

УДК [612.127.4-02:616.61]-092

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-18-25>

ВЛИЯНИЕ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ЦИРКУЛЯТОРНЫМ АРЕСТОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

БОЙКО А.М.^{1*}, КАМЕНЩИКОВ Н.О.¹, МИРОШНИЧЕНКО А.Г.¹, ПОДОКСЕНОВ Ю.К.¹, СЕРЕБРЯКОВА О.Н.², ДЗЮМАН А.Н.², СВЕРКО Ю.С.¹, ДЫМБРЫЛОВА О.Н.¹, ЛУГОВСКИЙ В.А.¹, ДЬЯКОВА М.Л.¹, ПАНФИЛОВ Д.С.¹, КОЗЛОВ Б.Н.¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность доставки оксида азота для защиты почек при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста в эксперименте.

Материалы и методы. Выполнено экспериментальное моделирование искусственного кровообращения с циркуляторным арестом на экспериментальных животных – 20 баранах Алтайской породы массой 30–32 кг. Циркуляторный арест выполнялся в условиях умеренной гипотермии (30–32°C) в течение 15 мин с последующей реперфузией и согреванием до 37°C. Животные были разделены на 2 равные группы: 10 баранов получали терапию оксидом азота (NO) в виде ингаляционной подачи и доставки в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения в дозе 80 ppm (основная группа); 10 баранов составили контрольную группу (без NO-терапии). Проводился забор биологических жидкостей и биопсийного материала для последующей оценки безопасности применения NO и его нефропротективных свойств.

Результаты. Предлагаемая методика терапии оксидом азота при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным арестом в эксперименте является безопасной и не приводит к увеличению потенциально опасных метаболитов выше допустимых значений. В основной группе средняя концентрация NO₂ на протяжении всего

периода эксперимента составляла $1,2 \pm 0,19$ ppm при максимально допустимом уровне 3 ppm., концентрация метгемоглобина (MetHb) в крови – $2,3 \pm 0,34\%$ при максимально разрешенном уровне 5%. Выявлено статистически значимое снижение липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL): в основной группе $0,67 \pm 0,255$ нг/мл против $2,23 \pm 0,881$ в контрольной группе, $p = 0,0001$. По морфологическим данным, признаки острого повреждения почек в основной группе выражены в меньшей степени.

Заключение. Предлагаемая методика терапии NO в дозе 80 ppm при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста в эксперименте является безопасной и ассоциирована со снижением маркеров повреждения и выраженности морфологических признаков острого почечного повреждения.

Ключевые слова: оксид азота, острое почечное повреждение, нефропротекция.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет финансирования гранта Министерства высшего образования и науки на создание новой лаборатории «Лаборатория медицины критических состояний» (Распоряжение Минобрнауки России МН-8/1284 от 24.10.2022).

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования:

Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Мирошниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н., Свирко Ю.С., Дымбрылова О.Н., Луговский В.А., Дьякова М.Л., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на повреждение почек при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным арестом в эксперименте. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 18-25. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25>

*Корреспонденцию адресовать:

Бойко Александр Михайлович, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а, E-mail: boiko.cardio@yandex.ru

© Бойко А.М. и др.

ORIGINAL RESEARCH

INFLUENCE OF NITRIC OXIDE DELIVERY ON KIDNEY DAMAGE IN EXPERIMENTAL MODEL OF CARDIOPULMONARY BYPASS WITH CIRCULATORY ARREST

Alexander M. Boyko^{1*}, Nikolay O. Kamenshchikov¹, Andrey G. Miroshnichenko¹, Yuri K. Podoksenov¹, Olga N. Serebryakova², Anna N. Dzyuman², Yulia S. Svirko¹, Ochirma N. Dymbrylova¹, Vladimir A. Lugovskiy¹, Maria L. Diakova¹, Dmitry S. Panfilov¹, Boris N. Kozlov¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the efficiency and safety of nitric oxide delivery for kidney protection in the simulation of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest in the experiment.

Materials and Methods. We performed an experimental modeling of cardiopulmonary bypass with circulatory arrest in 20 sheep of the Altai breed weighing 30–32 kg. Circulatory arrest was performed at moderate hypothermia (30–32°C) for 15 minutes and was followed by reperfusion and warming up to 37°C. Animals were divided into 2 equal groups: 10 sheep which received nitric oxide (NO) through the inhalations supply and cardiopulmonary bypass machine at a dose of 80 ppm, and 10 control sheep. We further collected biological fluids and tissue specimens for subsequent assessment of the safety of NO use and its nephroprotective properties.

Results. The proposed method of NO therapy during the cardiopulmonary bypass with circulatory arrest was safe and did not lead to an increase in toxic metabolites. In sheep which received NO therapy, the average concentration of NO₂ throughout the entire period of the

experiment was 1.2 ± 0.19 ppm (with a maximum allowable concentration of 3.0 ppm), and the concentration of methemoglobin (MetHb) was $2.3 \pm 0.34\%$ (with a maximum allowable level of 5.0%). Neutrophilic gelatinase-associated lipocalin (NGAL) was significantly lower in sheep which received NO therapy (0.67 ± 0.255 ng/mL versus 2.23 ± 0.881 ng/mL in the control group, $p = 0.0001$). Acute kidney injury was mitigated in sheep which received NO therapy.

Conclusion. Experimental delivery of NO at a dose of 80 ppm during the cardiopulmonary bypass and circulatory arrest is safe and is associated with reduced acute kidney injury.

Keywords: nitric oxide, cardiopulmonary bypass, acute kidney injury, nephroprotection.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was funded by a grant from 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).

◀ English

For citation:

Alexander M. Boyko, Nikolay O. Kamenshchikov, Andrey G. Miroshnichenko, Yuri K. Podoksenov, Olga N. Serebryakova, Anna N. Dzyuman, Yulia S. Svirko, Ochirma N. Dymbrylova, Vladimir A. Lugovskiy, Maria L. Diakova, Dmitry S. Panfilov, Boris N. Kozlov. Influence of nitric oxide delivery on kidney damage in experimental model of cardiopulmonary bypass with circulatory arrest. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 18-25. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25>

*Corresponding author:

Alexandr M. Boyko, 111a, Kievskaya Street., Tomsk, 634012, Russian Federation, E-mail: boiko.cardio@yandex.ru
© Alexandr M. Boyko, et al.

Введение

За последние годы отмечается неуклонно возрастающая потребность в хирургическом лечении заболеваний дуги аорты. По данным литературы, распространенность аневризматического поражения грудной аорты составляет 9–16 случаев на 100 000 человек в год [1, 2] и около 60% из них локализовано в восходящем отделе [3]. Хирургическое вмешательство на дуге аорты является сложной процедурой с высоким уровнем риска послеоперационных осложнений и смертности.

Ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством острое почечное повреждение (ОПП) является распространенным осложнением, оказывающим существенное негативное влияние на кратко- и долгосрочный прогноз [4] и увеличивает экономические затраты на лечение пациентов. Затраты здравоохранения, связанные с ОПП, в промышленно развитых странах оцениваются в 1 млрд долларов США. Также данные пациенты требуют дополнительных финансовых затрат уже после выписки из стационара, что, несомненно, подчеркивает значимость этой проблемы в кардиохирургии. В этой связи разработка нефропротекторных стратегий является актуальной задачей исследований многих групп учёных. Перспективным направлением считается идентификация фармакологических агентов, являющихся медиаторами реализации нефропротекторных механизмов при операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом. Учитывая плюрипотентные свойства оксида азота (NO), использование его с целью снижения частоты и выраженности ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством, выглядит многообещающей методикой.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность доставки оксида азота для защиты почек при моделировании операций на дуге аорты с циркуляторным арестом в эксперименте.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с международными стандартами гуманного обращения с животными и директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, а также согласно приказу Минздрава №199н «Об утверждении пра-

вил надлежащей лабораторной практики» от 1 апреля 2016 г., Принципам надлежащей лабораторной практики ГОСТ 33044–2014 и руководству Janet C. Garber, «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council», 2011.

Перспективное экспериментальное исследование проводили на 20 баранах Алтайской породы массой 30–32 кг. Животные были разделены на 2 равные группы: 10 баранам проводилась донация NO в дозе 80 ppm; 10 баранов составили контрольную группу.

Эксперимент начинали с пункции и катетеризации периферической вены в асептических условиях. После премедикации и вводной анестезии 200 mg пропофола выполняли прямую ларингоскопию с последующей оротрахеальной интубацией. Искусственную вентиляцию лёгких проводили с помощью аппарата искусственной вентиляции лёгких Puritan Bennett 760 (США) с дыхательным объемом 8 мл/кг и частотой дыхательных движений 15–20 в минуту в режиме Controlled Mandatory Ventilation (CMV) с управлением по объему, фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) 50% и положительным конечно-экспираторным давлением 5 см H₂O. Поддержание анестезии обеспечивали инфузией 10% раствора пропофола 4 мг/кг/ч. Нервно-мышечная блокада достигалась применением пипекурония бромида 0,1 мг/кг. При анестезии использовали стандартный мониторинг, включавший ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального давления, пульсоксиметрию, термометрию с помощью мониторинговой системы Nihon Kohden BSM-4104A (Япония), учет диуреза. Температурный датчик устанавливали в пищевод. Для инвазивного измерения артериального давления и забора образцов для лабораторного анализа газового состава крови катетеризировали общую сонную артерию катетером 7F. Для инфузионной терапии катетеризировали внутреннюю яремную вену катетером 7F.

Забор крови проводили в начале эксперимента (после катетеризации общей сонной артерии и внутренней яремной вены), в начале искусственного кровообращения (ИК) и в конце эксперимента (непосредственно перед выводом животных из эксперимента). Кислотно-основное состояние артериальной крови и её электролитный баланс определяли на приборе STAT PROFILE Critical Care XPRESS (Nova Biomedical, США). Также с помощью данного

газоанализатора методом отражающей фотометрии контролировали уровень MetHb. Забор мочи проводили после катетеризации мочевого пузыря и перед выводом животных из эксперимента для определения уровня uNGAL. Мочу замораживали сразу после центрифугирования при 1500 ± 3 g в течение 10 мин. Уровень uNGAL определяли методом иммуоферментного анализа (Nucult Biotech, Uden, Нидерланды) с использованием анализатора иммуоферментного анализа Sunrise (Tecan, M€annedorf, Швейцария).

Для проведения ИК использовали аппарат искусственного кровообращения Maquet Jostra HL20, неонатальный оксигенатор Kids D100 (Dideco, Италия). Площадь поверхности тела барана считали равной $1,1 \text{ м}^2$. ИК осуществляли в непульсирующем режиме. Подключенные аппарат искусственного кровообращения осуществляли по принятой методике по схеме

«аорта – полые вены». Перфузионный индекс составлял 2 л/мин/м^2 . Для обеспечения гипокоагуляции во время ИК применялся гепарин в дозе 3 мг/кг с поддержанием уровня активированного времени свертывания $> 450 \text{ сек}$. Вазоактивные препараты в обеих группах не применяли.

В основной группе проводили периперационную донацию NO в дозе 80 ppm . Непосредственно после интубации трахеи и перевода животных на ИВЛ происходила инициация доставки NO, для чего в дыхательный контур в асептических условиях встраивали коннектор с люер-переходником, через который производилась донация NO. Далее газоздушная смесь проходила через поглотитель, содержащий гидроксид кальция, очищаясь от NO_2 . Из линии вдоха осуществляли забор газов для мониторинга фракционной концентрации NO/NO₂ во вдыхаемой смеси (рисунок 1).

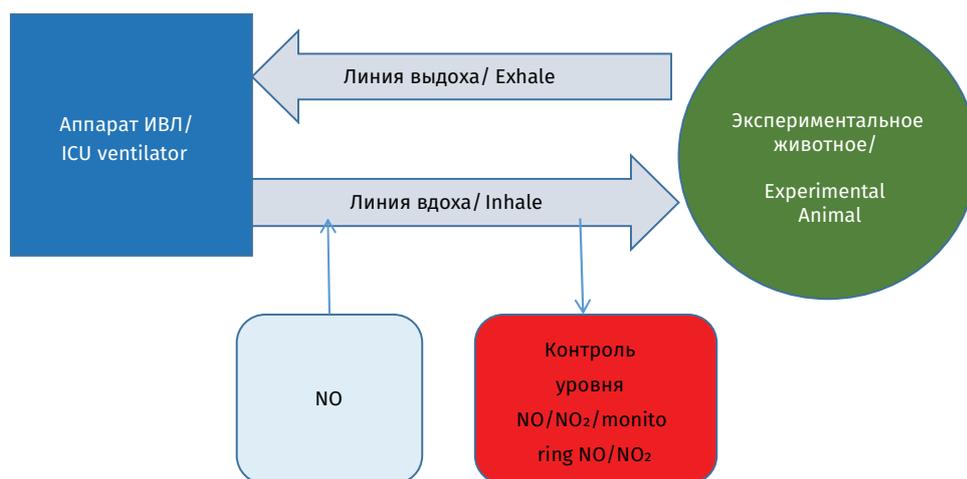


Рисунок 1.
Доставка оксида азота.

Figure 1.
Delivery of nitric oxide.

После начала ИК и достижения расчётной объёмной скорости перфузии осуществляли доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции. В магистраль подачи газовой-воздушной смеси в асептических условиях встраивали дополнительную линию для доставки NO. Коннектор линии доставки NO был максимально приближен к оксигенатору аппарата ИК и имел бактериальный фильтр (рисунок 2).

Доставку и мониторинг NO и NO₂ осуществляли с помощью аппарата для терапии оксидом азота «ТИАНОКС» (РФЯЦ-ВНИИЭФ, Саров, РФ). После достижения умеренной гипотермии ($30\text{--}32^\circ\text{C}$) проводился циркуляторный арест путём пережатия нисходящей аорты в течение 15 мин с последующей реперфузией и согреванием до 37°C . Во время проведения гипотермического циркуляторного ареста доставка NO не проводилась. После перевода на самостоятельное кровообращение доставка NO продолжалась до вывода животных из эксперимента.

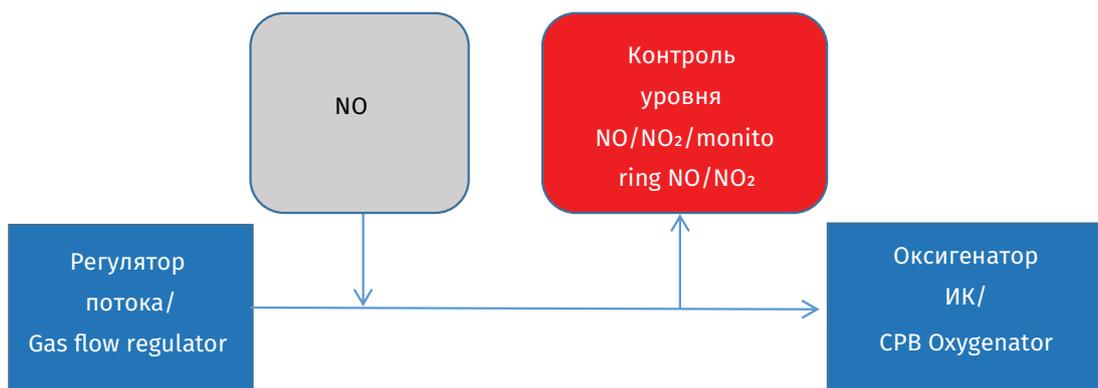
После перевода на самостоятельное кровообращение доставка NO продолжалась до вывода животных из эксперимента.

В группе контроля донацию NO не проводили. Эксперимент включал циркуляторный арест в условиях умеренной гипотермии ($30\text{--}32^\circ\text{C}$) в течение 15 мин с последующей реперфузией и согреванием до 37°C . После этого животных отлучали от аппарата ИК и наблюдали на фоне самостоятельного кровообращения в течение 1 часа, после чего проводили забор биоптатов почек для последующего морфологического исследования и выполняли вывод животных из эксперимента.

Статистический анализ выполняли в пакетах Статистика 10.0 и jamovi. Нормальность рас-

Рисунок 2.
Доставка NO в оксигенатор АИК.

Figure 2.
NO delivery to a cardiopulmonary bypass oxygenator.



пределения количественных показателей проверяли по критерию Шапиро-Уилка и описывали средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Различия общих и поисковых количественных показателей в группах анализировали с помощью критерия Стьюдента для независимых групп. Пороговый уровень значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

При моделировании операций на дуге аорты с циркуляторным арестом в эксперименте у животных в обеих группах в течение эксперимента были стабильные и статистически значимо не различались показатели гемодинамики, кислотно-основной и газовый состав крови, а также ионограмма.

Рисунок 3.
Корковое вещество почки барана контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином.

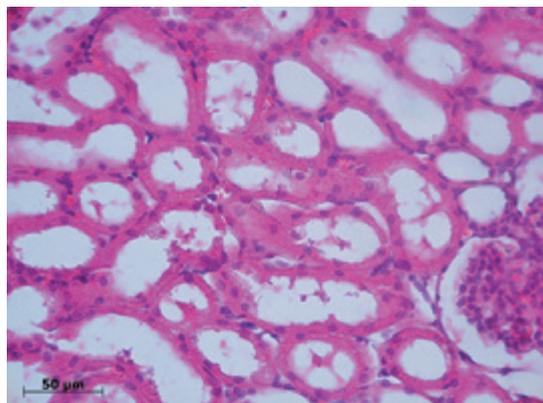


Figure 3.
Renal cortex of sheep in control group. Hematoxylin and eosin staining.

Рисунок 4.
Корковое вещество почки барана основной группы. Окраска гематоксилином и эозином

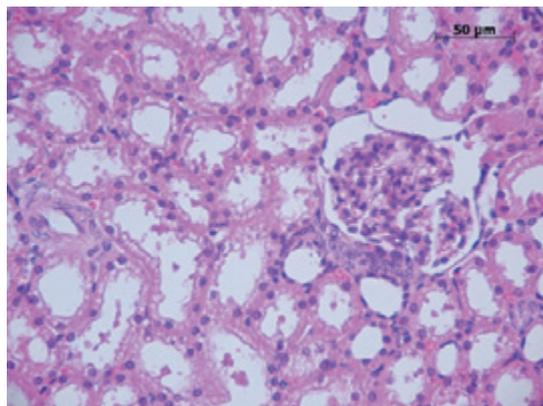


Figure 4.
Renal cortex of sheep which received NO therapy. Hematoxylin and eosin staining.

Средняя концентрация NO_2 на вдохе в основной группе на протяжении всего периода эксперимента составила $1,2 \pm 0,19$ ppm.

Концентрация метгемоглобина (MetHb) на этапе начала эксперимента статистически значимо не различалась между группами (в основной группе $0,5 \pm 0,30$, в контрольной группе $0,5 \pm 0,16$, $p=0,82$). На этапах начала ИК и конец эксперимента выявлены статистически значимые межгрупповые различия: $0,5 \pm 0,21$ vs $1,2 \pm 0,21$ ($p=0,00\dots$) и $0,6 \pm 0,14$ vs $2,3 \pm 0,34$ ($p = 0,02$) соответственно, однако превышения уровня MetHb, допустимого в клинической практике, не отмечено.

Статистически значимых различий между группами также не было выявлено и по темпу мочеотделения, который составил $778 \pm 309,2$ мл в основной и $783 \pm 251,9$ мл в контрольной группах, $p = 0,97$.

Уровень uNGAL был статистически значимо выше в контрольной группе $2,23 \pm 0,881$ нг/мл против $0,67 \pm 0,255$ нг/мл в основной группе, $p=0,00\dots$

При изучении микропрепаратов контрольной группы в дистальных извитых канальцах наблюдали признаки зернистой, гиалиново-капельной, гидропической дистрофии и некроз эпителия; выраженную ишемию коркового вещества почки (рисунок 3). В основной группе в корковом веществе обнаружено небольшое увеличение мочевого пространства почечных телец, в которых очень редко присутствуют базофильные и волокнистые массы. Эпителий наружного листка капсулы сохранён. Только немногочисленные петли сосудистых клубочков заустевают, в основном они содержат эритроциты, часто в виде монетных столбиков (рисунок 4). Таким образом, признаки ОПП наблюдаются в обеих группах, однако в основной группе они менее выражены.

Обсуждение

В настоящем экспериментальном исследовании проведена оценка эффективности и безопас-

ности доставки NO для защиты почек при операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом. Безопасность доставки NO в дозе 40 ppm ранее была подтверждена как на экспериментальных моделях, так и на различных когортах пациентов. Однако было выявлено, что при доставке NO в дозе 40 ppm концентрация его метаболитов в послеоперационном периоде ниже исходного значения. В дальнейшем Lei et al. была продемонстрирована эффективность и безопасность доставки NO в дозе 80 ppm на протяжении периода ИК и в течение 24 ч после операции у пациентов с протезированием клапанного аппарата сердца [5]. Безопасность доставки NO в дозе 80 ppm подтверждена также и в данном исследовании, о чём свидетельствует отсутствие превышения допустимых значений NO₂ на входе и концентрации MetHb. Показатели гемодинамики, кислотно-основного состояния, газовый и электролитный состав крови оставались в пределах нормы.

По данным ряда исследований, при ОПП повреждаются как проксимальные, так и дистальные извитые каналцы [6]. Однако проксимальные извитые каналцы особенно чувствительны к ишемически-реперфузионному повреждению, так как зависят от окислительного фосфорилирования и не способны к переходу на анаэробный гликолиз [7]. Снижение доступности кислорода вызывает повреждение эпителиальных клеток каналцев с последующим слущиванием их в просвет каналцев. Слущенные эпителиальные клетки, взаимодействуя с тубулярными белками (белком Тамма-Хорсфалла и фибронектином), образуют цилиндры, обтурирующие просвет и повышающие таким образом внутриканальцевое давление, что в конечном итоге приводит к снижению СКФ [8]. По морфологическим данным, при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста у баранов обеих групп выявлены признаки ОПП, что, вероятно, связано со сложной взаимосвязью ишемически-реперфузионного повреждения, гипоперфузии почек, воспаления, окислительного стресса, нефротоксического воздействия, нейрогормональной активации, повышенного внутрибрюш-

ного давления [9–11]. Однако сохранение высоты эпителия и структурности апикального аппарата эпителиоцитов, а также отсутствие расширения просвета проксимальных извитых каналцев свидетельствуют о меньшем повреждении почек в основной группе, что подтверждает нефропротективный эффект доставки оксида азота в дозе 80 ppm.

Для прогнозирования ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством ОПП одним из наиболее чувствительных и специфических биомаркёров является NGAL [12–14]. Обнаружено, что повышение концентрации NGAL как в сыворотке крови, так и в моче происходит до повышения SCr, которое может возникнуть через несколько дней [12, 15]. Zhou F et al. по результатам метаанализа также продемонстрировали, что NGAL является полезным ранним предиктором ОПП [12], подтвердив результаты ранее проведенного Haase M et al. метаанализа [16]. Концентрация NGAL обладает корреляционной связью с тяжестью ОПП [14]. Также концентрация NGAL в моче позиционируется как лучший биомаркёр ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством ОПП у детей [14]. В этой связи снижение концентрации uNGAL в основной группе может быть расценено как подтверждение нефропротективного эффекта доставки оксида азота в дозе 80 ppm, что согласуется с данными исследования, проведенного группой Kamenshchikov et al. [17].

Однако не было выявлено статистически значимых различий по темпу мочеотделения, что не согласуется с данными других исследований [17, 18], это, вероятнее всего, можно связать с тяжестью повреждения в результате циркуляторного ареста.

Заключение

Предлагаемая методика терапии NO в дозе 80 ppm при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста в эксперименте является безопасной и ассоциирована со снижением маркёров повреждения и выраженности морфологических признаков острого почечного повреждения.

Литература :

1. Clouse W.D., Hallett J.W.Jr., Schaff H.V., Gayari M.M., Ilstrup D.M., Melton L.J. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA*. 1998;280(22):1926-1929. <https://doi.org/10.1001/jama.280.22.1926>
2. Olsson C., Thelin S., Ståhle E., Ekblom A., Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*. 2006;114(24):2611-2618. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400>
3. Isselbacher E.M. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005;111(6):816-828. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A>
4. Ortega-Loubon C., Tamayo E., Jorge-Monjas P. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: Current Updates and Perspectives. *J. Clin. Med*. 2022;11(11):3054. <https://doi.org/10.3390/jcm11113054>
5. Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S., Hou L., Chen M., Chen

- W., Wang H., Zheng Q., Shen J., Jin Z., Chen T., Zhao R., Christie E., Sabbisetti V.S., Nordio F., Bonventre J.V., Xiong L., Zapol W.M. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2150OC>
6. Lieberthal W., Nigam S.K. Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. *Am. J. Physiol.* 1998;275(5):F623-631. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1998.275.5.F623>
 7. Siegel N.J., Devarajan P., Van Why S. Renal cell injury: metabolic and structural alterations. *Pediatr. Res.* 1994;36(2):129-136. <https://doi.org/10.1203/00006450-199408000-00001>
 8. Meola M., Nalesso F., Petrucci I., Samoni S., Ronco C. Pathophysiology and Clinical Work-Up of Acute Kidney Injury. *Contrib. Nephrol.* 2016;188:1-10. <https://doi.org/10.1159/000445460>
 9. Ostermann M., Kunst G., Baker E., Weerapolchai K., Lumlertgul N. Cardiac Surgery Associated AKI Prevention Strategies and Medical Treatment for CSA-AKI. *J. Clin. Med.* 2021;10(22):5285. <https://doi.org/10.3390/jcm10225285>
 10. Nadim M.K., Forni L.G., Bihorac A., Hobson C., Koynier J.L., Shaw A., Arnaoutakis G.J., Ding X., Engelman D.T., Gasparovic H., Gasparovic V., Herzog C.A., Kashani K., Katz N., Liu K.D., Mehta R.L., Ostermann M., Pannu N., Pickkers P., Price S., Ricci Z., Rich J.B., Sajja L.R., Weaver F.A., Zarbock A., Ronco C., Kellum J.A. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(11):e008834. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008834>
 11. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2017;31(3):305-314. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.09.001>
 12. Zhou F., Luo Q., Wang L., Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016;49(3):746-755. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv199>
 13. Shang W., Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2017;18(12):1211-1217. <https://doi.org/10.2174/1389203717666160909125004>
 14. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury - A systematic review. *Clin. Chim. Acta.* 2022;536:135-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.029>
 15. Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2010;16(6):526-532. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328340063b>
 16. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A.; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-1024. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>
 17. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarshiy S.E., Evtushenko V.V., Lugovsky V.A., Shipulin V.M., Lomivorotov V.V., Podoksenov Y.K. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022;163(4):1393-1403.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>
 18. Troncy E., Francoeur M., Salazkin I., Yang F., Charbonneau M., Leclerc G., Vinay P., Blaise G. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *Br. J. Anaesth.* 1997;79(5):631-640. <https://doi.org/10.1093/bja/79.5.631>

References:

1. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ. 3rd. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA.* 1998;280(22):1926-1929. <https://doi.org/10.1001/jama.280.22.1926>
2. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekblom A, Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation.* 2006;114(24):2611-2618. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400>
3. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation.* 2005;111(6):816-828. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A>
4. Ortega-Loubon C, Tamayo E, Jorge-Monjas P. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: Current Updates and Perspectives. *J Clin Med.* 2022;11(11):3054. <https://doi.org/10.3390/jcm11113054>
5. Lei C, Berra L, Rezoagli E, Yu B, Dong H, Yu S, Hou L, Chen M, Chen W, Wang H, Zheng Q, Shen J, Jin Z, Chen T, Zhao R, Christie E, Sabbisetti V.S., Nordio F., Bonventre J.V., Xiong L., Zapol W.M. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2150OC>
6. Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. *Am J Physiol.* 1998;275(5):F623-631. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1998.275.5.F623>
7. Siegel NJ, Devarajan P, Van Why S. Renal cell injury: metabolic and structural alterations. *Pediatr Res.* 1994;36(2):129-136. <https://doi.org/10.1203/00006450-199408000-00001>
8. Meola M, Nalesso F, Petrucci I, Samoni S, Ronco C. Pathophysiology and Clinical Work-Up of Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol.* 2016;188:1-10. <https://doi.org/10.1159/000445460>
9. Ostermann M, Kunst G, Baker E, Weerapolchai K, Lumlertgul N. Cardiac Surgery Associated AKI Prevention Strategies and Medical Treatment for CSA-AKI. *J Clin. Med.* 2021;10(22):5285. <https://doi.org/10.3390/jcm10225285>
10. Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koynier JL, Shaw A, Arnaoutakis GJ, Ding X, Engelman DT, Gasparovic H, Gasparovic V, Herzog CA, Kashani K, Katz N, Liu KD, Mehta RL, Ostermann M, Pannu N, Pickkers P, Price S, Ricci Z, Rich JB, Sajja LR, Weaver FA, Zarbock A, Ronco C, Kellum JA. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):e008834. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008834>
11. Ostermann M, Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):305-314. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.09.001>
12. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):746-755. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv199>
13. Shang W, Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(12):1211-1217. <https://doi.org/10.2174/1389203717666160909125004>
14. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury - A systematic review. *Clin Chim Acta.* 2022;536:135-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.029>
15. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(6):526-32. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328340063b>
16. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-1024. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>
17. Kamenshchikov NO, Anfinogenova YJ, Kozlov BN, Svirko YS, Pekarshiy SE, Evtushenko VV, Lugovsky VA, Shipulin VM, Lomivorotov VV, Podoksenov YK. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(4):1393-1403.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>
18. Troncy E, Francoeur M, Salazkin I, Yang F, Charbonneau M, Leclerc G, Vinay P, Blaise G. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *B. J Anaesth.* 1997;79(5):631-640. <https://doi.org/10.1093/bja/79.5.631>

Сведения об авторах

Бойко Александр Михайлович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0002-2408-8874

Authors

Dr. Alexander M. Boyko, MD, Anaesthesiologist and critical care physician, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Junior Researcher, Laboratory of Disaster Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)
Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-2408-8874

Каменщиков Николай Олегович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией медицины критических состояний НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.
ORCID: 0000-0003-4289-4439

Мирошниченко Андрей Григорьевич, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи.
ORCID: 0009-0007-3862-3771

Подоксенов Юрий Кириллович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.
ORCID: 0000-0002-8939-2340

Серебрякова Ольга Николаевна, ассистент кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2)

Вклад в статью: обработка первичного материала.
ORCID: 0000-0002-2924-0724

Дзюман Анна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2)

Вклад в статью: обработка первичного материала.
ORCID: 0000-0002-0795-0987

Свирко Юлия Станиславовна, доктор медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения анестезиологии-реанимации НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: обработка первичного материала.
ORCID: 0000-0002-2258-3564

Дымбрылова Очирма Насаковна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник клинической лабораторной диагностики НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: обработка первичного материала.
ORCID: 0000-0002-3330-660X

Луговский Владимир Андреевич, врач-трансфузиолог отделения переливания крови НИИ Кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: работа с первичным материалом, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-3955-322X

Дьякова Мария Леонидовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта.
ORCID: 0000-0001-9353-7234

Панфилов Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта.
ORCID: 0000-0003-2201-350X

Козлов Борис Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а)

Вклад в статью: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта.
ORCID: 0000-0002-0217-7737

Dr. Nikolay O. Kamenshchikov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Disaster Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-4289-4439

Dr. Andrey G. Miroshnichenko, MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care; Junior Researcher, Laboratory of Disaster Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0009-0007-3862-3771

Prof. Yuri K. Podoksenov, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-8939-2340

Dr. Olga N. Serebryakova, MD, Assistant Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-2924-0724

Dr. Anna N. Dzyuman, MD, PhD, Associate Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0795-0987

Prof. Yulia S. Svirko, MD, DSc, Clinical Laboratory Scientist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-2258-3564

Dr. Ochirma N. Dymbrylova, MD, PhD, Clinical Laboratory Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-3330-660X

Dr. Vladimir A. Lugovskiy, MD, Transfusiologist, Department of Blood Transfusion, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-3955-322X

Dr. Maria L. Dyakova, MD, PhD, Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-9353-7234

Prof. Dmitry S. Panfilov, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-2201-350X

Prof. Boris N. Kozlov, MD, DSc, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0217-7737

Статья поступила: 16.04.2023 г.

Received: 16.04.2023

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Accepted: 30.08.2023

Контент доступен под лицензией CC

Creative Commons Attribution

BY 4.0.

CC BY 4.0.