом Люэра: через проксимальный производили подачу NO, через дистальный — анализ NO/NO₂ (рис. 1).

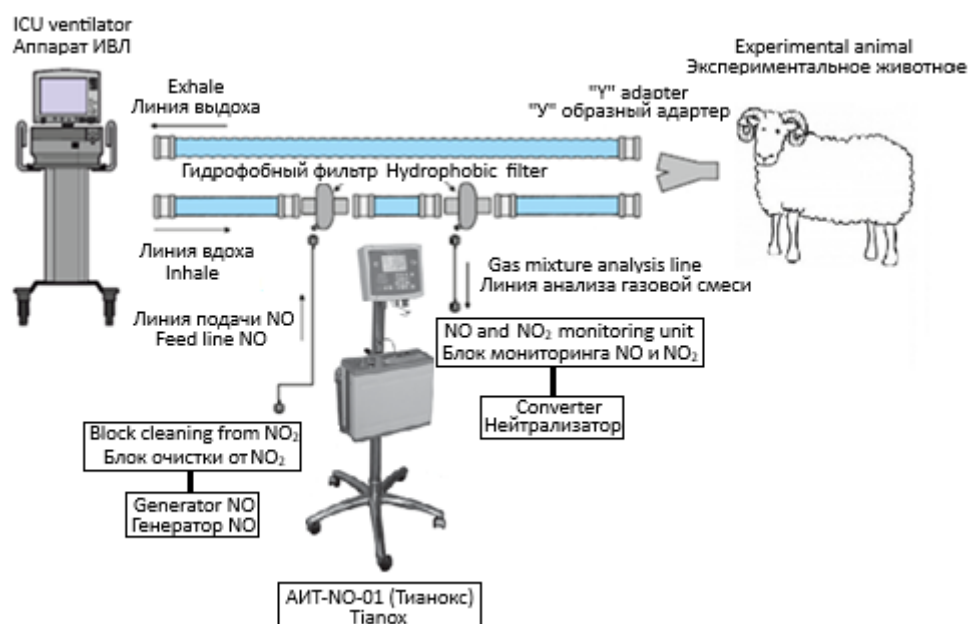


Рис. 1. Схема доставки оксида азота в модифицированный контур аппарата искусственной вентиляции легких

Fig. 1. Scheme of NO delivery to the modified circuit of the artificial ventilation of the lungs

Note: NO - nitric oxide.

Сразу после начала ИК и до перехода на собственное кровообращение в основной группе осуществляли доставку NO в модифицированный контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 80 ppm. Для этого в линию подачи газовой смеси встраивали 2 переходника $\frac{1}{4}$ с разъемом Люэра: через проксимальный производили подачу NO, через дистальный – анализ NO/NO₂ (рис. 2).

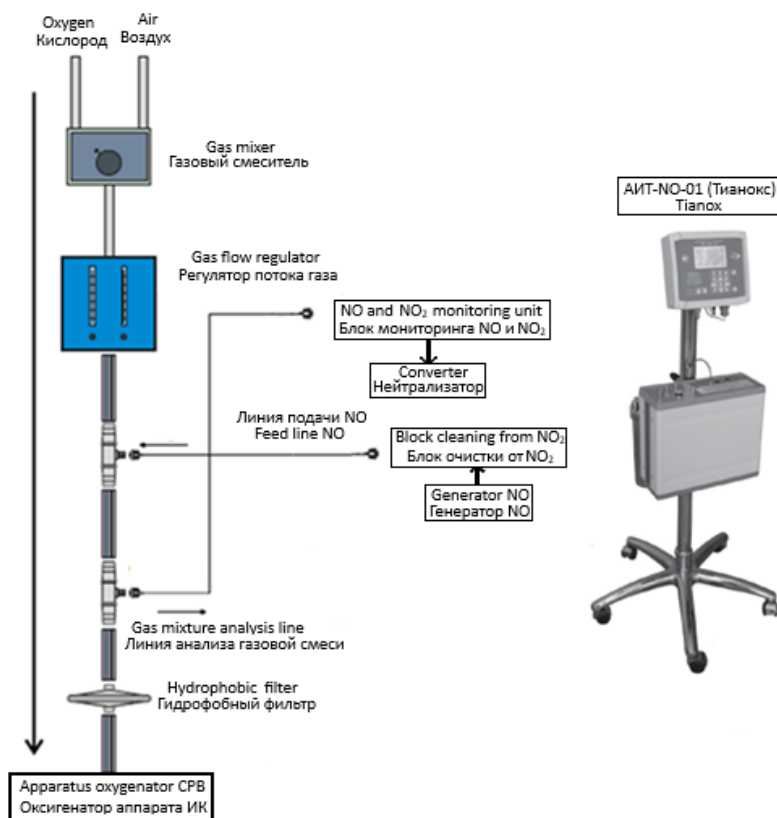


Рис. 2. Схема доставки оксида азота в модифицированный контур аппарата искусственного кровообращения

Fig. 2. Scheme of NO delivery to the modified circuit of the cardiopulmonary bypass

Note: NO - nitric oxide.

После отлучения от ИК в основной группе подачу NO осуществляли через модифицированный контур ИВЛ в течение 1 ч.

Животные, вошедшие в контрольную группу, в предперфузионном, перфузионном и постперфузионном периодах получали в контуры ИВЛ и оксигенатор аппарата ИК стандартную кислородо-воздушную смесь, не содержащую NO.

Методика определения адекватности проведения искусственного кровообращения

Забор крови для биохимических исследований проводили из центральной вены на этапах: сразу после интубации трахеи, на начало ИК, через 1 ч после отлучения от ИК. Оценивали сатурацию центральной венозной крови (SvO₂),

веноартериальный градиент ($\Delta p\text{CO}_2$), уровень лактата, свободного гемоглобина (fHb), а также контролировали кислотно-основное состояние крови с помощью прибора Stat Profile Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США).

Метод забора биоматериала для оценки энергетического обеспечения почечной паренхимы

Забор биоматериала проводили на фоне спонтанного кровообращения, через 1 ч после отлучения от ИК. Так мы смоделировали состояние митохондрий в условиях продленного ИК. Часть почки, взятой для исследования, замораживали в жидком азоте. Полученные образцы гомогенизировали в жидком азоте, добавляя 2 мл 3% трихлоруксусной кислоты (ТХУ), охлажденной до 2 °С. Гомогенат центрифугировали 10 мин при 3000 g и температуре 2 °С на центрифуге SL 16R (Thermo Scientific, США). Надосадочную жидкость отбирали, нейтрализовали 1M Trizma base (Sigma-Aldrich, США) и доводили объем образца деионизованной водой до 2 мл.

Методика определения АТФ

Определение АТФ проводили с использованием билюминесцентного набора «ATP Bioluminescent Assay Kit» (Sigma-Aldrich, США) на хемиллюминометре Lucy-2 (Anthos Labtec Instruments, Австрия).

Методика определения лактата

Определение лактата проводили иммуноферментным методом с использованием набора «L-Lactate Assay Kit» (Sigma-Aldrich, США) на многофункциональном микропланшетном ридере Infinite 200 (Tecan, Австрия).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10. Проверку согласия с нормальным законом проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. При описании

количественных показателей использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в независимых группах использовали критерий Стьюдента для независимых групп, для попарных сравнений средних значений показателей в динамике в каждой из исследуемых групп применяли парный критерий Стьюдента. Все статистические критерии применялись при пороговом уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты

Среднее время терапии NO в основной группе составило 189 мин ($mean \pm SD = 189,7 \pm 8,06$). Уровни delta pCO_2 , SvO_2 % и лактата оставались в пределах референсных значений на всех этапах исследования. Данные по уровням delta pCO_2 , SvO_2 %, лактата и fHb на этапах исследования представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Delta pCO_2 , SvO_2 %, лактат и fHb в основной и контрольной группах на этапах экспериментального исследования. Межгрупповое сравнение

Table 1. Delta pCO_2 , SvO_2 %, lactate и fHb in the main and control groups at the stages of the experimental study. Intergroup comparison

Этапы исследования Research phases	Контрольная группа Control group ($mean \pm SD$)	Основная группа Main group ($mean \pm SD$)
delta pCO_2 на этапах экспериментального исследования delta pCO_2 at the stages of the experimental study		
Интубация трахеи, delta pCO_2 , мм рт. ст. Tracheal intubation, delta pCO_2 , mmHg	$2,8 \pm 1,47$	$3,0 \pm 1,54$
Начало ИК, delta pCO_2 , мм рт. ст. Start CPB, delta pCO_2 , mmHg	$2,7 \pm 1,366$	$3,7 \pm 2,16$
1 ч после отлучения от ИК, delta pCO_2 , мм рт. ст. 1 hour after end of CPB, delta pCO_2 , mmHg	$3,5 \pm 1,64$	$4,0 \pm 1,78$
SvO_2 , % на этапах экспериментального исследования SvO_2 , % at the stages of the experimental study		
Интубация трахеи, SvO_2 , % Tracheal intubation, SvO_2 , %	$70 \pm 3,28$	$75,5 \pm 3,33$
Начало ИК, SvO_2 , % Start CPB, SvO_2 , %	$71,7 \pm 2,42$	$74,7 \pm 2,65$
1 ч после отлучения от ИК, SvO_2 , % 1 hour after end of CPB, SvO_2 , %	$71 \pm 2,52$	$78,7 \pm 6,43$

Лактат на этапах экспериментального исследования Lactat at the stages of the experimental study		
Интубация трахеи, лактат, ммоль/л Tracheal intubation, lactat, mmol/l	1,7 ± 0,76	1,4 ± 0,52
Начало ИК, лактат, ммоль/л Start CPB, lactat, mmol/l	1,7 ± 0,64	1,4 ± 0,41
1 ч после отлучения от ИК, лактат, ммоль/л 1 hour after end of CPB, lactat, mmol/l	3,6 ± 0,71	3,5 ± 0,61
fHb на этапах экспериментального исследования fHb at the stages of the experimental study		
Интубация трахеи, fHb, г/л Tracheal intubation, fHb, g/l	6,5 ± 2,07	6,1 ± 2,79
Начало ИК, fHb, г/л Start CPB, fHb, g/l	8,0 ± 3,69	7,7 ± 2,73
1 ч после отлучения от ИК, fHb, г/л 1 hour after end of CPB, fHb, g/l	47,5 ± 6,44	49,5 ± 4,18

Примечание: delta pCO₂ – веноартериальный градиент, SvO₂, % – сатурация центральной венозной крови, fHb – уровень свободного гемоглобина.

Note: delta pCO₂ – arterio-venous PCO₂ difference, SvO₂, % — venous oxygen saturation, fHb – free haemoglobin.

Между этапами интубации, начала ИК и 1 ч после отлучения от ИК уровень delta pCO₂ статистически значимо не различается между контрольной и основной группами ($p = 0,89$; $p = 0,56$; $p = 0,94$ соответственно). Между этапами интубации, начала ИК и 1 ч после отлучения от ИК уровень SvO₂ % статистически значимо не различается между контрольной и основной группами ($p = 0,14$; $p = 0,13$; $p = 0,11$ соответственно). Статистически значимых различий по уровню лактата между основной и контрольной группами на этапах интубации, начала ИК и 1 ч после ИК нет ($p = 0,86$; $p = 0,74$; $p = 0,99$ соответственно). На этапах интубации и начала ИК уровень лактата сыворотки статистически значимо не различается в обеих группах ($p = 0,68$; $p = 0,6$). На этапе 1 ч после отлучения от ИК уровень лактата сыворотки статистически значимо больше по сравнению с этапами интубации и начала ИК в контрольной ($p < 0,000...$; $p < 0,000...$) и основной группах ($p = 0,003$; $p = 0,001$).

На этапе 1 ч после отлучения от ИК уровень fHb в обеих группах статистически значимо увеличился по сравнению с этапами интубации и начала ИК ($p < 0,000...$; $p < 0,000...$ соответственно).

Межгрупповые различия в концентрации АТФ (nmol/g) в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от ИК в основной и контрольной группах представлены на **рисунке 3**.

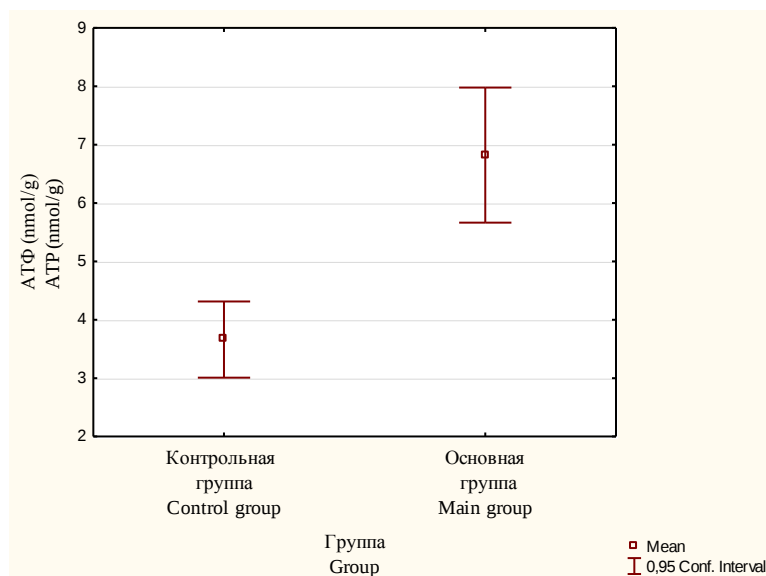


Рис. 3. Диаграмма средних значений и их 95% доверительных интервалов для показателя концентрация аденозинтрифосфата (nmol/g) в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от искусственного кровообращения в основной и контрольной группах

Fig. 3. Diagram of mean values and their 95% confidence intervals for the indicator ATP concentration (nmol/g) in kidney biopsy specimens 1 hour after weaning from CPB in the main and control groups

Note: ATP - adenosine triphosphate, CPB - cardiopulmonary bypass.

Концентрация АТФ в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от ИК составила в контрольной группе $3,7 \pm 0,62$ nmol/g; в основной группе - $6,8 \pm 1,11$ nmol/g. Статистически значимые различия выявлены между основной и контрольной группами. В основной группе отмечено статистически значимо большая концентрация АТФ в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от ИК ($p = 0,00011$).

Межгрупповые различия в концентрации лактата (nmol/g) в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от ИК в основной и контрольной группах представлены на **рисунке 4**.

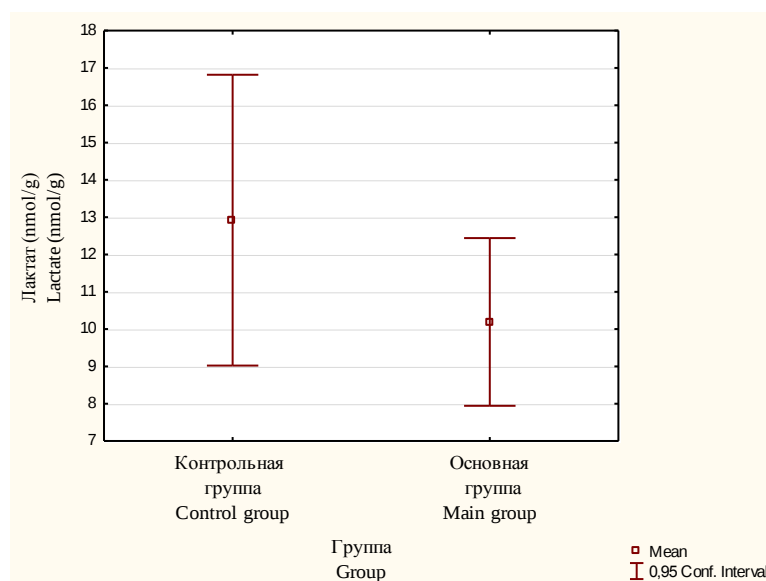


Рис. 4. Диаграмма средних значений и их 95% доверительных интервалов для показателя концентрация лактата (nmol/g) в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от искусственного кровообращения в основной и контрольной группах

Fig. 4. Diagram of mean values and their 95% confidence intervals for the indicator lactate concentration (nmol/g) in kidney biopsy specimens 1 hour after weaning from CPB in the main and control groups

Note: CPB - cardiopulmonary bypass.

Концентрация лактата в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от ИК составила в контрольной группе $12,9 \pm 3,71$ nmol/g; в основной группе - $10,2 \pm 2,14$ nmol/g, статистически значимой разницы нет ($p = 0,1502$).

Обсуждение

Мы провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование для оценки адекватности механической перфузии и энергетического обеспечения почечной паренхимы на фоне доставки NO при проведении ИК в эксперименте.

Мониторинг адекватности проведения ИК имеет определяющее значение для снижения частоты и выраженности послеоперационных осложнений.

Европейское общество сердечно-сосудистых хирургов и Европейское общество кардиоторакальных анестезиологов рекомендуют мониторинг ΔpCO_2 , SvO_2 % и концентрации лактата во время проведения ИК [12]. Высокий ΔpCO_2 , высокая пиковая концентрация лактата и низкая SvO_2 ассоциированы с большей тяжестью состояния, оцениваемой в баллах SOFA [13]. Изменения данных показателей коррелируют с микроциркуляторным дистрессом, по данным сублингвальной микроскопии, даже при нормальном сердечном выбросе [14]. В настоящее время указанная стратегия является общепризнанной, отражающей глобальный кислородный бюджет организма во время операций с ИК и позволяет прогнозировать развитие органной дисфункции у кардиохирургических пациентов [12].

Согласно представленным результатам, ΔpCO_2 , SvO_2 и концентрация лактата оставались в пределах референсных значений на всех этапах исследования. Данные факты указывают на адекватный режим кровообращения в органах спланхнического бассейна и почек на этапах экспериментального исследования, в том числе на фоне кондиционирования NO.

Полученные нами данные показывают, что уровень свободного гемоглобина значительно вырос через 1 ч после отлучения от ИК в обеих группах. Проведение ИК при кардиохирургических вмешательствах приводит к развитию внутрисосудистого гемолиза в результате травмы эритроцитов при аспирации крови из операционной раны, окклюзии магистралей, развития турбулентного кровотока в местах сужения магистралей, в оксигенаторе и т. д. [15]. Выделившийся свободный гемоглобин превосходит железосвязывающую способность сыворотки крови и связывает синтезируемый эндотелием NO, уменьшая его биодоступность и вызывая расстройства микроциркуляции, что усугубляет ИРП [16]. Таким образом, улучшение почечной функции при доставке NO в ряде рандомизированных клинических исследований [10, 11] может быть связано с возмещением дефицита эндогенного NO, улучшением функции сосудистого русла в органах спланхнического бассейна и почках.

При воздействии повреждающих стимулов, в частности во время ИРП почечной паренхимы, формируется дисбаланс между доставкой и потребностью органов в кислороде и питательных веществах, нарушается работа электронной транспортной цепи митохондрий, в результате чего наблюдается падение содержания АТФ в различных органах, в том числе в ткани почек. В результате недостатка кислорода и субстратов происходит перестройка энергетического метаболизма на анаэробный гликолиз. Активация гликолиза приводит к накоплению лактата и протонов. Метаболические изменения, наблюдающиеся в органах и тканях при ИРП, приводят к повреждению митохондрий и нарушению их функционального состояния [7]. Митохондрии играют решающую роль в восстановлении функции органа после ИРП [17].

Наша работа показала, что донация экзогенного NO улучшила показатели энергетического обеспечения, что выразалось в увеличении концентрации АТФ в почечной паренхиме. Мы не получили статистически значимой разницы по концентрации тканевого лактата в почечной паренхиме, поскольку во время проведения исследования поддерживался адекватный режим кровообращения в органах спланхнического бассейна и почек, соблюдалась адекватная доставка кислорода к тканям, и переход на анаэробный гликолиз не произошел. Тем не менее, концентрация лактата в основной группе имела тенденцию к снижению.

Данные факты указывают на улучшение энергетического обеспечения почечной паренхимы на фоне интраоперационной доставки NO, полученного методом плазмохимического синтеза при проведении ИК в эксперименте.

Выводы

Доставка NO приводит к улучшению энергетического обеспечения почечной ткани при проведении ИК в эксперименте.

Литература / References

1. Kiers H.D., van den Boogaard M., Schoenmakers M.C., van der Hoeven J.G., van Swieten H.A., Heemskerk S. et al. Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;28(2):345–351. DOI: 10.1093/ndt/gfs518.
2. Bedford M., Stevens P.E., Wheeler T.W.K., Farmer C.K.T. What is the real impact of acute kidney injury? *BMC Nephrol.* 2014;15(1):95. DOI: 10.1186/1471-2369-15-95.
3. Rydén L., Sartipy U., Evans M., Holzmann M.J. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of end-stage renal disease. *Circulation.* 2014;130(23):2005–2011. DOI: 10.1161/circulationaha.114.010622.
4. Bellomo R., Auriemma S., Fabbri A., D'Onofrio A., Kats N., McCullough P.A. et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-Aki). *Int. J. Artif. Organs.* 2008;31(2):166–178. DOI: 10.1177/039139880803100210.
5. Kumar A.B., Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology.* 2011;114(4):964–970. DOI: 10.1097/aln.0b013e318210f86a.
6. Nelson D.L. Lehninger principles of biochemistry; 8th edit. New York: W.H. Freeman. 2021:1248.
7. Pabla N., Bajwa A. Role of mitochondrial therapy for ischemic-reperfusion injury and acute kidney injury. *Nephron.* 2021;146(3):253–258. DOI: 10.1159/000520698.
8. Ma H., Guo X., Cui S., Wu Y., Zhang Y., Shen X. et al. Dephosphorylation of AMP-activated protein kinase exacerbates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction. *Kidney Int.* 2022;101(2):315–330. DOI: 10.1016/j.kint.2021.10.028.
9. Shvedova M., Anfinogenova Y., Popov S.V., Atochin D.N. Connexins and nitric oxide inside and outside mitochondria: Significance for cardiac protection and adaptation. *Front. Physiol.* 2018;9:479. DOI: 10.3389/fphys.2018.00479.
10. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass

- reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022;163(4):1393–1403.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
11. Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198(10):1279–1287. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC.
12. Wahba A., Milojevic M., Boer C., De Somer F.M.J.J., Gudbjartsson T., van den Goor J. et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2020;57(2):210–251. DOI: 10.1093/ejcts/ezz267.
13. Møller M.H., Cecconi M. Venous-to-arterial carbon dioxide difference: An experimental model or a bedside clinical tool? *Intensive Care Med.* 2015;42(2):287–289. DOI: 10.1007/s00134-015-4181-7.
14. Ospina-Tascón G.A., Umaña M., Bermúdez W.F., Bautista-Rincón D.F., Valencia J.D., Madriñán H.J. et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.* 2015;42(2):211–221. DOI: 10.1007/s00134-015-4133-2.
15. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. *J. Extra Corpor. Technol.* 2008;40(4):257–267.
16. Kato G.J., Steinberg M.H., Gladwin M.T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J. Clin. Invest.* 2017;127(3):750–760. DOI: 10.1172/jci89741.
17. Teodoro J.S., Da Silva R.T., Machado I.F., Panisello-Roselló A., Roselló-Catafau J., Rolo A.P. et al. Shaping of hepatic ischemia/reperfusion events: The crucial role of mitochondria. *Cells.* 2022;11(4):688. DOI: 10.3390/cells11040688.

Поступила 10.05.2023

Received May 10, 2023

Информация о вкладе авторов

Тё М.А. – написание и редактирование статьи, анестезиологическое пособие при проведении эксперимента, забор экспериментального материала.

Каменщиков Н.О. – разработка концепции и дизайна исследования, общее руководство, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Подоксенов Ю.К. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи.

Мухомедзянов А.В. – забор биопсийного материала, определение АТФ и лактата в биоптатах почечной паренхимы.

Маслов Л.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, патофизиологическое обоснование работы.

Козлов Б.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information on author contributions

Tyo M.A. – an article writing and editing, anesthesia administration, sampling of experimental material.

Kamenshchikov N.O. – study concept and design, general management, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication.

Podoksenov Y.K. – study concept and design, the article editing.

Mukhomedzyanov A.V. – sampling of biopsy material, determination of ATP and lactate in biopsy specimens of the renal parenchyma.

Maslov L.N. – study concept and design, pathophysiological substantiation of the work.

Kozlov B.N. – study concept and design, final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Тё Марк Артурович, младший научный сотрудник, лаборатория медицины критических состояний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2672-6136.

E-mail: marik640213@gmail.com.

Каменщиков Николай Олегович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией медицины критических состояний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4289-4439.

E-mail: nikolajkamenof@mail.ru.

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория медицины критических состояний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8939-2340.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория медицины критических состояний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Тё Марк Артурович, e-mail: marik640213@gmail.com.

Information about the authors

Mark A. Tyo, Junior Research Scientist, Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2672-6136.

E-mail: marik640213@gmail.com.

Nikolay O. Kamenshchikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4289-4439.

E-mail: nikolajkamenof@mail.ru.

Yury K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-8939-2340.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Alexandr V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Mark A. Tyo, e-mail: marik640213@gmail.com.