Анестезиология и реаниматология
2026, №5, с. 15–25
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202605115

Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology
2026, No. 5, pp. 15–25
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202605115

Новый аппарат — генератор оксида азота для подачи в экстракорпоральный контур: медико-технические характеристики, экспериментальные и клинические исследования его эффективности и безопасности

© Виктор Дмитриевич Селемир[1], Андрей Евгеньевич Баутин[2], Владимир Викторович Пичугин[3], Николай Олегович Каменщиков[4, 5], Анна Вячеславовна Дерюгина[6], Сергей Николаевич Буранов[1], Александр Сергеевич Ширшин[1], Валерий Владимирович Голованов[1], Александр Олегович Маричев[2], Алексей Максимович Радовский[2], Артем Анатольевич Атласкин[7], Илья Владимирович Воротынцев[7]

[1]ФГУП «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» Госкорпорации «Росатом», Саров, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[3]ГБУЗ НО «Научно- исследовательский институт — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева», Нижний Новгород, Россия;
[4]Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Минобрнауки России, Томск, Россия;
[5]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;
[6]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Минобрнауки России, Нижний Новгород, Россия;
[7]ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Впервые разработан медицинский плазмохимический аппарат синтеза оксида азота (NO) для его подачи непосредственно в экстракорпоральный контур аппаратов искусственного кровообращения (ИК) и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Приведены данные о технических характеристиках аппарата, результаты его применения в эксперименте и клинические исследования при операциях с ИК. В плазмохимическом реакторе аппарата основной синтез NO осуществлялся в плазме диффузных слаботочных (<1 А) разрядов микросекундных длительностей, распределенных равномерно в объеме кольцевого разрядного промежутка, что обеспечило большой срок службы электродной системы (до 6000 ч) и низкий уровень нежелательных примесей. Результаты экспериментов показали, что оксигенатор с мембраной из полых волокон полипропилена сохраняет свои массообменные характеристики в присутствии NO в концентрации 500 ppm на протяжении 6 ч без появления признаков химического взаимодействия полипропилена с NO. Анализ состояния поверхности образцов полых волокон мембран оксигенаторов показал значительно меньшее число фрагментов отложений фибрина при подаче NO в аппарат ИК. Клинические исследования показали, что подача NO в экстракорпоральный контур вызывала антиоксидантный эффект, снижала уровень окислительного стресса, поддерживала высокий уровень аденозинтрифосфата в эритроцитах, эффективно предупреждала повышение агрегации эритроцитов, обеспечивала защитное влияние на функцию эндотелия в ходе длительного ИК. Периоперационное введение NO сопровождалось статистически значимым снижением частоты острого почечного повреждения в течение 7 сут после операции и защитным воздействием на миокард.

Ключевые слова: *оксид азота, применение и доза, поставка и распространение, терапевтическое применение, искусственное кровообращение.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Селемир В.Д. — https://orcid.org/0000-0001-7331-2679
Баутин А.Е. — https://orcid.org/0000-0001-5031-7637
Пичугин В.В. — https://orcid.org/0000-0001-7724-0123
Каменщиков Н.О. — https://orcid.org/0000-0003-4289-4439
Дерюгина А.В. — https://orcid.org/0000-0001-8812-8559
Буранов С.Н. — https://orcid.org/0000-0009-0560-5854
Ширшин А.С. — https://orcid.org/0000-0002-3636-6210
Голованов В.В. — e-mail: vvgolovanov@vniief.ru
Маричев А.О. — https://orcid.org/0000-0001-7753-118X
Радовский А.М. — https://orcid.org/0000-0001-8178-0704
Атласкин А.А. — https://orcid.org/0000-0001-9662-8115
Воротынцев И.В. — https://orcid.org/0000-0003-2282-0811
Автор, ответственный за переписку: Пичугин В.В. — e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Селемир В.Д., Баутин А.Е., Пичугин В.В., Каменщиков Н.О., Дерюгина А.В., Буранов С.Н., Ширшин А.С., Голованов В.В., Маричев А.О., Радовский А.М., Атласкин А.А., Воротынцев И.В. Новый аппарат — генератор оксида азота для подачи в экстракорпоральный контур: медико-технические характеристики, экспериментальные и клинические исследования его эффективности и безопасности. *Анестезиология и реаниматология*. 2026;5:15–25. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202605115

The new nitric oxide generator for delivery to the extracorporeal circuit: technical and medical characteristics, experimental and clinical studies of its effectiveness and safety

© V.D. Selemir[1], A.E. Bautin[2], V.V. Pichugin[3], N.O. Kamenshchikov[4, 5], A.V. Deryugina[6], S.N. Buranov[1], A.S. Shirshin[1], V.V. Golovanov[1], A.O. Marichev[2], A.M. Radovsky[2], A.A. Atlaskin[7], I.V. Vorotyntsev[7]

[1]Federal State Unitary Enterprise "Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics, Sarov, Russia;
[2]V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Peterburg, Russia;
[3]Academician B.A. Korolev Research Institute — Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;
[4]Research Institute of Cardiology — Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;
[5]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;
[6]N.I. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia;
[7]D.I. Mendeleyev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

A medical plasma-chemical apparatus for synthesizing nitric oxide (NO) has been developed for the first time. It is designed to deliver it directly into the extracorporeal circuit of heart-lung machine and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) machines. This paper presents the technical characteristics of the apparatus, the results of its experimental use, and clinical studies during CPB surgeries.

In the apparatus's plasma-chemical reactor, the primary synthesis of NO was achieved in the plasma of diffuse low-current (<1 A) microsecond-duration discharges uniformly distributed within the annular discharge gap. This ensured a long service life of the electrode system—up to 6,000 hours—and low levels of unwanted impurities.

Experimental results showed that the oxygenator with a polypropylene hollow fiber membrane retained its mass-transfer properties in the presence of NO at a concentration of 500 ppm for 6 hours, with no signs of chemical interaction between polypropylene and NO. Analysis of the surface condition of hollow fiber membrane samples from oxygenators revealed a significantly lower incidence of fibrin deposits when NO was administered via CPB.

Clinical studies have shown that administering NO to the extracorporeal circuit exerted an antioxidant effect, reduced oxidative stress, maintained high ATP levels in red blood cells, effectively prevented increased red blood cell aggregation, and had a protective effect on endothelial function during prolonged CPB. Perioperative administration of NO was associated with a statistically significant reduction in the incidence of acute kidney injury within 7 days postoperatively and a protective effect on the myocardium.

Keywords: *nitric oxide, administration and dosage, supply and distribution, therapeutic use, cardiopulmonary bypass.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Selemir V.D. — https://orcid.org/0000-0001-7331-2679
Bautin A.E. — https://orcid.org/0000-0001-5031-7637
Pichugin V.V. — https://orcid.org/0000-0001-7724-0123
Kamenshchikov N.O. — https://orcid.org/0000-0003-4289-4439
Deryugina A.V. — https://orcid.org/0000-0001-8812-8559
Buranov S.N. — https://orcid.org/0000-0009-0560-5854
Shirshin A.S. — https://orcid.org/0000-0002-3636-6210
Golovanov V.V. — e-mail: vvgolovanov@vniief.ru
Marichev A.O. — https://orcid.org/0000-0001-7753-118X
Radovsky A.M. — https://orcid.org/0000-0001-8178-0704
Atlaskin A.A. — https://orcid.org/0000-0001-9662-8115
Vorotyntsev I.V. — https://orcid.org/0000-0003-2282-0811
Corresponding author: Pichugin V.V. — e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Selemir VD, Bautin AE, Pichugin VV, Kamenshchikov NO, Deryugina AV, Buranov SN, Shirshin AS, Golovanov VV, Marichev AO, Radovsky AM, Atlaskin AA, Vorotyntsev IV. The new nitric oxide generator for delivery to the extracorporeal circuit: technical and medical characteristics, experimental and clinical studies of its effectiveness and safety. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2026;5:15–25. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202605115

Введение

С началом использования в клинической практике аппарата ингаляционной терапии оксидом азота (NO) АИТ-NO-01 (ТИАНОКС, регистрационное удостоверение РУ №РЗН 2020/10977 от 22.06.2020), разработанного в ФГУП «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» Госкорпорации «Росатом» (Саров), в нашей стране проведено значительное количество исследований по оценке клинической эффективности NO в различных областях медицины [1—3]. Так, исследовано применение аппарата в пульмонологии, неонатологии и педиатрии, кардиологии и кардиохирургии, реанимации и интенсивной терапии, реабилитации и ряде других направлений. Необходимость создания следующего поколения аппаратов для генерации NO с подачей его непосредственно в кровь через мембраны оксигенаторов систем искусственного и вспомогательного кровообращения обусловлена в первую очередь потребностями современной кардиохирургии. Большая часть реконструктивных вмешательств проводится в условиях искусственного кровообращения

(ИК), продолжительность которого зависит от сложности выполняемых операций. Известно, что увеличение продолжительности ИК ведет к существенному возрастанию частоты послеоперационных осложнений и смертельных исходов [4—6]. Показана четкая взаимосвязь между увеличением продолжительности ИК и ростом числа послеоперационных осложнений, обнаружено возрастание частоты послеоперационной острой сердечно-сосудистой (ОССН), дыхательной (ОДН) и почечной недостаточности при увеличении продолжительности ИК более 90 мин [7]. Послеоперационная летальность также связана с длительностью ИК. В исследованиях отмечено почти 4-кратное (p<0,05) увеличение частоты летальных исходов при длительности ИК более 90 мин и до 6 раз, если длительность ИК превышала 180 мин (p<0,05) [8]. Таким образом, проблема защиты органов и тканей в ходе ИК с целью снижения числа тяжелых послеоперационных осложнений является особо актуальной именно для сердечно-сосудистой хирургии. Экспериментальных и клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности введения экзогенного NO, генерируемого новой установкой АТ-NO-01 (ТИАНОКС КС), в оксигенатор контура экстракорпоральной циркуляции ранее не проводилось, что и определяет актуальность работы.

Настоящее исследование является комплексным и включает представление технических возможностей нового аппарата ТИАНОКС КС, разработанного учеными ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ» Госкорпорации «Росатом» (Саров), экспериментального исследования эффективности и безопасности подачи NO в экстракорпоральный контур, проведенного в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт Петербург) и клинических исследований, выполненных в ходе операций с ИК в ГБУЗ НО «НИИ — СККБ им. акад. Б.А. Королева» (Нижний Новгород) и НИИ кардиологии Томского НИМЦ Минобрнауки России (Томск).

Цель исследования — выполнить анализ медико-технических особенностей нового аппарата-генератора оксида азота ТИАНОКС КС, экспериментальных результатов по безопасности и эффективности подачи NO в оксигенатор экстракорпорального контура и результатов его клинического применения в ходе операций с ИК.

1. Медико-технические особенности аппарата ТИАНОКС КС

1.1. Высокоресурсный плазмохимический реактор (ПХР). Синтез NO проводился в воздушной термически неравновесной плазме (T_e/T>>1) диффузного разряда с участием колебательно-возбужденных молекул азота (N_2^*) [9]; T_e — температура электронов, T — температура газа в канале. Осциллограммы тока и напряжения в канале разряда показывают, что в диффузной фазе горения разряда в газ вводится основная часть импульсной энергии с удельной плотностью не менее 1,5 Дж/см^3, при которой наиболее вероятен цепной механизм синтеза NO в паре реакций:

$$N_2^*+O \rightarrow NO+N \ (k_1 \approx 10^{-9} \ см^3 \cdot с^{-1} \ при \ T_e=1–2 \ эВ), \quad (1)$$

$$N+O_2^* \rightarrow NO^*+O \ (k_2 \geqslant k^0 \ при \ T_e=1–2 \ эВ) \quad (2)$$

и реакции разветвления цепи:

$$NO^*+O_2 \rightarrow NO_2+O(E_a \approx 1 \ эВ) \quad (3)$$

Здесь $k^0 \approx 3 \cdot 10^{-13}$ см$^3 \cdot$с$^{-1}$ — скоростной порог реакции (2), обеспечивающий самодостаточность пары реакций (1), (2), способной компенсировать гибель атомов азота и кислорода в сопутствующих тримолекулярных окислительных реакциях, k_1, k_2 — константы скорости реакций (1) и (2) соответственно, E_a — энергия активации реакции (3). В окислительных реакциях в определенных количествах происходит наработка малого количество токсичных побочных продуктов — O_3, NO_2 и NO_3. Однако в выходном потоке ПХР озона (O_3) практически не обнаружено (значительно меньше ПДК — 0,1 мг/м^3), так как в канале разряда O_3 быстро разрушается в реакции диссоциации $O_3+M \rightarrow O_2+O+M$, где M — молекула или атом. Что касается высших окислов азота (NO_2 и NO_3), то они избирательно и полностью химически адсорбируются пропусканием газового потока через натронную известь массой ≈400 г. Концентрация NO определяется объемной скоростью потока (v_g) и частотой f.

Диффузный разряд длительностью до t≈6 мкс возбуждался периодически с частотой повторения (f) (f=300 Гц — 10 кГц) источником тока с последовательным резонансным контуром, включающим ПХР. Импеданс примененного резонансного контура ограничил плотность тока в канале разряда величиной до $j \approx 2{,}9 \cdot 10^2$ А/см^2, что снизило скорость эрозии электродов, выполненных из нержавеющей стали, и концентрацию металлических паров (железо, никель, хром) ниже допустимой по санитарным нормам OSHA, NIOSH (1 мг/м^3).

Кроме того, при определенных величинах потока v_g воздуха, продуваемого тангенциально через широкий кольцевой разрядный промежуток ПХР диаметром ≈56 мм, канал разряда формируется каждый раз в новой области, сдвинутой по направлению движения газа на фиксированное расстояние (Δ), превышающее диаметр канала (d_{ch}) [9]. Равномерный последовательный характер формирования канала с шагом Δ=0,5—1,5 мм (при длине периметра кольцевого промежутка ≈170 мм) и кратковременность временной привязки (≈6 мкс) канала к поверхности электродов резко увеличивают технический ресурс ПХР (до 3 порядков величины). В течение ≈6000 ч, из которых ≈2000 ч включали режим максимальной мощности разряда, максимальная эффективность синтеза NO ($\omega \approx 2 \cdot 10^{16}$ молекул/Дж) и максимальная концентрация NO (≈1200 ppm) при v_g=1 л/мин не вышли за пределы погрешности измерений 15%.

Увеличение времени бесперебойного функционирования ПХР до нескольких тысяч часов устраняет необходимость срочной замены его электродов во время процедуры NO-терапии в условиях ИК, как следствие, уменьшает риск возможных нежелательных исходов для пациентов.

1.2. Аппарат плазмохимического синтеза оксида азота. На **рис. 1** приведены фотографии спереди **(см. рис. 1а)** и сзади **(см. рис. 1б)** аппарата [10], предназначенного для синтеза NO из окружающего воздуха в усовершенствованной разрядной камере [11], подачи NO в экстракорпоральный контур, а также непрерывного мониторинга и поддержания заданной концентрации NO на входе мембранного оксигенатора.

Компоновка аппарата представляет собой размещенную на передвижном основании 1 вертикальную стойку из последовательно соединенных блоков: блока генерации и подготовки газовой смеси (ГПГС) 2, блока контроля газовой смеси (КГС) 3, блока сбора и обработки информации (СОИ) 4 с сенсорным графическим дисплеем, выполненного в виде компьютерного планшета **(см. рис. 1а)**. При операциях на сердце в условиях ИК и экстракорпо-



Рис. 1. **Фотография аппарата ТИАНОКС КС.**
а — вид спереди, где 1 — основание, 2 — блок ГПГС, 3 — блок КГС, 4 — блок СОИ; б — вид сзади, где 1 — штуцер «Контроль», 2 — штуцер «Выход NO», 3 — включатель «220 V», 4 — штуцер «Сброс».

Fig. 1. **Photograph of the TIANOX KS device.**
a — front view: 1 — base, 2 — gas mixture generation and preparation (GMGP) unit, 3 — gas mixture control (GMC) unit, 4 — data collecting and processing (DCP) unit; b — rear view: 1 — "Control" fitting, 2 — "NO Outlet" fitting, 3 — "220 V" switch, 4 — "Reset" fitting.

ральной мембранной оксигенации (ЭКМО) подключение аппарата в схему ИК или ЭКМО проводится до начала процедуры согласно газовой схеме, приведенной в [12]. Штуцер «Выход NO» **(см. рис. 1б)** соединяется с входной частью магистрали подачи газовоздушной смеси в оксигенатор, а штуцер «Контроль» соединяется с выходной частью магистрали, подключенной к оксигенатору. Включателем «220 V» подают электропитание на аппарат.

После начала ИК (ЭКМО), предполагающего подачу в магистраль оксигенатора подготовленной кислородно-воздушной смеси с объемной скоростью 2—4 л/мин, включают блок СОИ. Последний автоматически приводит в рабочее состояние другие блоки, входящие в состав аппарата. На экране монитора блока СОИ задают величину концентрации NO на входе в оксигенатор, равную, например, 100 ppm, и запускают в блоке генерации и ПГС синтез NO. Очищенная от NO_2 газовая смесь из штуцера «Выход NO» поступает в начальную часть магистрали ЭКМО и по мере продвижения к оксигенатору перемешивается с газовоздушным потоком. Основная часть потока направляется в оксигенатор для обработки и оксигенации крови, а часть его ответвляется обратно в аппарат для газоанализа в блоке КГС. После прохождения блока КГС газовая смесь очищается от NO_2 до уровня менее 0,5 ppm и выводится в атмосферу через штуцер «Сброс».

На протяжении периода ИК медицинский персонал каждые ≈30 мин контролирует концентрацию свободного гемоглобина, метгемоглобина, газовый состав крови пациента и др. После анализа может понадобиться коррекция состава, скорости воздушного потока в магистрали, что приведет к отклонению концентрации NO в оксигенаторе от заданной. Процессор блока СОИ вычисляет степень несоответствия и согласно разработанному алгоритму корректирует мощность резонансного источника тока и производительность синтеза NO в ПХР, автоматически возвращая ранее заданную величину концентрации NO. Перед остановкой процедур ИК и ЭКМО через экран монитора прекращают синтез NO и затем выключают блок СОИ.

1.3. Технические характеристики аппарата. 1. Управление аппаратом осуществляется посредством сенсорного экрана. 2. Аппарат обеспечивает работу при подключении к экстракорпоральному контуру с потоком 2—4 л/мин при избыточном давлении 200—900 мм рт.ст. 3. Объемный расход NO-содержащей газовой смеси на выходе из аппарата равен 0,7±0,2 л/мин. 4. Объемный расход газовой смеси в пробе, забираемой для мониторинга, равен 0,7±0,2 л/мин. 5. Диапазон задаваемой концентрации NO на входе в мембранный оксигенатор составляет 0—200 ppm. Допустимое отклонение от устанавливаемых значений концентраций NO составляет ±20%. 6. Аппарат осуществляет мониторинг концентраций NO и NO_2 в газовой смеси. 7. Потребляемая мощность не более 250 Вт. 8. Масса аппарата не более 50 кг. 9. Габаритные размеры аппарата (не более): высота 1300 мм, ширина 750 мм, глубина 550 мм.

2. Экспериментальные исследования подачи оксида азота в экстракорпоральный контур (ИК, ЭКМО)

Дальнейшая разработка технологии обработки крови NO в оксигенаторах аппаратов ИК была связана с необходимостью глубокого изучения химического взаимодействия NO с полипропиленом полых волокон мембран. Эта задача выполнена в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) при непосредственном участии ученых лаборатории мирового уровня SMART полимерных материалов и технологий (руководитель — профессор И.В. Воротынцев) ФГБОУ ВО «РХТУ им. Д.И. Менделеева» Минобрнауки России (Москва).

На первом этапе работ изучили стабильность мембран оксигенаторов из полипропилена при контакте с NO в высокой концентрации, значительно превышающей используемые в клинической практике (500 ppm). Разработан оригинальный экспериментальный стенд для изучения стабильности полых волокон полипропилена оксигенатора Inspire 8M Sorin (Sorin Group S.P.A., Италия) при подаче газовой смеси, содержащей NO. Указанный стенд содержит комплекс регуляторов расхода газа, подключенных к камере смешения, и термостатированные емкости с дистиллированной водой и раствором натрия хлорида (NaCl) 0,9%. Аналитическая система стенда содержит масс-спектрометр Pfeiffer PrismaPro QMG 250 M2, 1—200 u (Pfeiffer Vacuum GmbH, Германия). Приготовление газовой смеси, предназначенной для подачи в оксигенатор, осуществляется методом динамического смешения потоков. При одновременной подаче газовой смеси и раствора NaCl 0,9% в полых полипропиленовых волокнах оксигенатора происходит контакт двух фаз.

Первоначально проводилось моделирование базового режима работы оксигенатора, которое подразумевало подачу газовой смеси N_2/O_2 в соотношении 50:50 об.% и раствора NaCl 0,9% в течение 6 ч. На протяжении всего эксперимента с помощью масс-спектрометрического комплекса определяли зависимость состава газовой смеси на выходе из оксигенатора от периода продолжительности эксперимента. Это позволяет определить фактор разделения систе-

мы для базового режима работы оксигенатора. Далее осуществляли подачу газовой смеси N_2/O_2/NO в соотношении 49,975:49,975:0,05 об.% (что соответствует содержанию NO 500 ppm) и раствора NaCl 0,9% в систему, предварительно отработавшую под смесью N_2/O_2. На протяжении 6 ч с помощью масс-спектрометрического комплекса определяли зависимость состава газовой смеси на выходе из оксигенатора от периода продолжительности эксперимента. Динамику газотранспортных характеристик мембраны (фактора разделения) оценивали по изменению величины концентраций азота и кислорода, нормированных на 100%. Рассчитанный во время указанных экспериментов фактор разделения характеризует массообмен в оксигенаторах при различных составах газовой смеси и позволяет сделать заключение о стабильности мембраны из полипропилена при подаче NO в концентрации 500 ppm [13].

Результаты экспериментов указали на то, что оксигенатор с мембраной из полых волокон полипропилена сохраняет свои массообменные характеристики в присутствии NO в концентрации 500 ppm на протяжении 6 ч. Важным результатом исследования было отсутствие признаков химического взаимодействия полипропилена с NO [13, 14].

С целью более глубокой оценки возможных химических реакций NO и полипропилена полых волокон мембран оксигенатора на этом этапе работ дополнительно выполнена ИК-спектроскопия материала мембраны с преобразованием Фурье [13]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что полипропилен не подвергался каким-либо изменениям при воздействии NO в концентрации 500 ppm, что подтверждается отсутствием отражающих хемосорбцию NO характерных сдвигов полос в ИК-спектре полипропилена. Не было и признаков физической сорбции NO на полипропилене. Исследование не выявило различий между контрольными образцами мембраны из полипропилена и образцами, подвергнутыми воздействию NO [13].

На втором этапе работ для изучения влияния NO, подаваемого в оксигенатор во время ИК, на функциональное состояние и морфологические изменения внутренних органов проведено экспериментальное исследование на крупных животных. В эксперимент включили 10 свиней, которым выполняли операцию на сердце с использованием ИК. Пяти животным экспериментальной группы в оксигенатор подавали NO в дозе 100 ppm (группа ИК-NO). Пять свиней контрольной группы (ИК-контроль) NO не получали. Длительность периода ИК составила 4 ч, после чего следовало послеоперационное наблюдение в течение 12 ч. Указанная длительность ИК выбрана для максимальной реализации его неблагоприятных эффектов на организм животных. Для оценки повреждения печени и почек определяли уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), билирубина, креатинина исходно, при отлучении от ИК, через 6 ч и 12 ч после отлучения от ИК. Кроме того, после вывода животных из эксперимента выполнено патоморфологическое исследование печени и почек [15, 16]. Длительный период ИК закономерно вызывал повреждение печени. Исходно исследуемые группы не отличались по концентрации АлАТ и АсАТ.

В группе ИК-контроль найдено увеличение концентрации АлАТ: с 43 (34; 44) Ед/л исходно до 82 (53; 99) Ед/л через 12 ч после ИК (p<0,05). Концентрация АсАТ у животных группы ИК-контроль выросла с 25 (17; 26) Ед/л исходно до 269 (164; 376) Ед/л через 12 ч после ИК (p<0,05). Исследование не выявило статистически значимого повышения концентрации АлАТ или АсАТ у животных группы ИК-NO. У животных группы ИК-контроль выявлен рост уровня креатинина со 131 (129; 133) мкмоль/л исходно до 273 (241; 306) мкмоль/л через 12 ч после ИК (p<0,05). Мы не обнаружили статистически значимого повышения уровня креатинина у животных группы ИК-NO. Концентрация креатинина у животных группы ИК-NO была ниже, чем у животных группы ИК-контроль, через 12 ч после отлучения от ИК: 183 (168; 196) мкмоль/л по сравнению с 273 (241; 306) мкмоль/л (p=0,008). При патоморфологическом исследовании печени и почек найдены характерные альтеративные изменения в тканях, нарушение кровообращения, воспалительная инфильтрация разной степени выраженности, что в комплексе является проявлением повреждающего воздействия ИК на ткани. У животных группы ИК-NO степень выраженности патологических изменений, измеряемая в баллах, была ниже, чем в контрольной группе, однако статистически значимых различий не было [15, 16].

В рамках исследования экспериментальных животных проведен анализ состояния поверхности образцов полых волокон мембран оксигенаторов, использованных во время четырехчасового ИК. Для этой цели проводили сканирующую электронную микроскопию с применением электронного микроскопа JEOL 1610LV (JEOL Limited, Япония). Выполнили исследование 3 образцов мембран оксигенаторов: 2 образцов — из группы ИК-NO и 1 образца — из контрольной группы [13, 14, 17]. В результате сравнения микрофотографий поверхности полых волокон мембран из полипропилена обнаружено, что на поверхности мембран контрольных образцов находилось значительно большее число фрагментов отложений фибрина, чем в образцах мембран из группы ИК-NO. Так, на микрофотографиях поверхностей мембран контрольных образцов число фрагментов отложения фибрина было в 2—7 раз больше, чем на микрофотографиях образцов, которые на протяжении 4 ч ИК контактировали с кровью, обработанной NO в концентрации 100 ppm [13].

3. Клиническое исследование влияния подачи газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур (ИК) на показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов

В ГБУЗ НО «НИИ — СККБ им. акад. Б.А. Королева» (Нижний Новгород) проведена оценка влияния подачи газообразного NO, генерируемого аппаратом ТИАНОКС КС, на показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов, клинических исходов операции (частоту послеоперационных осложнений и летальность пациентов) при проведении ИК продолжительностью более 90 мин. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ НО «НИИ — СККБ им. акад. Б.А. Королева» (протокол №6 от 08.07.2024). В исследование включены 86 пациентов обоего пола. Объем выборки рассчитан априори исходя из ожидаемой частоты послеоперационных осложнений (ОССН, ОДН, синдрома полиорганной недостаточности — СПОН) в течение 7 сут после операции в условиях ИК продолжительностью более 90 мин. Согласно данным литературы, частота осложнений составляла около 35—40%; предполагалось, что применение NO снизит ее до 15—20% (абсолютное снижение риска на 20 процентных пунктов). При α=0,05 и мощности 80% для сравнения двух независимых групп по бинарному

исходу требовалось не менее 37 пациентов в каждой группе. С учетом возможного выбытия до 15% целевой объем выборки составил 86 пациентов (по 43 в каждой группе). Промежуточный анализ не планировался; анализ выполнен по принципу intention-to-treat. Всем пациентам проведены операции на клапанах сердца и сочетанные вмешательства в условиях ИК. После рандомизации (метод конвертов) пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу (контроль), в которой использовали стандартный протокол анестезиологического обеспечения операции и ИК; 2-ю группу (исследуемую), пациентам которой проводили подачу NO (40 ppm) в линию доставки газов в оксигенатор аппарата ИК на всем протяжении перфузии. Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту и тяжести состояния не было (p>0,05). Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства на клапанах сердца или сочетанные операции на клапанах и коронарных артериях в условиях нормотермического ИК, а с целью защиты миокарда использовалась комбинированная кристаллоидная фармакохолодовая кардиоплегия раствором Custodiol (Dr. F.KÖHLER CHEMIE GmbH, Германия). Сравнение по показателю «характер операции» проведено между пациентами указанных групп по критерию Newman—Keuls (ANOVA), который не выявил статистически значимых различий между группами. Длительность ИК (среднее значение ± стандартное отклонение) составила у пациентов 1-й группы 99,3±6,5 мин, у пациентов 2-й группы — 111,3±7,9 мин, время пережатия аорты составило 75,1±4,9 мин (1-я группа), 84,1±5,1 мин (2-я группа). Статистически значимых различий между группами не выявлено.

У пациентов 1-й группы (контроль) ИК проводили по протоколу, принятому в клинике. У пациентов 2-й группы осуществляли подачу газообразного NO (40 ppm) в линию доставки газов в оксигенатор аппарата ИК. В качестве источника NO использовали аппарат ТИАНОКС КС. Дозирование NO осуществляли с помощью встроенного монитора генерирующего устройства. Величина потока NO составляла 250—300 мл/мин с концентрацией 44,5±0,72 ppm в потоке свежего кислорода. Средняя концентрация NO_2 составила 0,2—1,1 (0,80±0,06) ppm. Подачу NO в контур ИК начинали с момента выхода на расчетную объемную скорость перфузии и продолжали до момента окончания ИК. Фото подключения аппарата ТИАНОКС КС NO в операционной представлено на **рис. 2**.

Исследования биохимических показателей проводили на следующих этапах: 1— исходный, после доставки пациента в операционную; 2 — через 5 мин после начала ИК; 3 — на 60-й минуте ИК; 4 — на 90-й минуте ИК; 5 — по окончании ИК; 6 — по окончании операции; 7 — в 1-е послеоперационные сутки. Исследовали интенсивность свободно-радикального окисления липидов в плазме по содержанию промежуточных молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов и конечных продуктов — оснований Шиффа (ОШ). Интенсивность свободно-радикального окисления липидов в эритроцитах определяли по содержанию малонового диальдегида в эритроцитах (МДА); состояние антиоксидантной системы — по активности каталазы эритроцитов (АК); измеряли электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ); изучали агрегацию эритроцитов; исследовали концентрацию аденозинтрифосфата (АТФ), 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах; подсчитывали количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), методы описаны нами ра-

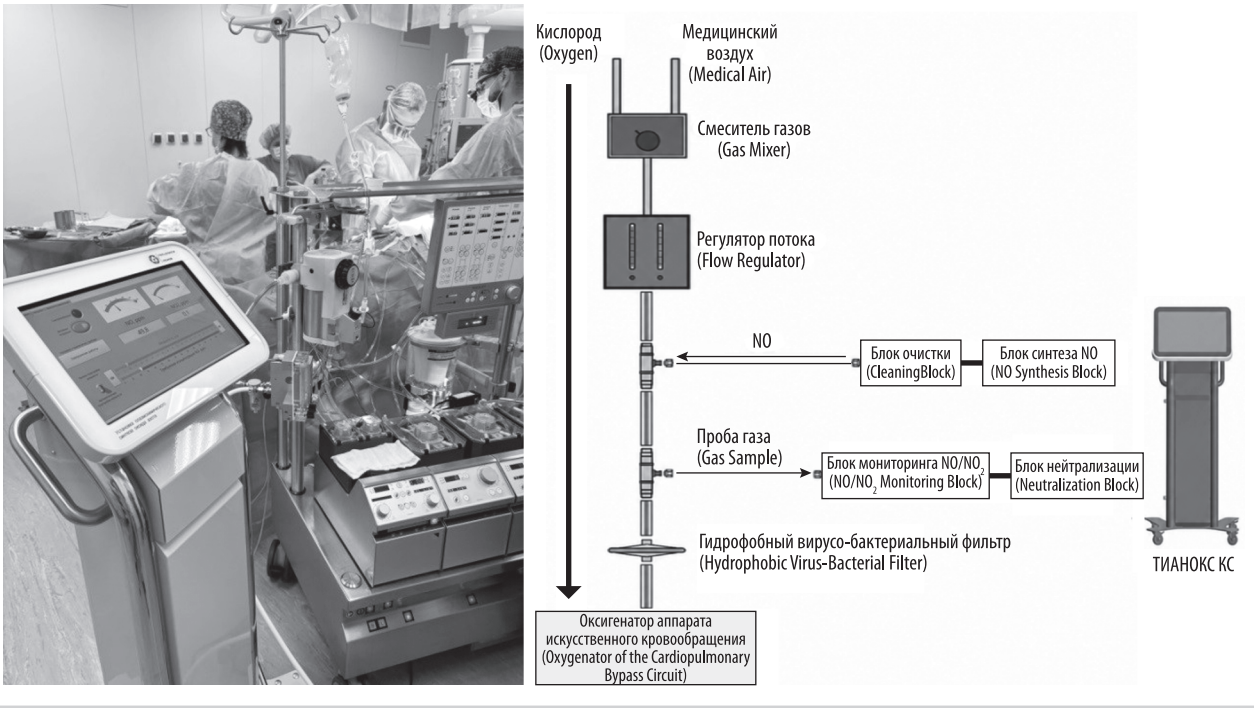


Рис. 2. **Схема подключения аппарата ТИАНОКС КС к магистрали доставки газовоздушной смеси аппарата искусственного кровообращения.**

Fig. 2. **Diagram showing the connection of the TIANOX KS device to the gas-air mixture delivery line of the cardiopulmonary bypass machine.**

нее [18, 19]. Исследовали клинические показатели — продолжительность послеоперационной ИВЛ, пребывания в ОРИТ, сроки нахождения в стационаре, частоту послеоперационных осложнений (ОССН, ОДН, СПОН), госпитальную летальность.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в пакетах программ Microsoft Excel 2003, Statistica 6, анализ четырехпольных таблиц сопряженности проводили онлайн на портале medstatistic.ru. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с помощью критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для оценки значимости различий нормально распределенных количественных показателей в двух независимых группах использовали дисперсионный анализ (ANOVA и Repeated Measures ANOVA) и критерий Даннета для множественных попарных апостериорных сравнений на этапах измерений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял p=0,05.

Результаты исследования. Проведение сравнительной оценки исследованных технологий при операциях с ИК продолжительностью более 90 мин показало следующее. Исследование содержания продуктов ПОЛ в плазме крови у больных двух групп выявило статистически значимо более низкие уровни триеновых конъюгатов на 60-й минуте ИК и в конце операции, а также оснований Шиффа на 60-й минуте ИК, по окончании ИК и в конце операции. Исследование активности каталазы эритроцитов показало статистически значимое снижение ее активности на всех этапах операции и ИК у пациентов контрольной группы и статистически значимый рост активности каталазы эритроцитов у пациентов исследуемой группы с момента начала ИК и подачи NO в экстракорпоральный контур. Выявлена статистически значимая разница по данному показателю между контрольной и исследуемой группами с момента начала ИК до окончания операции. Исследование концентрации МДА, одного из стабильных вторичных продуктов ПОЛ, широко используемого в качестве маркера окислительного стресса в эритроцитах, выявило статистически значимый ее рост у пациентов обеих групп. Однако если в контрольной группе максимальный рост концентрации МДА составил к 90 мин ИК до 501% от исходного, то в исследуемой группе максимальный рост составил 90% от исходного в начале ИК с последующим статистически значимым его снижением. Кроме этого, выявлены статистически значимо более низкие значения содержания МДА у пациентов исследуемой группы по сравнению с контролем на всем протяжении ИК. Исследование содержания АТФ в эритроцитах выявило отсутствие статистически значимых изменений данного показателя на всех этапах исследования у пациентов контрольной группы и статистически значимое возрастание содержания АТФ в эритроцитах с началом ИК и подачей в контур ИК NO, сохранявшееся до первых послеоперационных суток. Исследование содержания 2,3-ДФГ выявило снижение данного показателя, достигавшего минимального значения к 90-й минуте ИК у пациентов обеих групп, которое, однако, не имело статистической значимости. Не было статистически значимой разницы по содержанию 2,3-ДФГ на этапах исследования у больных сравниваемых групп. Исследование ЭФПЭ не выявило статистически значимых различий у больных как контрольной группы, так и исследуемой группы на этапах исследования. Исследование агрегации эритроцитов на этапах исследования выявило статистически значимый рост данного показателя у пациентов контрольной группы с момента начала ИК, достигавшего максимальных значений в 1-е послеоперационные сутки. Зарегистрировано отсутствие статистически значимых изменений агрегации эритроцитов у больных исследуемой группы и его снижение в 1-е сутки после операции. Исследование количества ЦЭК выявило статистически значимое снижение их количества параллельно у пациентов обеих групп; отмечен статистически значимо более низкий уровень ЦЭК у пациентов исследуемой группы начиная с 60 мин ИК и на всех последующих этапах. Наконец, не было статистически значимых различий между группами по продолжительности искусственной вентиляции легких (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 исследуемой группы по сравнению с контролем.

Таким образом, NO, применяемый при операциях в условиях ИК, вызывает антиоксидантный эффект, который проявляется в статистически значимом повышении активности каталазы и снижении уровня окислительного стресса, подтвержденном статистически значимым снижением уровня продуктов ПОЛ, как в плазме, так и в эритроцитах. Влияние NO на эритроциты заключается в высоком уровне АТФ в эритроцитах, статистически значимо превышающем исходные значения, и эффективном предупреждении повышения агрегации эритроцитов, статистически значимый рост которой мы выявили у пациентов контрольной группы. Отмечено, что NO оказывает защитное влияние на функцию эндотелия в ходе длительного ИК и способствует благоприятным клиническим исходам после операции. Летальных исходов в обеих группах больных в госпитальном периоде не было.

4. Клиническое исследование влияния подачи оксида азота в экстракорпоральный контур на интраоперационную защиту почек

Клинические исследования влияния подачи NO в экстракорпоральный контур (ИК) на интраоперационную защиту почек были выполнены НИИ кардиологии Томского НИМЦ Минобрнауки России (Томск). Ранее этой же группой авторов выполнена серия экспериментальных исследований, продемонстрировавших отчетливые органопротективные эффекты и хороший профиль безопасности NO, полученного по технологии плазмохимического синтеза, при моделировании кардиохирургических вмешательств и экстракорпорального кровообращения [20—22]. На основании полученных фундаментальных данных авторами спланировано и выполнено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) DEFENDER по определению эффективности и безопасности NO, полученного по технологии плазмохимического синтеза, в кардиохирургии высокого риска [23]. В качестве генератора NO использован аппарат ТИАНОКС КС. Целью исследования была оценка эффективности и безопасности периоперационного кондиционирования NO у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), подвергающихся плановым кардиохирургическим вмешательствам в условиях ИК, в отношении профилактики послеоперационного острого почечного повреждения. Протокол проведения исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения (протокол №237 от 20.12.2022). Исходная гипотеза состояла в том, что восполнение периоперационного дефицита NO у данной ко-

горты пациентов способно снизить частоту ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством острого почечного повреждения (КХ-ОПП) и замедлить дальнейшее прогрессирование почечной дисфункции без увеличения частоты нежелательных явлений.

Первичной конечной точкой исследования являлась частота ОПП в течение 7 сут после операции по критериям KDIGO 2012. К числу основных задач относилось сравнение тяжести и длительности ОПП, анализ динамики скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в краткосрочном и среднесрочном периодах наблюдения, а также изучение послеоперационных осложнений и параметров безопасности NO-терапии. В исследование включены 136 пациентов, рандомизированных в соотношении 1:1 в группу периоперационного кондиционирования оксидом азота и в контрольную группу стандартного периоперационного ведения без доставки NO. Расчет размера выборки РКИ DEFENDER основывался на данных предыдущих исследований, свидетельствующих о 66% частоте развития КХ-ОПП у пациентов высокого риска, в том числе с предоперационной ХБП [24]. При этом всем пациентам, вошедшим в исследование, в комплексе периоперационного обеспечения применялись практические рекомендации Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Консервативный сценарий при периоперационном применении комплекса KDIGO- bundle предполагал снижение частоты КХ-ОПП на 16% [25]. В серии более ранних исследований, проведенных авторским коллективом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, периоперационная NO-терапия даже в высоких концентрациях обладала хорошим профилем безопасности и приводила к снижению частоты КХ-ОПП на 50% [26—28]. На основании объединенных данных комбинации периоперационного применения NO и комплекса KDIGO- bundle частота развития КХ-ОПП в группе NO прогнозировалась на уровне 25%. С использованием формулы Лера для достижения мощности исследования 80% при уровне значимости α=0,05 потребовалось включение 61 пациента в каждую группу. С учетом ожидаемого уровня выбывания пациентов из исследования 10% итоговый размер выборки был увеличен до 68 пациентов в каждой группе, что в общей сложности составило 136 участников.

При ведении пациентов обеих групп на протяжении периоперационного периода применялись общепринятые нефропротективные стратегии, включая цель-ориентированную перфузию с поддержанием доставки кислорода более 280 мл/мин/м² во время ИК и соблюдение элементов комплекса KDIGO bundle интраоперационно и в течение 48 ч после операции.

Критериями включения являлись наличие ХБП с расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² не менее чем в течение 3 мес до операции, а также выполнение планового кардиохирургического вмешательства в условиях ИК.

Критериями исключения служили экстренная операция, введение потенциально нефротоксичных препаратов в течение 24 ч до вмешательства, критическое предоперационное состояние с потребностью в ИВЛ, инотропной или вазопрессорной поддержке либо механической поддержке кровообращения, беременность, участие в другом РКИ, активный эндокардит и/или сепсис, выраженная легочная гипертензия, возраст менее 18 лет и наличие трансплантации почки в анамнезе.

В группе вмешательства NO подавали в концентрации 80 ppm непрерывно (с помощью аппарата ТИАНОКС), начиная сразу после интубации трахеи через контур наркозно-дыхательного аппарата, далее во время ИК (с помощью аппарата ТИАНОКС КС) через оксигенатор аппарата ИК и затем в течение 6 ч после операции (с помощью аппарата ТИАНОКС) также через контур аппарата ИВЛ, если в случае более ранней экстубации не требовалось прекращение терапии. Предложенная стратегия обозначена авторами как кондиционирование NO. Кондиционирование NO — стратегия периоперационного фармакологического воздействия NO, инициирующая каскад физиологических и биохимических изменений для повышения резистентности биологических систем (отдельных клеток, тканей, органов, систем органов и организма в целом) к повреждающим факторам операционного периода, минимизации негативных эффектов стресс-факторов во время их непосредственного воздействия и/или усиления адаптационных возможностей после состоявшегося агрессивного воздействия. Данная стратегия объединяет для реализации в клинической практике все потенциальные механизмы NO-индуцированной органопротекции и отражает трехфазный подход со следующими компонентами. Прекондиционирование: предстрессорная стимуляция NO-зависимых цитопротекторных путей; интраоперационная заместительная терапия и коррекция возникающего в ходе проведения экстракорпорального кровообращения дефицита эндогенного NO. Посткондиционирование: постстрессорная минимизация повреждения через NO-опосредованную модуляцию окислительного стресса и воспаления.

Средняя продолжительность терапии NO составила 678±30 мин. Пациентам контрольной группы на всех этапах периоперационного ведения подавалась газовоздушная смесь без NO.

Результаты исследования. Периоперационное введение NO сопровождалось статистически значимым снижением частоты острого почечного повреждения в течение 7 сут после операции: 23,5% в группе NO и 39,7% в контрольной группе, RR 0,59; 95% ДИ 0,35—0,99 (p=0,043). При этом различий между группами по тяжести и длительности острого почечного повреждения не было. Через 6 мес после операции расчетная СКФ была выше в группе NO, чем в контрольной группе, и составила соответственно 50 [45; 54] и 45 [41; 51] мл/мин/1,73 м² (p=0,038). Прогрессирование ХБП до более тяжелой стадии отмечалось реже на фоне NO-терапии, однако данная разница не достигла статистической значимости: 10,3% по сравнению с 22,1% (p=0,062) [22].

Дополнительно показано статистически значимое снижение частоты послеоперационной пневмонии в группе NO — 14,7% по сравнению с 29,4% в контрольной группе, RR 0,50; 95% ДИ 0,25—0,99 (p=0,039). По другим госпитальным исходам, включая летальность, длительность ИВЛ, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и срок госпитализации, статистически значимых различий между группами не выявлено. Кроме того, у пациентов группы NO регистрировались более низкие уровни тропонина I через 6 ч (2,616 [1,639; 3,901] нг/мл по сравнению с 6,605 [3,881; 8,030] нг/мл; p<0,001) и 24 ч после операции (1,844 [1,409; 2,847] нг/мл по сравнению с 5,346 [2,384; 11,161] нг/мл; p<0,001), что указывает на возможный сопутствующий кардиопротективный эффект вмешательства.

Профиль безопасности периоперационного введения NO был благоприятным. Концентрация диоксида азота во вдыхаемой смеси не превышала 2 ppm и оставалась ниже предустановленного порогового значения 3 ppm. Уро-

вень метгемоглобина через 6 ч после операции был выше у пациентов группы NO по сравнению с контролем, однако ни у одного пациента не превышал клинически значимого порога 5%. Частота гемотрансфузий, объем послеоперационной кровопотери и количество тромбоцитов в первые сутки после операции статистически значимо не различались между группами. Нежелательных явлений, органной дисфункции или необходимости повторного начала NO-терапии, непосредственно связанных с вмешательством, не было.

5. Обсуждение результатов

В работе представлен впервые разработанный медицинский плазмохимический аппарат для ввода NO непосредственно в экстракорпоральный контур мембранного оксигенатора аппарата ИК или ЭКМО. Данный аппарат, аналогов которого в мире не нет, разработан и произведен в России. Техническое решение заключается в синтезе NO в плазме диффузных слаботочных (<1 А) разрядов микросекундных длительностей, распределенных равномерно в объеме кольцевого разрядного промежутка, что обеспечило большой срок службы электродной системы — до 6000 ч и низкий уровень нежелательных примесей.

Несмотря на почти тридцатилетний опыт экспериментальных и клинических исследований подачи NO в оксигенаторы аппаратов ИК и систем ЭКМО, до 2023 г. не было убедительных данных о безопасности контакта NO, который является достаточно активным химическим соединением, с полимерами полых волокон газообменных мембран [13, 14]. Результаты единственной работы, посвященной исследованию *ex vivo* взаимодействия NO в высоких концентрациях (224±10 ppm) с полимером мембран оксигенаторов аппаратов ИК, опубликованы S.C. Body и соавт. в 1999 г. На основании изучения газового состава крови, давления газовой смеси в различных участках контура ИК, а также результатов электронной микроскопии полых волокон мембраны авторы сделали заключение о безопасности подачи NO в оксигенаторы с мембраной из полипропилена [17]. Следует отметить, что детальный анализ химического состава газовой смеси после выхода из оксигенатора, а также жидкости, заполняющей контур ИК, в этом исследовании не проводили. Проведенные нами экспериментальные исследования указали на то, что оксигенатор с мембраной из полых волокон полипропилена сохраняет свои массообменные характеристики в присутствии NO в концентрации 500 ppm на протяжении 6 ч. Важным результатом исследования было отсутствие признаков химического взаимодействия полипропилена с NO [13]. Кроме этого, выполнена ИК-спектроскопия материала мембраны с преобразованием Фурье [13]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что полипропилен не подвергался каким-либо изменениям при воздействии NO в концентрации 500 ppm, что подтверждается отсутствием отражающих хемосорбцию NO характерных сдвигов полос в ИК-спектре полипропилена. Не обнаружены и признаки физической сорбции NO на полипропилене. На втором этапе работ проведено экспериментальное исследование на свиньях для изучения влияния NO, подаваемого в оксигенатор во время ИК, на функциональное состояние и морфологические изменения внутренних органов. Отмечены стабильные как биохимические (АсАТ, АлАТ, креатинин), так и морфологические (состояние печени, почек, головного мозга, миокарда) показатели у животных, которым в ходе длительного ИК подавался NO [15, 16].

Клинические исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения аппарата ТИАНОКС КС, выполнены после положительных результатов экспериментальной работы и одобрения локальными этическими комитетами организаций-исследователей. Исследования влияния экстракорпорального введения NO на показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов также выполнены впервые в Российской Федерации [21]. Показано, что подача NO в экстракорпоральный контур обеспечивала антиокислительный эффект, снижала уровень окислительного стресса, поддерживала высокий уровень АТФ в эритроцитах, эффективно предупреждала повышение агрегации эритроцитов, оказывала защитное влияние на функцию эндотелия в ходе длительного ИК [18, 19, 29].

Исследования влияния периоперационного введения NO, полученного путем плазмохимического синтеза на аппарате ТИАНОКС КС, на частоту острого почечного повреждения выполнены впервые в Российской Федерации. Показано, что применение экстракорпорального введения NO в ходе ИК сопровождалось статистически значимым снижением частоты острого почечного повреждения в течение 7 сут после операции и защитным воздействием на миокард (более низкие уровни тропонина I через 6 ч и 24 ч после операции).

Важные данные были получены и в оценке профиля безопасности экстракорпорального введения NO. Так, в ходе ИК и через 6 ч после операции уровень метгемоглобина ни у одного пациента не превышал клинически значимого порога 5%. Частота гемотрансфузий, объем послеоперационной кровопотери и количество тромбоцитов в 1-е сутки после операции статистически значимо не различались между группами. Нежелательных явлений, органной дисфункции или необходимости повторного начала NO-терапии, непосредственно связанных с вмешательством, не было.

Заключение

Впервые разработан медицинский плазмохимический аппарат синтеза оксида азота (ТИАНОКС КС) для его подачи непосредственно в экстракорпоральный контур аппаратов искусственного кровообращения и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Безопасность и эффективность его применения показана как в экспериментах на животных, так и в рандомизированных клинических исследованиях.

Финансирование

1. Финансирование работ ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ» Госкорпорации «Росатом» (Саров) осуществлялось АО «Росатом РДС».
2. Работы ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт Петербург), ГБУЗ НО «НИИ — СККБ им. акад. Б.А. Королева» (Нижний Новгород), ФГБНУ «Томский НИМЦ» (Томск) осуществлялись при финансовой поддержке ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ» Госкорпорации «Росатом».
3. Работы ФГБОУ ВО «РХТУ им. Д.И. Менделеева» Минобрнауки России (Москва) осуществлялись при финансовой поддержке ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт Петербург).

Конфликт интересов

1. Конфликт интересов авторами ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ» Госкорпорации «Росатом», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт Петербург), ФГБОУ ВО «РХТУ им. Д.И. Менделеева» Минобрнауки России (Москва) не заявлен.
2. Конфликт интересов НИИ кардиологии Томского НИМЦ Минобрнауки России (Томск). Указанное исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках темы государственного задания №125041705260-5 на проведение фундаментальных научных исследований.
3. Конфликт интересов Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского Минобрнауки России. Указанное исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №25-15-20083.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширшин А.С. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. *Приборы и техника эксперимента*. 2019;(5):158-159.
Buranov SN, Karelin VI, Selemir VD, Shirshin AS. Device for inhalation NO-therapy. *Pribory i tekhnika experimenta*. 2019;(5):158-159. (In Russ.).
https://doi.org/10.1134/S0032816219040037
2. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширшин А.С., Пичугин В.В., Домнин С.Е. Аппарат ингаляционной терапии оксидом азота «ТИАНОКС» и первый опыт его клинического применения в кардиохирургии. *Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии: материалы научно-образовательной конференции*. 30—31 марта 2018 г., Санкт-Петербург. СПб; 2018:4-9. Ссылка активна на 24.07.26.
Buranov SN, Karelin VI, Selemir VD, Shirshin AS, Pichugin VV, Domnin SE. Apparat ingalyatsionnoj terapii oksidom azota «TIANOKS» i pervyj opyt ego klinicheskogo primeneniya v kardiokhirurgii. *Aktual'nye voprosy i innovatsionnye tekhnologii v anesteziologii i reanimatologii: materialy nauchno-obrazovatel'noj konferentsii*. 30—31 marta 2018 g., Sankt-Peterburg. SPb; 2018:4-9. Accessed July 24, 2026. (In Russ.).
https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/anesthesiology/03-2018/tezis.pdf
3. Селемир В.Д., Буранов С.Н., Ширшин А.С. Современные инженерные решения создания оригинального отечественного генератора оксида азота («Тианокс»). *Пульмонология*. 2024;34(3):409-416.
Selemir VD, Buranov SN, Shirshin AS. Modern engineering solutions for an original domestic nitric oxide generator ("Tianox"). *Pul'monologiya*. 2024;34(3):409-416. (In Russ.).
https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-409-416
4. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Лукинов В.Л. Предикторы ранних осложнений после протезирования восходящей аорты. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022; 37(2):65-73.
Kozlov BN, Panfilov DS, Sonduev EL, Lukinov VL. Predictors of early adverse events after ascending aortic replacement. *Sibirskij zhurnal klinicheskoj i eksperimental'noj mediciny*. 2022; 37(2):65-73. (In Russ.).
https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-65-73
5. Энгиноев С.Т., Демецкая В.В., Козьмин Д.Ю., Пасюга В.В., Демин Д.А., Демина Е.В., Стомпель Д.Р., Чернов И.И. Послеоперационные осложнения и предикторы летальности в хирургии «левостороннего» инфекционного эндокардита: одноцентровое ретроспективное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5384.
Enginoev ST, Demetskaya VV, Kozmin DYu, Pasyuga VV, Demin DA, Demina EV, Stompel DR, Chernov II. Postoperative complications and predictors of mortality in surgery for left-sided infective endocarditis: a singlecenter retrospective study. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2023;28(3S):5384. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5384
6. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, Sisillo E. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2008;22(6):814-822.
https://doi.org/10.1053/j.jvca.2008.08.004
7. Белов Ю.В., Катков А.И., Винокуров И.А., Стоногин А.В., Комаров Р.Н. Продолжительность искусственного кровообращения как предиктор ранних результатов после операции на сердце. *Хирургия*. 2015;5:4-13.
Belov YuV, Katkov AI, Vinokurov IA, Stonogin AV, Komarov RN. Cardiopulmonary bypass duration as predictor of immediate results after cardiac surgery. *Khiryrgiya*. 2015;5:4-13. (In Russ.).
8. Chalmers J, Pullan M, Mediratta N, Poullis M. A need for speed? Bypass-time and outcomes after isolated aortic valve replacement surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2014;19(1):21-26.
https://doi.org/10.1093/icvts/ivu102
9. Селемир В.Д., Буранов С.Н., Ширшин Ф.С., Голованов В.В. Аппарат для терапии оксидом азота в условиях искусственного кровообращения. *Журнал технической физики*. 2026;96(6):1137-1146.
Selemir VD, Buranov SN, Shirshin AS, Golovanov VV. Apparatus for nitric oxide therapy under cardiopulmonary bypass. *Zhurnal tekhnicheskoj fiziki*. 2026;96(6):1137-1146. (In Russ.).
https://doi.org/10.61011/JTF.2026.06.62995.315-25
10. Патент РФ на промышленный образец №150966/14.01.2026. МКПО 24-01. Бюлл. №1. Буранов С.Н., Голованов В.В., Селемир В.Д., Ширшин А.С. *Аппарат для терапии оксидом азота*. Ссылка активна на 30.05.26.
Patent RF na promyshlennyj obrazets №150966/14.01.2026. MKPO 24-01. Byull. №1. Buranov SN, Golovanov VV, Selemir VD, Shirshin AS. *Apparat dlya terapii oksidom azota*. Accessed May 30, 2026. (In Russ.).
https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet
11. Патент РФ на изобретение №2858682/23.03.2026. Бюлл. №9. Буранов С.Н., Голованов В.В., Селемир В.Д., Ширшин А.С. *Разрядная камера для получения окиси азота*. Ссылка активна на 24.07.2026.
Patent RF na izobretenie №2858682/23.03.2026. Byull. №9. Buranov SN, Golovanov VV, Selemir VD, Shirshin AS. *Razryadnaya kamera dlya polucheniya okisi azota*. Accessed July 24, 2026. (In Russ.).
https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet
12. Каменщиков Н.О., Те М.А., Подоксенов Ю.К., Кравченко И.В., Чурилина Е.А., Козулин М.С., Свирко Ю.С., Гусакова А.М., Козлов Б.Н. Периоперационное кондиционирование оксидом азота для предотвращения острого почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с хронической болезнью почек: промежуточные результаты рандомизированного контролируемого исследования DEFENDER. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2024;4:127-138.
Kamenshchikov NO, Tyo MA, Podoksenov YK, Kravchenko IV, Churilina EA, Kozulin MS, Svirko YS, Gusakova AM, Kozlov BN. Perioperative nitric oxide conditioning to prevent acute kidney injuty during cardiac surgery in patients with chronic kidney disease: interim results of the randomised controlled DEFENDER trial. *Annals of Critical Care*. 2024;4:127-138. (In Russ.).
https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-4-127-138
13. Радовский А.М., Воротынцев И.В., Атласкин А.А., Петухов А.Н., Крючков С.С., Атласкина М.Е., Степакова А.Н., Маричев А.О., Барыгин Е.К., Осовских В.В., Селемир В.Д., Буранов С.Н., Голованов В.В., Ширшин А.С., Валуева Ю.В., Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е. Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2024;20(1):50-62.
Radovskiy AM, Vorotyntsev IV, Atlaskin AA, Petukhov AN, Kryuchkov SS, Atlaskina ME, Stepakova AN, Marichev AO, Barygin EK, Osovskikh VV, Selemir VD, Buranov SN, Golovanov VV, Shirshin AS, Valueva YuV, Pichugin VV, Domnin SE, Bautin A.E. The Effect of High Nitric Oxide Concentrations on Oxygenators in Cardiopulmonary Bypass Machines (Experimental Study). *Obshchaya reanimatologiya*. 2024;20(1):50-62. (In Russ.).
https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2351
14. Барыгин Е.К., Маричев А.О., Радовский А.М., Осовских В.В., Афанасьева К.Ю., Козырев Д.А., Чомахашвили И.Г., Аблесимов Г.Н., Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е. Подача оксида азота в оксигенаторы искусственного и вспомогательного кровообращения. Современ-

ное состояние и перспективы развития технологии (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2025;22(1):151-162.
Barygin EK, Marichev AO, Radovskiy AM, Osovskikh VV, Afanasyeva KYu, Kozyrev DA, Chomahashvili IG, Ablesimov GN, Pichugin VV, Domnin SE, Bautin AE. Nitric oxide delivery into oxygenators of artificial and assisted blood circulation. Current state and prospects of technology development (literature review). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2025;22(1):151-162. (In Russ.).
https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-151-162

15. Radovskiy AM, Bautin AE, Marichev AO, Osovskikh VV, Semenova NY, Artyukhina ZE, Murashova LA, Zinserling VA. NO Addition during Gas Oxygenation Reduces Liver and Kidney Injury during Prolonged Cardiopulmonary Bypass. *Pathophysiology*. 2023;30:484-504.
https://doi.org/10.3390/pathophysiology30040037

16. Баутин А.Е., Радовский А.М., Маричев А.О., Осовских В.В., Семенова Н.Ю., Артюхина З.Е., Воронин С.Е., Мурашова Л.А., Котин Н.А., Цинзерлинг В.А. Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние внутренних органов: экспериментальное исследование. *Пульмонология*. 2024;34(3):350-363.
Bautin AE, Radovskiy AM, Marichev AO, Osovskikh VV, Semenova NY, Artyukhina ZE, Voronin SE, Murashov LA, Kotin NA, Zinserling VA. The effect of nitric oxide supplied to the oxygenator of the cardiopulmonary bypass on the functions and morphology of internal organs: experimental animal study. *Pul'monologiya*. 2024;34(3):350-363. (In Russ.).
https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-350-363

17. Body SC, FitzGerald D, Voorhees C, Hansen E, Crowley C, Voorhees ME, Shernan SK. Effect of nitric oxide upon gas transfer and structural integrity of a polypropylene membrane oxygenator. *ASAIO Journal*. 1999;45(6): 550-554.
https://doi.org/10.1097/00002480-199911000-00008

18. Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Селемир В.Д., Богуш А.В., Трофимов Р.Д., Старшов А.С., Сандалкин Е.В., Пахомов И.А., Жиляев С.А., Князева Е.А. Исследование эффективности применения оксида азота во время и после операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):44-52.
Pichugin VV, Deryugina AV, Selemir VD, Bogush AV, Trofimov RD, Starshov AS, Sandalkin EV, Pakhomov IA, Zhilyaev SA, Knyazeva EV. Study of the effectiveness of nitric oxide use during and after heart valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Sibirskij zhurnal klinicheskoj i eksperimental'noj mediciny*'. 2025;40(2):44-52. (In Russ.).
https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-44-52

19. Pichugin V, Volvach A, Deryugina A, Selemir V, Domnin S, Fedorov S, Danilova D, Starshov A, Trofimov R. Enhanced Organ Protection During Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: Synergistic Effects of Nitric Oxide and Hydrogen Therapy, *Journal of Cardiac Surgery*. 2025;6:12.
https://doi.org/10.1155/jocs/6749229

20. Kamenshchikov NO, Podoksenov YK, Kozlov BN, Maslov LN, Mukhomedzyanov AV, Tyo MA, Boiko AM, Margolis NY, Boshchenko AA, Serebryakova ON, Dzyuman AN, Shirshin AS, Buranov SN, Selemir VD. The nephroprotective effect of nitric oxide during extracorporeal circulation: An experimental study. *Biomedicines*. 2024;12(6):1298.
https://doi.org/10.3390/biomedicines12061298

21. Kamenshchikov NO, Diakova ML, Podoksenov YK, Churilina EA, Rebrova TY, Akhmedov SD, Maslov LN, Mukhomedzyanov AV, Kim EB, Tokareva ES, Kravchenko IV, Boiko AM, Kozulin MS, Kozlov BN. Potential mechanisms for organoprotective effects of exogenous nitric oxide in an experimental study. *Biomedicines*, 2024;12(4):719.
https://doi.org/10.3390/biomedicines12040719

22. Kamenshchikov NO, Churilina EA, Korepanov VA, Rebrova TY, Sukhodolo IV, Kozlov BN. Effect of inhaled nitric oxide on intestinal integrity in cardiopulmonary bypass and circulatory arrest simulation: an experimental study. *Indian Journal of Anaesthesia*, 2024;68(7):623-630.
https://doi.org/10.4103/ija.ija_1267_23

23. Kamenshchikov NO, Tyo MA, Berra L, Kravchenko IV, Kozlov BN, Gusakova AM, Podoksenov YK. Perioperative nitric oxide conditioning reduces acute kidney injury in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (the DEFENDER trial): a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2025;143(2):287-299.
https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000005494

24. Cho JS, Shim JK, Lee S, Song JW, Choi N, Lee S, Kwak YL. Chronic progres sion of cardiac surgery associated acute kidney injury: Intermediary role of acute kidney disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021; 161:681-8.e3.
https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.101

25. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, Zarbock A. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: The PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2017; 43:1551-61.
https://doi.org/10.1007/s00134-016-4670-3

26. Kamenshchikov NO, Mandel IA, Podoksenov YK, Svirko YS, Lomivorotov VV, Mikheev SL, Kozlov BN, Shipulin VM, Nenakhova AA, Anfinogenova YJ. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;157(6):2328-2336.
https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.117

27. Kamenshchikov NO, Anfinogenova YJ, Kozlov BN, Svirko YS, Pekarskiy SE, Evtushenko VV, Lugovsky VA, Shipulin VM, Lomivorotov VV, Podoksenov YK. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;163(4):1393-1403.
https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182

28. Kamenshchikov NO, Safaee Fakhr B, Kravchenko IV, Dish AY, Podoksenov YK, Kozlov BN, Kalashnikova TP, Tyo MA, Anfinogenova ND, Boshchenko AA, Berra L. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Nitric Oxide*. 2024;149:41-48.
https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.06.003

29. Deryugina AV, Pichugin VV, Bogush AV, Danilova DA, Pakhomov IA, Zhilyaev SA, Polozova AV, Talamanova MN, Brichkin YuD. Effect of the duration of cardiopulmonary bypass on oxidative stress and metabolic activity of erythrocytes and their correction by nitric oxide. *Opera Medica et Physiologica*. 2026;13(2):95-103.
https://doi.org/10.24412/2500-2295-2026-2-95-103

Поступила 17.08.2026
Received 17.08.2026
Принята к печати 29.08.2026
Accepted 29.08.2026