http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-4-104-114

Системная органопротекция ингаляционным оксидом азота (обзор литературы)

И. А. МАНДЕЛЬ[1, 2], А. Г. ЯВОРОВСКИЙ[1], М. А. ВЫЖИГИНА[1, 3], П. В. НОГТЕВ[1], Е. Ю. ХАЛИКОВА[1], Д. С. КОЗЛОВА[1], А. В. БАЙРАШЕВСКАЯ[1], К. А. ТЕМИРОВА[1], Т. А. ДЕМУРА[1], Е. Н. ЗОЛОТОВА[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, РФ

[2] Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, РФ

[3] Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Продукция достаточного уровня оксида азота (NO) обеспечивает адекватный кровоток во всех органах и тканях. Несмотря на противоречивость данных о роли эндогенного NO в механизмах органопротекции, инсуффляция NO является перспективным направлением, что подкрепляется доказательствами моделирования экзогенным NO защитного действия на миокард, почки, печень в экспериментальных и клинических исследованиях. Наибольшее количество исследований проведено на основе моделей ишемическо-реперфузионного повреждения в сердечно-сосудистой хирургии. Исследований в абдоминальной хирургии мало, и они преимущественно экспериментальные. В обзоре описаны возможные пути реализации органопротективного действия NO, однако точный механизм остается до конца не изученным. Одним из основных звеньев в развитии повреждения органов брюшной полости является внутрибрюшная гипертензия (ВБГ), которая всегда сопровождает лапароскопические операции и может длиться до нескольких часов. ВБГ вызывает ишемию почек и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с возможным последующим развитием дисфункции. Степень повреждения будет зависеть не только от длительности ВБГ, но и от преморбидного фона пациента. Особенно усугубит прогноз наличие атеросклеротического поражения сосудов, что создает предоперационный фон для гипоперфузии висцеральных органов, которые в силу особенностей васкуляризации, анатомического строения и функционирования очень чувствительны к малейшим нарушениям перфузионного давления и к системной воспалительной реакции, которая в дальнейшем приведет к увеличению проницаемости сосудистой стенки, формированию транскапиллярной утечки жидкости и интерстициального отека тканей, что и является началом органной дисфункции. Дизрегуляция механизмов, участвующих в продукции NO, может быть звеном патогенеза развития органной дисфункции, поэтому поддержание адекватного уровня NO может быть мишенью для терапии.

Ключевые слова: оксид азота, ишемия, реперфузия, органопротекция, абдоминальная хирургия

Для цитирования: Мандель И. А., Яворовский А. Г., Выжигина М. А., Ногтев П. В., Халикова Е. Ю., Козлова Д. С., Байрашевская А. В., Темирова К. А., Демура Т. А., Золотова Е. Н. Системная органопротекция ингаляционным оксидом азота (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 104–114. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-104-114.

Systemic organoprotection with inhaled nitric oxide (literature review)

I. A. MANDEL[1, 2], A. G. YAVOROVSKY[1], M. A. VYZHIGINA[1, 3], P. V. NOGTEV[1], E. YU. KHALIKOVA[1], D. S. KOZLOVA[1], A. V. BAYRASHEVSKAYA[1], K. A. TEMIROVA[1], T. A. DEMURA[1], E. N. ZOLOTOVA[1]

[1] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[2] Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

[3] B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

Sufficient levels of nitric oxide (NO) ensure adequate blood flow to all organs and tissues. Despite the contradictory data on the role of endogenous NO as an organoprotector, NO insufflation is a promising direction, which is supported by evidence of modeling the protective effect on the myocardium, kidneys, and liver with exogenous NO in experimental and clinical studies. The largest number of studies have been conducted on models of ischemia-reperfusion injury in cardiovascular surgery. There are very few studies in abdominal and other non-cardiac surgery and they are mostly experimental. This review describes possible ways of implementing the organoprotective effect of NO, however, the exact mechanism remains not fully understood. One of the main links in the development of abdominal organ injury is intra-abdominal hypertension (IAH), which always accompanies laparoscopic surgeries and can last up to several hours. IAH causes ischemia of the kidneys and gastrointestinal mucosa with possible subsequent development of organ dysfunction. The degree of damage will depend not only on the duration of IAH but also on the patient's premorbid background. The prognosis will be especially aggravated by the presence of atherosclerotic vascular lesions, which creates a preoperative background for hypoperfusion of visceral organs, which, due to the characteristics of vascularization, anatomical structure, and functioning, are very sensitive to the slightest disturbances in perfusion pressure and to the systemic inflammatory reaction, which will subsequently lead to an increase in vascular permeability, the formation of transcapillary leakage and interstitial edema, which is the beginning of organ dysfunction. Dysregulation of the mechanisms involved in NO production may be a link in the pathogenesis of the development of organ's dysfunction, so maintaining adequate NO levels may be a target for therapy.

Key words: Nitric oxide, ischemia, reperfusion, organoprotection, abdominal surgery

For citation: Mandel I. A., Yavorovsky A. G., Vyzhigina M. A., Nogtev P. V., Khalikova E. Yu., Kozlova D. S., Bayrashevskaya A. V., Temirova K. A. Systemic organoprotection with inhaled nitric oxide (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 104–114. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-104-114.

Для корреспонденции:
Ирина Аркадьевна Мандель
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Correspondence:
Irina A. Mandel
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Введение

Оксид азота (NO) представляет собой газ, который обычно доставляется в концентрации 10–80 частей на млн (ppm) для селективной легочной вазодилатации и улучшения артериальной оксигенации [1]. Большое количество исследований направлено на изучение терапии оксидом азота в качестве органопротективной технологии, в основном как кардиопротектора в кардиохирургии. Данные об эффективности ингаляции оксида азота в других областях хирургии ограничены и противоречивы, хотя физиологическое значение молекулы NO не вызывает сомнений.

1. Физиологическое значение оксида азота, механизм образования и регуляция гомеостаза

Оксид азота, синтезируемый эндотелием микроциркуляторного русла, вызывает вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и тормозит активацию и адгезию лейкоцитов, а также выделение ими воспалительных хемокинов [1]. Продукция достаточного количества NO обеспечивает адекватный кровоток во всех органах и тканях. Дизрегуляция механизмов, участвующих в продукции NO и активных форм кислорода, может быть звеном патогенеза развития гипоперфузии органов и их последующей дисфункции, поэтому поддержание адекватного уровня NO может быть мишенью для терапии. Несмотря на противоречивость данных о роли эндогенного NO в механизмах органопротекции, инсуффляция NO является перспективным направлением, что подкрепляется доказательствами моделирования экзогенным NO защитного действия на миокард, почки, печень в экспериментальных и клинических исследованиях.

Образование монооксида азота происходит в результате окисления L-аргинина до L-цитруллина в присутствии фермента NO-синтазы (NOS) [38]. NOS – единственный из известных ферментов, который требует для катализа одновременного участия шести различных кофакторов: никотинамидадениндинуклеотидфосфат, флавинадениндинуклеотид, флавинмононуклеотидом, гем, тетрагидробиоптерином и кальций/кальмодулином.

Выделяют три изоформы NOS, которые происходят из отдельных генов и отличаются своей локализацией и способом регуляции: индуцибельная NOS (iNOS), эндотелиальная NOS (eNOS) и нейрональная NOS (nNOS).

Индуцибельная изоформа (iNOS) ответственна за продукцию NO в макрофагах, что обеспечивает иммунный ответ организма, подавляя бактерии и прочие патогены. iNOS отличается способностью синтезировать NO в течение длительного периода времени, а также тем, что для ее функционирования не требуется кофактор Ca++/кальмодулин. Активируется iNOS под действием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерферон-γ, белки семейства факторов некроза опухоли [1].

Эндотелиальная NOS (eNOS) является основной изоформой, экспрессируемой в эндотелиальных клетках, необходима для поддержания сосудистого гомеостаза [30].

Нейрональная NOS (nNOS) впервые была обнаружена в нейронах. Она также найдена в эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах, фибробластах [42]. В здоровом сердце NO, полученный с помощью nNOS играет ключевую роль в защите миокарда от систолической и/или диастолической дисфункции и аритмий, за счет уменьшения тока кальция и снижения его нагрузки в саркоплазматическом ретикулуме. У пациентов при ишемии-реперфузии миокарда экспрессия и активность nNOS повышены, что свидетельствует о NOS-зависимой защите миокарда [30]. Механизм действия eNOS и nNOS имеет схожий характер, их активность зависит от концентрации иона Ca^{2+} и кальмодулина. При повышении внутриклеточной концентрации кальция комплекс Ca-кальмодулин выступает как кофактор, активирующий NOS. Образующийся NO осуществляет местную вазорегуляцию. Повышенная вязкость плазмы при анемии может стимулировать экспрессию eNOS, что увеличивает выработку NO и приводит к вазодилатации [10, 43].

Основной биологический эффект NO реализуется посредством активации растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Активированная рГЦ катализирует синтез циклического гуанозинмонофосфата цГМФ из гуанозинтрифосфата. В свою очередь, цГМФ активирует каскад внутриклеточных реакций, приводящий к снижению тонуса гладких мышц сосудов за счет инактивации киназы легких цепей миозина, снижения внутриклеточного свободного кальция, а также гиперполяризации клеточной мембраны путем регулирования активности калиевых каналов или Na^+/K^+ АТФазы. Эти реакции приводят к расслаблению мышц и вазодилатации (рис. 1) [1].

Оксид азота имеет период жизни 3–5 секунд, что способствует эффективному удалению избытка данного вещества [14]. NO быстро инактивируется путем взаимодействия с гемоглобином. Свободный гемоглобин превращает NO в нитрат. При реакции NO с оксигемоглобином (HbO_2) образуется нитрат и метгемоглобин (MetHb) [23]. В связи с этим следует учитывать, что клинически значимая метгемоглобинемия может развиться не только у пациентов, подвергшихся воздействию высоких доз экзогенного NO, но и у пациентов, страдающих от дефицита редуктазы метгемоглобина [38].

2. Механизмы влияния оксида азота на гомеостаз. Применение экзогенного оксида азота в клинической практике (терапии и хирургии)

Разнообразие эффектов NO обусловлено образованием физиологически активных метаболитов NO и его взаимодействием с различными молеку-

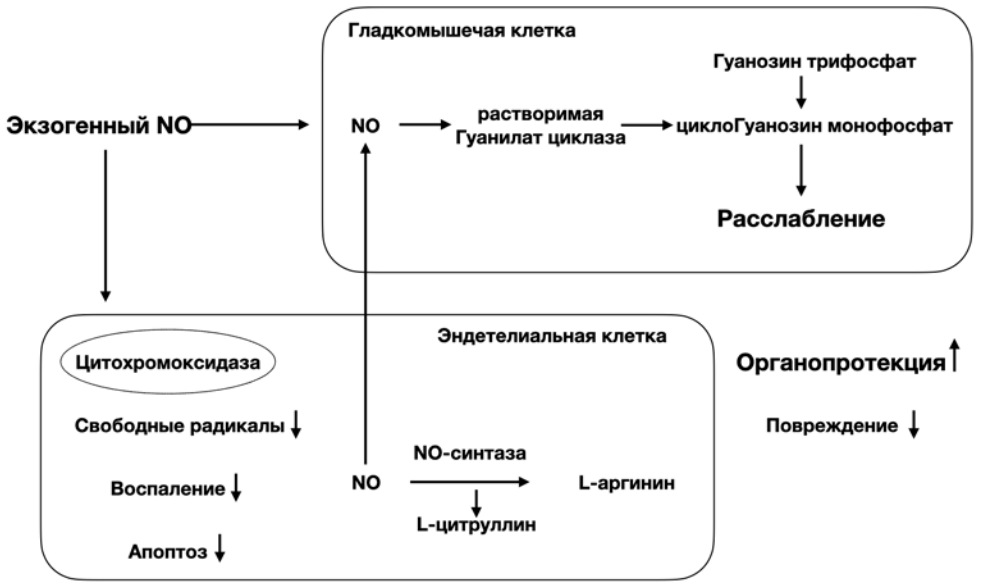

Рис. 1. Потенциальный механизм регуляции гомеостаза молекулой NO
Fig. 1. Potential mechanism of regulation of homeostasis by the NO molecule

лярными мишенями и носит дозозависимый характер [41].

Сосудистая система. NO играет важную защитную роль в эндотелии, уменьшая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, агрегацию тромбоцитов и связывание лейкоцитов с эндотелием [6]. Снижение синтеза NO или повышенная инактивация NO приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и инициации атеросклероза [4].

В нервной системе NO активирует процесс выброса нейромедиаторов из нервных окончаний во время синаптической передачи. Более того, молекула NO сама может быть нейромедиатором. nNOS регулирует рост и дифференцировку клеток центральной нервной системы (ЦНС) и, предположительно, их восстановление после локальных ишемических повреждений головного мозга [4]. Малые физиологические концентрации NO оказывают цито- и нейропротекторное действие.

NO выступает в роли гепатопротектора, подавляя синтез белка в печени, ингибируя ряд ферментов энергетического обмена, в том числе митохондриальную аконитазу, НАДН-дегидрогеназу и сукцинатдегидрогеназу (комплексы I и II дыхательной цепи). При поражении гепатотоксичными окислителями NO может действовать как антиоксидант, сохраняя клеточные запасы восстановленного глутатиона. NO замедляет распад глюкозы, ингибируя глицеральдегидтрифосфатдегидрогеназу. Таким образом, защитное действие NO может быть обусловлено замедлением обменных процессов и сохранением запасов энергии в печени [49].

В легких активные радикалы азота увеличивают продукцию муцина и эпителиальной слизи, ускоряют движения ресничек реснитчатого эпителия, индуцируют активность апикальных анионных и базолатеральных калиевых каналов эпителиоцитов, способствуя механической элиминации инфекционных агентов [2].

Противомикробное и противовирусное действие. Высокие концентрации эндогенного оксида азота, которые образуются при активации iNOS, вызывают цитотоксическое противомикробные действие. Показано, что NO, вступая в реакцию с железо- и тиолсодержащими участками ферментов митохондриального дыхания, репликации ДНК инфекционных агентов, проявляет прямое бактерицидное действие. NO ингибирует многие вирусные протеиназы и факторы транскрипции, необходимые для вирусной репликации, а также усиливает противовирусный эффект интерферона-γ [4]. Показано разрушающее действие NO на биопленки *P. aeruginosa* [12]. Однако высокая концентрация NO, пролонгированная во времени, может привести к нарушению баланса активности внутриклеточных сигнальных путей. Более того, при высокой концентрации NO выполняет функцию медиатора воспаления. На раннем этапе воспалительной реакции под действием медиаторов происходит стимуляция продукции NO с помощью nNOS и eNOS, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости. NO, продуцируемый активированными макрофагами, способен существенно снижать сосудистый тонус у пациентов с септическим шоком. Патофизиологический эффект NO при сепсисе объясняется гиперпродукцией NO, что приводит к вазодилатации, периферической гипоперфузии, интерстициальному отеку тканей и, как следствие, полиорганной недостаточности.

Воздействие на форменные элементы крови. NO повышает адаптацию эритроцитов. Описано влияние NO на деформируемость эритроцитов, частично опосредованное растворимой гуанилатциклазой. Также было показано, что NO влияет на транспорт калия через мембрану эритроцитов, что улучшает механические свойства эритроцита [23,

49]. NO может снизить риск гемолиза и увеличить выживаемость эритроцитов за счет снижения активность каспазы-3 посредством S-нитрозилирования.

NO при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиопротективные эффекты ингаляционного оксида азота (iNO) и внутривенного введения нитрита натрия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) были изучены в исследованиях NIAMI и NOMI [16, 39]. Пациентам NIAMI проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) и доказательств эффективности введения нитрита натрия и iNO получено не было. В исследовании NOMI не было получено достоверной разницы между размером инфаркта левого желудочка, но была отмечена тенденция к уменьшению отношения зоны инфаркта к зоне риска и уменьшение ремоделирования сердца по данным МРТ в группе iNO через 4 месяца, а также наблюдали меньшую частоту неблагоприятных событий в группе iNO через 4 месяца и 1 год. Результаты этих исследований противоречивы и вызвали большую дискуссию, что показывает необходимость дальнейшего изучения функций iNO для снижения реперфузионного повреждения при STEMI [24].

iNO при легочной гипертензии. Во многих исследованиях за 20-летний период была доказана эффективность iNO в лечении легочной гипертензии, вследствие чего его использование было введено в клинические рекомендации и международные стандарты, а сам iNO был зарегистрирован как лекарственное средство. В 2023 году были опубликованы результаты первого постмаркетингового исследования, целью которого было оценить безопасность и эффективность iNO (INOflo® for Inhalation 800 ppm) для лечения периоперационной легочной гипертензии в кардиохирургии [28]. В исследование включили 2817 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства. Зарегистрировано 15 и 20 нежелательных лекарственных реакций у 14 детей (1,0%) и 18 взрослых (1,2%) соответственно. Клинически значимого повышения концентрации метгемоглобина в крови и инспираторной концентрации диоксида азота не наблюдали. Лечение INOflo ассоциировалось со значительным снижением центрального венозного давления у детей и среднего легочного давления у взрослых, а также со значительным улучшением соотношения PaO_2/FiO_2 у детей и взрослых с исходным $PaO_2/FiO_2 \leqslant 200$ мм рт. ст. Таким образом, была доказана эффективность и безопасность iNO при лечении легочной гипертензии у взрослых и детей.

Кардиопротекция. NO при проведении искусственного кровообращения. NO оказывает кардиопротективное действие через различные механизмы: 1) активация NO-чувствительной гуанилатциклазы; 2) ингибирование притока ионов кальция в митохондрии и активация митохондриального аденозинтрифосфатзависимого K^+-канала; 3) активация циклического гуанозинмонофосфата; 4) усиление циклооксигеназы 2-го типа (COX-2); 5) угнетение пероксинитрит ($ONOO^-$) опосредованного перекисного окисления липидов. В условиях ишемии миокарда активность NO-синтазы (прежде всего eNOS и nNOS) снижается одновременно с уменьшением подачи кислорода, который требуется для синтеза NO. Таким образом, снижение кислорода во время ишемии приводит к уменьшению образования NO. Следовательно, повышение активности NOS и биодоступности NO может быть одним из путей кардиопротекции. Метаболический синдром, атеросклероз, сахарный диабет у пациентов кардиохирургического профиля приводят к снижению биодоступности NO из-за снижения активности e-NOS или увеличения продукции активных форм кислорода. Экспрессия iNOS идентифицирована как основной защитный механизм миокарда от ишемии, хотя ее функция в сердечно-сосудистой системе до недавнего времени считалась связанной лишь с реализацией токсических эффектов [18].

Первая клиническая работа по изучению воздействия NO в концентрации 80 ppm во время и после использования аппарата искусственного кровообращения (АИК) показала снижение частоты острого почечного повреждения (ОПП) и улучшение 1-летнего исхода у кардиохирургических пациентов [21]. В другой когорте кардиохирургических пациентов было показано, что введение 40 ppm NO в контур АИК приводит к снижению частоты и тяжести ОПП, а также к улучшению функции почек [18]. Кроме того, метаанализ 2019 г. подтвердил, что периоперационное введение NO ассоциируется со снижением риска развития ОПП в кардиохирургии [13]. При этом следует отметить, что NO снижает риск развития ОПП только в случае инициации терапии в момент начала использования АИК.

В группе NO почти вдвое меньше было время пребывания в отделении интенсивной терапии и реже требовалось применение экстракорпоральной мембранной оксигенации. Метаанализ 2023 г. подтвердил положительное влияние iNO при операциях с АИК [48]. Согласно полученным данным, доставка NO через контур АИК в детской кардиохирургии влияет на уменьшение продолжительности искусственной вентиляции легких.

NO при остановке сердечной деятельности. iNO рассматривается в качестве потенциального терапевтического средства у пациентов с остановкой сердца [26]. Гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга является ключевым компонентом постреперфузионного состояния, что объясняет неблагоприятный неврологический исход и низкие показатели выживаемости, наблюдаемые после восстановления спонтанного кровообращения [45]. В ряде доклинических исследований было показано, что ингаляция NO после реанимации улучшает выживаемость и неврологический исход, снижая при этом отек мозга, апоптоз нейронов и уровень церебральных воспалительных цитокинов [20, 29]. Кроме того, iNO увеличивал долю случаев восстановления спонтанного кровообращения [9, 31], позволяя улучшить гемодинамику и повысить мозговой кровоток

во время сердечно-легочной реанимации в модели остановки сердца у свиней [32]. У всех пациентов в исследовании R. W. Morgan et al. (2020), которым во время реанимационных мероприятий увеличивали или начинали ингаляцию iNO, было достигнуто восстановление кровообращения, а 50% были успешно выписаны из стационара [33]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании, где ингаляция NO в дозе 40 ppm, начиная с момента реанимации и до 24 часов после восстановления спонтанного кровообращения, ассоциировалась с более высокой вероятностью выживания по сравнению с контрольной группой (35% против 20%, $p = 0{,}034$) [35].

NO при церебральной травме. Нейропротекторные свойства NO были показаны при различных неврологических заболеваниях. Результаты доклинических исследований показали, что NO может уменьшать ишемическо-реперфузионное повреждение мозга [17], сохранять церебральную ауторегуляцию после черепно-мозговой травмы [34], предотвращать церебральный вазоспазм после субарахноидального кровоизлияния [23]. В исследовании RIGHT было показано улучшение функциональных исходов при назначении трансдермального глицерила тринитрата (донатора NO) в остром периоде инсульта [8]. В дальнейшем было проведено более крупное исследование RIGHT-2, которое не подтвердило эти результаты [36]. С iNO в настоящее время проводится клиническое исследование, целью которого является анализ изменений мозгового кровотока у пациентов, перенесших ишемический инсульт, и сравнение их со здоровыми добровольцами.

3. Механизм ишемическо-реперфузионного повреждения органов брюшной полости при лапароскопических вмешательствах

Во время лапароскопической операции повышенное внутрибрюшное давление (ВБД) механически сдавливает нижнюю полую вену, что ухудшает возврат крови к сердцу и приводит к венозному застою, отеку головного мозга [6, 41]. Смещение диафрагмы краниально при высоком ВБД вызывает повышение внутригрудного давления [6], что в последствии приводит к тахикардии и вынужденному увеличению сократимости миокарда (в зависимости от фоновой патологии пациента), которые приводят к развитию сердечной недостаточности [11, 41]. Внутрибрюшная гипертензия (ВБГ), которая всегда сопровождает лапароскопические операции, может длиться до нескольких часов. ВБГ вызывает ишемию почек и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с возможным последующим развитием дисфункции данных органов [3]. Следствием ВБГ может быть дисфункция сердечно-сосудистой, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, почек, что приводит к увеличению летальности пациентов в критическом состоянии с 27% до 53% [25, 27]. При развитии ВБГ отмечено нарушение мезентериального кровообращения, вследствие которого развивается ишемия слизистой оболочки кишечника, снижающая барьерные свойства стенки кишки и облегчающая бактериальную транслокацию [22, 37, 40]. Причинами снижения диуреза в ответ на повышение ВБД служат длительная компрессия почечных вен и паренхимы, повышение почечного сосудистого сопротивления [7].

Восстановление кровотока после ишемии зачастую не является оптимальным и приводит к дополнительному реперфузионному повреждению клеток. Снижение продукции аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях индуцирует анаэробный метаболизм, дисфункцию Na-K-каналов и Ca-каналов (как внутри клетки, так и на ее поверхности) и диссоциацию рибосом. В результате анаэробного метаболизма образуется меньшее количество АТФ и антиоксидантов внутри клетки. В результате нарушения работы Na-K-каналов происходит задержка натрия внутри клетки и калия снаружи. Высокий уровень содержания натрия в клетке снижает активность Na-H-каналов. Так как Ca-каналы тоже повреждаются, обратный захват кальция становится ограниченным. В клетке накопление ионов водорода, кальция и натрия повышает осмолярность в клетке, что приводит к увеличению тока воды в цитоплазму и вызывает набухание клетки. Также накопление водорода снижает pH клетки, в результате чего нарушается активность клеточных ферментов и происходит кариопикноз. Диссоциация рибосом приводит к снижению синтеза белков. Гипоксия и ишемия запускают анаэробный метаболизм и нарушение работы электронно-транспортной цепи в митохондриях. Повреждение митохондрий и электролитный дисбаланс в состоянии реперфузии способствуют возникновению окислительного стресса. Задержка активных форм кислорода индуцирует повреждение клеток и приводит к их гибели через аутофагию, митоптоз, некроз и некроптоз и апоптоз [46].

Клетки почечного эпителия участвуют в воспалительной реакции путем регулируемого некроза и последующего высвобождения цитокинов, которые привлекают клетки врожденного и приобретенного иммунитета к почкам [47]. В этом процессе значимую роль играет белок High Mobility Group Box 1 (HMGB1), который транслоцируется из ядра в цитозолий и высвобождается из клеток почечного эпителия. HMGB1 участвует в прогрессировании заболеваний почек, печени и сердца через множество механизмов. Однако степень участия HMGB1 в эпителиальных клетках почечных канальцев остается неясной [50].

Ишемическо-реперфузионное повреждение печени начинается с повреждения гепатоцитов и происходит во время событий, ограничивающих кровоток, что приводит к иммунному ответу, вызванному высвобождением провоспалительных факторов в период ишемии, когда недостаток кислорода смещает процессы генерации АТФ с аэробного дыхания в сторону анаэробного. С течением времени недоста-

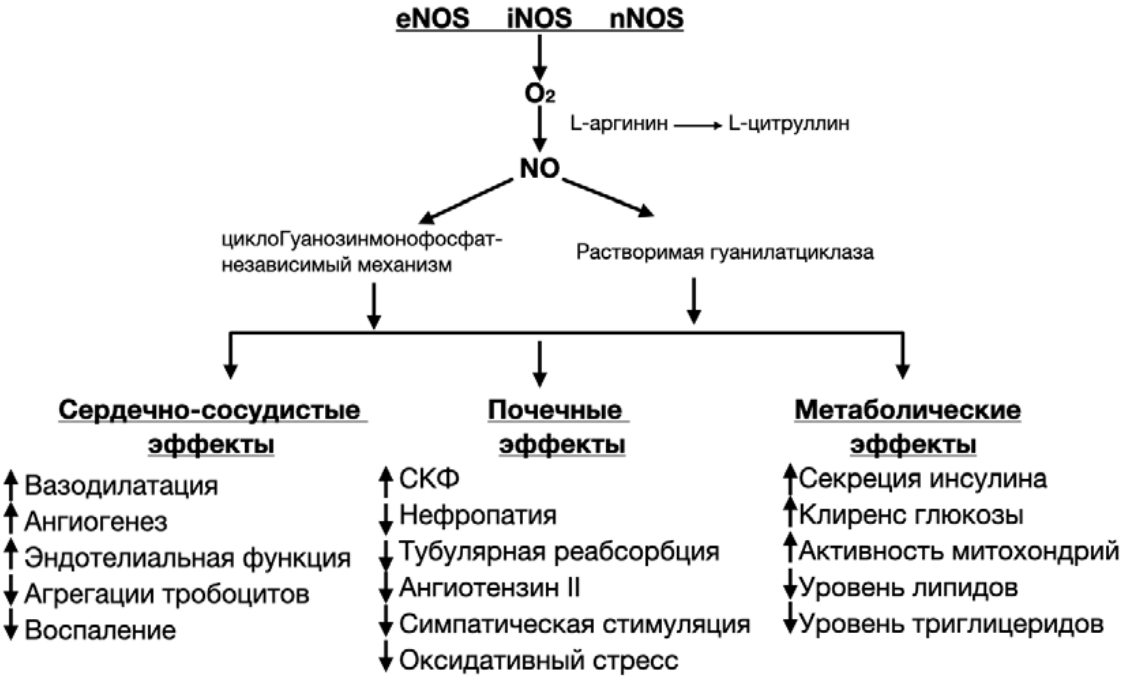

Рис. 2. Эффекты NO на сердечно-сосудистую, почечную и метаболические функции: nNOS – нейрональная NO-синтаза, iNOS – индуцибельная NO-синтаза, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Fig. 2. Effects of NO on cardiovascular, renal and metabolic functions: nNOS – neuronal NO synthase, iNOS inducible NO synthase, eNOS endothelial NO synthase, GFR – glomerular filtration rate

ток кислорода приводит к остановке окислительно-восстановительных процессов, резкому снижению способности к генерации АТФ и параллельному закислению клеточной среды за счет накопления молочной кислоты и кетоновых тел, что приводит к метаболическому ацидозу. После восстановления кровотока (реперфузии) закисление нейтрализуется, что приводит к дальнейшему повреждению вследствие активации pH-зависимых протеаз и фосфолипаз. Параллельно низкое давление кислорода может приводить к повышению уровня циклического АМФ (цАМФ), что приводит к активации цАМФ-чувствительных ферментов, фосфорилированию и нарушению функции ключевых ферментов углеводного обмена, что в дальнейшем способствует накоплению кислых метаболитов [44].

Клетки натуральные киллеры (NK) играют ключевую роль в активации иммунных реакций в печени после реперфузии. NK-клетки могут рекрутироваться в печень, увеличивая секрецию провоспалительных цитокинов и вызывая раннюю инфильтрацию нейтрофилами, усугубляя воспалительное повреждение [19].

4. Оксид азота и защита органов брюшной полости при ишемическо-реперфузионном повреждении при лапароскопических вмешательствах. Возможные механизмы органопротективного действия NO

Интраоперационное снижение биодоступности NO обусловливает системные расстройства микроциркуляции. Персистирующая вазоконстрикция, обусловленная дефицитом NO, в конечном счете может приводить к повреждению стенки кишки с последующей транслокацией бактерий и формированием сепсиса, миокардиальной и полиорганной дисфункции [46]. NO снижает спонтанную активность гладкомышечных клеток тонкого кишечника [4].

Ишемическо-реперфузионное повреждение является наиболее частой причиной ОПП и возникает в различных клинических ситуациях, включая карбоксиперитонеум при лапароскопических вмешательствах, кардиохирургические вмешательства, операции длительностью более 3 часов и кардиоренальный синдром. Патофизиологические механизмы развития ОПП, вызванного ишемией-реперфузией, а также переход ОПП в хроническую стадию остаются малоизученными, а эффективная терапия для предотвращения ОПП отсутствует [43].

Экспериментально показано, что уже через 4 часа изолированной ВБД до 25 мм рт. ст. происходит транслокация бактерий через кишечную стенку, а через сутки барьерная функция кишечника утрачивается даже при ВБД 15 мм рт. ст. [5]. Степень повреждения будет зависеть не только от длительности ВБГ, но и от преморбидного состояния каждого пациента и сопутствующей патологии. Особенно усугубит прогноз наличие атеросклеротического повреждения сосудов, что создает предоперационный фон для гипоперфузии висцеральных органов, которые в силу особенностей васкуляризации, анатомического строения и функционирования очень чувствительны к малейшим нарушениям перфузионного давления и к развитию системной воспалительной реакции, которая в дальнейшем приведет

к увеличению проницаемости сосудистой стенки, формированию транскапиллярной утечки жидкости и интерстициальному отеку тканей, что и является началом органной дисфункции.

Ишемия-реперфузия в трансплантированной печени способствует органной дисфункции и частично характеризуется потерей биодоступности NO. Вдыхание NO нетоксично и в высоких концентрациях (80 ppm) снижает ишемическо-реперфузионное повреждение в тканях [15].

Восполнение NO посредством терапевтического ингаляционного введения может служить для снижения реперфузионного повреждения у пациентов группы высокого риска развития послеоперационных осложнений. Ишемическо-реперфузионное повреждение является основным механизмом послеоперационной органной дисфункции при длительных лапароскопических вмешательствах. NO-опосредованная защита при ишемическо-реперфузионном повреждении может осуществляться посредством нескольких механизмов, включая цитопротекцию, противовоспалительные эффекты, модуляцию митохондриального дыхания, антиоксидантные эффекты и поддержание вазомоторного тонуса в пресинусоидальном участке печеночной дольки (рис. 2) [15, 17].

Таким образом, приведенные данные указывают на то, что интраоперационная органопротекция NO является перспективным методом защиты органов. Ингаляция NO, полученного из атмосферного воздуха с помощью электродного разряда, имеет низкую стоимость и при использовании его в терапевтических дозах на фоне клинико-лабораторного мониторинга способствует органопротекции. Несмотря на значительное количество экспериментальных и рандомизированных клинических исследований, изучавших применение NO, большая часть проведена для защиты миокарда при кардиохирургических вмешательствах. Данные о висцеральной органопротекции ограничены, хотя теоретически экзогенный NO путем поддержания эффективной микроциркуляции может оказывать органопротективное действие и требует дополнительного изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуманова Н. Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I) // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 9. – С. 102–109. DOI: 10.17116/profmed202124091102.
2. Гусакова С. В., Баскаков М. Б., Ковалев И. В. и др. Роль оксида азота и элементов цитоскелета в регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 17–22.
3. Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Подачин П. В. и др. Синдром интраабдоминальной гипертензии: состояние проблемы // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 7 (70). – С. 41–50.
4. Дударь А. И. Открытие и исследования оксида азота в биологических системах: ретроспективный анализ // Наука. Мысль: электронный периодический журнал. – 2015. – Т. 6. – С. 8–13.
5. Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э. Коррекция микроциркуляторных нарушений в кишечной стенке при синдроме внутрибрюшной гипертензии (экспериментальное исследование) // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 5.
6. Третьякова Е. П., Шень Н. П. Влияние энтерального повреждения на гемодинамические показатели и выраженность полиорганной недостаточности при сепсисе // Университетская медицина Урала. – 2016. – № 1. – С. 84–86.
7. Туктамышев В. С., Касатова Е. Ю., Няшин Ю. И. Исследование зависимости между давлением выдыхаемого воздуха и внутрибрюшным давлением человека // Российский журнал биомеханики. – 2015. – № 1. – С. 73–78.
8. Ankolekar S., Fuller M., Cross I. et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: the rapid intervention with glyceryl trinitrate in hypertensive stroke trial (RIGHT, ISRCTN66434824) // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 3120–3128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001301.
9. Brücken A., Derwall M., Bleilevens C. et al. Brief inhalation of nitric oxide increases resuscitation success and improves 7-day-survival after cardiac arrest in rats: a randomized controlled animal study // Crit. Care. – 2015. – Vol. 19. – P. 408. DOI: 10.1186/s13054-015-1128-x.
10. Feng S., Chen J. W., Shu X. Y. et al. Endothelial microparticles: A mechanosensitive regulator of vascular homeostasis and injury under shear stress // Front Cell Dev Biol. – 2022. – Vol. 10. – P. 980112. DOI: 10.3389/fcell.2022.980112.

REFERENCES

1. Gumanova N.G. Nitric oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (part I). *Profilakticheskaya Medicina,* 2021, vol. 24, no. 9, pp. 102–109. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed202124091102.
2. Gusakova S.V., Baskakov M.B., Kovalev I.V. et al. The role of nitrogen oxide and cytoskeleton elements in the regulation of contractile activity of smooth muscle cells. *Bulletin of Siberian medicine*, 2009, vol. 8, no. 3, pp. 17–22. (In Russ.)
3. Gel'fand B.R., Protsenko D.N., Podachin P.V. et al. Intra-abdominal hypertension syndrome: state of the problem. *Emergency Medicine*, 2015, no. 7 (70), pp. 41–50. (In Russ.)
4. Dudar A.I. Opening and study of nitrogen oxide in biological systems: Retrospective analysis of science. *Thought: Electronic periodical magazine*, 2015, vol. 6, pp. 8–13. (In Russ.)
5. Mikhailichenko V.Yu., Karakursakov A.D. Correction of microcirculatory disorders in the intestinal wall with intra-abdominal hypertension syndrome (experimental research). *Modern problems of science and education,* 2015, no. 4, pp. 5. (In Russ.)
6. Tretyakova E.P., Shen N.P. The effect of enteric damage on hemodynamic indicators and the severity of multiple organ failure in sepsis. *University Medicina of the Urals*, 2016, no. 1, pp. 84–86. (In Russ.)
7. Tuktamyshev V.S., Kasatova E.Yu., Nyashin Yu.I. The study of the dependence between the pressure of exhaled air and the intra-abdominal pressure of a person. *Russian Journal of Biomechanics*, 2015, no. 1, pp. 73–78. (In Russ.)
8. Ankolekar S., Fuller M., Cross I. et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: the rapid intervention with glyceryl trinitrate in hypertensive stroke trial (RIGHT, ISRCTN66434824). *Stroke*, 2013, vol. 44, pp. 3120–3128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001301.
9. Brücken A., Derwall M., Bleilevens C. et al. Brief inhalation of nitric oxide increases resuscitation success and improves 7-day-survival after cardiac arrest in rats: a randomized controlled animal study. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, pp. 408. DOI: 10.1186/s13054-015-1128-x.
10. Feng S., Chen J.W., Shu X.Y. et al. Endothelial microparticles: A mechanosensitive regulator of vascular homeostasis and injury under shear stress. *Front Cell Dev Biol*, 2022, vol. 10, pp. 980112. DOI: 10.3389/fcell.2022.980112.

11. Gong G., Wang P., Ding W. et al. Microscopic and ultrastructuaral changes of the intestine in abdominal compartment syndrome // Journal of Intensive Surgery. – 2009. – № 22. – P. 362–367.

12. Howlin R. P., Cathie K., Hall-Stoodley L. et al. Low-dose nitric oxide as targeted anti-biofilm adjunctive therapy to treat chronic pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis // Mol Ther. – 2017. – Vol. 25, № 9. – P. 2104–2116. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.021.

13. Hu J., Spina S., Zadek F. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // Ann. Intensive Care. – 2019. – Vol. 9. – P. 1–11. DOI: 10.1186/s13613-019-0605-9.

14. Ignarro L. J. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties // The FASEB Journal. – 1989. – Vol. 3, № 1. – P. 31–36.

15. Lang J. D. Jr., Teng X., Chumley P. et al. Inhaled NO accelerates restoration of liver function in adults following orthotopic liver transplantation // J Clin Invest. – 2007. – Vol. 117, № 9. – P. 2583–2591. DOI: 10.1172/JCI31892.

16. Janssens S. P., Bogaert, J., Zalewski J. et al. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): A multicentre, double-blind, randomized controlled trial // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 2717–2725. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy232.

17. Jiang S., Dandu C., Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: a literature review // Brain Circ. – 2020. – Vol. 6. – P. 248–253. DOI: 10.4103/bc.bc_69_20.

18. Kamenshchikov N. O., Anfinogenova Y. J., Kozlov B. N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2022. – Vol. 163. – P. 1393–1403. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.

19. Ke B., Dai H., Wei Q. et al. Editorial: The role of immune cells in hepatic ischemia reperfusion // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1075984. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1075984.

20. Kida K., Shirozu K., Yu B. et al. Beneficial effects of nitric oxide on outcomes after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in hypothermia-treated mice // Anesthesiology. – 2014. – Vol. 120. – P. 880–889. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000149.

21. Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 198. – P. 1279–1287. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC.

22. Leclerc B., Salomon Du Mont L., Parmentier A. et al. Abdominal compartment syndrome and ruptured aortic aneurysm. Validation of a predictive test (SCA-AAR) // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 25. – P. 1–5. DOI: 10.1097/MD.0000000000011066

23. Lenz I. J., Plesnila N., Terpolilli N.A. Role of endothelial nitric oxide synthase for early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice // J. Cerebr. Blood Flow Metabol. – 2021. – Vol. 41. – P. 1669–1681. DOI: 10.1177/0271678X20973787.

24. Lobo M., Ibanez B. Take a deep (nitric oxide) breath and follow the reverse translational research pathway // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 2726–2729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy355.

25. Maddison L., Starkopf J., Blaser R. A. Mild to moderate intra-abdominal hypertension: does it matter? // Critical Care Medicine. – 2016. – № 5. – P. 96–102. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i1.96.

26. Magliocca A., Fries M. Inhaled gases as novel neuroprotective therapies in the postcardiac arrest period // Curr. Opin. Crit. Care. – 2021. – Vol. 27. – P. 255–260. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000820.

27. Malbrain M. L., Chiumello D., Cesana B. M. et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the make-up project World initiative on Abdminal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!) // Minerva anestesiologia. – 2014. – № 3. – P. 293–306.

28. Matsugi E., Takashima S., Doteguchi S. et al. Real-world safety and effectiveness of inhaled nitric oxide therapy for pulmonary hypertension during the perioperative period of cardiac surgery: a post-marketing study of 2817 patients in Japan. General thoracic and cardiovascular surgery // Advance online publication. – 2023. – Vol. 72, № 5. – P. 311–323. DOI: 10.1007/s11748-023-01971-2.

29. Minamishima S., Kida K., Tokuda K. et al. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 1645–1653. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025395.

30. Mónica F. Z., Bian K., Murad F. The endothelium-dependent nitric oxide-cgmp pathway // Adv Pharmacol. – 2016. – Vol. 77. – P. 1–27. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.05.001.

11. Gong G., Wang P., Ding W. et al. Microscopic and ultrastructuaral changes of the intestine in abdominal compartment syndrome. *Journal of Intensive Surgery*, 2009, no. 22, pp. 362–367.

12. Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L. et al. Low-dose nitric oxide as targeted anti-biofilm adjunctive therapy to treat chronic pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. *Mol Ther*, 2017, vol. 25, no. 9, pp. 2104–2116. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.021.

13. Hu J., Spina S., Zadek F. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann. Intensive Care*, 2019, vol. 9, pp. 1–11. DOI: 10.1186/s13613-019-0605-9.

14. Ignarro L.J. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *The FASEB Journal*, 1989, vol. 3, no. 1, pp. 31–36.

15. Lang J.D.Jr., Teng X., Chumley P. et al. Inhaled NO accelerates restoration of liver function in adults following orthotopic liver transplantation. *J Clin Invest*, 2007, vol. 117, no. 9, pp. 2583–2591. DOI: 10.1172/JCI31892.

16. Janssens S.P., Bogaert, J., Zalewski J. et al. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): A multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur. Heart J*, 2018, vol. 39, pp. 2717–2725. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy232.

17. Jiang S., Dandu C., Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: a literature review. *Brain Circ*, 2020, vol. 6, pp. 248–253. DOI: 10.4103/bc.bc_69_20.

18. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg,* 2022, vol. 163, pp. 1393–1403. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.

19. Ke B., Dai H., Wei Q. et al. Editorial: The role of immune cells in hepatic ischemia reperfusion. *Front Immunol*, 2022, vol. 13, pp. 1075984. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1075984.

20. Kida K., Shirozu K., Yu B. et al. Beneficial effects of nitric oxide on outcomes after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in hypothermia-treated mice. *Anesthesiology*, 2014, vol. 120, pp. 880–889. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000149.

21. Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2018, vol. 198, pp. 1279–1287. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC.

22. Leclerc B., Salomon Du Mont L., Parmentier A. et al. Abdominal compartment syndrome and ruptured aortic aneurysm. Validation of a predictive test (SCA-AAR). *Medicine*, 2018, vol. 97, no. 25, pp. 1–5. DOI: 10.1097/MD.0000000000011066.

23. Lenz I.J., Plesnila N., Terpolilli N.A. Role of endothelial nitric oxide synthase for early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol*, 2021, vol. 41, pp. 1669–1681. DOI: 10.1177/0271678X20973787.

24. Lobo M., Ibanez B. Take a deep (nitric oxide) breath and follow the reverse translational research pathway. *Eur. Heart J,* 2018, vol. 39, pp. 2726–2729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy355.

25. Maddison L., Starkopf J., Blaser R.A. Mild to moderate intra-abdominal hypertension: does it matter? *Critical Care Medicine,* 2016, no. 5, pp. 96–102. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i1.96.

26. Magliocca A., Fries M. Inhaled gases as novel neuroprotective therapies in the postcardiac arrest period. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2021, vol. 27, pp. 255–260. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000820.

27. Malbrain M.L., Chiumello D., Cesana B.M. et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the make-up project World initiative on Abdminal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!). *Minerva anestesiologia*, 2014, no. 3, pp. 293–306.

28. Matsugi E., Takashima S., Doteguchi S. et al. Real-world safety and effectiveness of inhaled nitric oxide therapy for pulmonary hypertension during the perioperative period of cardiac surgery: a post-marketing study of 2817 patients in Japan. General thoracic and cardiovascular surgery. *Advance online publication*, 2023, vol. 72, no. 5, pp. 311–323. DOI: 10.1007/s11748-023-01971-2.

29. Minamishima S., Kida K., Tokuda K. et al. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice. *Circulation*, 2011, vol. 124, pp. 1645–1653. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025395.

30. Mónica F.Z., Bian K., Murad F. The endothelium-dependent nitric oxide-cgmp pathway. *Adv Pharmacol*, 2016, vol. 77, pp. 1–27. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.05.001.

31. Morgan R. W., Sutton R. M., Karlsson M. et al. Pulmonary vasodilator therapy in shock-associated cardiac arrest // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 197. – P. 905–912. DOI: 10.1164/rccm.201709-1818OC.

32. Morgan R. W., Sutton R. M., Himebauch A. S. et al. A randomized and blinded trial of inhaled nitric oxide in a piglet model of pediatric cardiopulmonary resuscitation // Resuscitation. – 2021. – Vol. 162. – P. 274–283. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.03.004.

33. Morgan R. W., Topjian A. A., Wang Y. et al. Prevalence and outcomes of pediatric in-hospital cardiac arrest associated with pulmonary hypertension. Pediatric critical care medicine: a journal of the society of critical care medicine and the world federation of pediatric // Intensive and Critical Care Societies. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 305–313. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002187.

34. Pastor P., Curvello V., Hekierski H., Armstead W.M. Inhaled nitric oxide protects cerebral autoregulation through prevention of impairment of ATP and calcium sensitive K channel mediated cerebrovasodilation after traumatic brain injury // Brain Res. – 2019. – Vol. 1711. – P. 1–6. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.008.

35. Patel J. K., Schoenfeld E., Hou W. et al. Inhaled nitric oxide in adults with in-hospital cardiac arrest: a feasibility study // Nitric Oxide. – 2021. – Vol. 115. – P. 30–33. DOI: 10.1016/j.niox.2021.07.001.

36. RIGHT-2 investigators prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – P. 1009–1020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30194-1.

37. Salim S. Y., Young P. Y., Churchill T. A. et al. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients // Journal Surgery Resuscitation. – 2017. – Vol. 209. – P. 258–265. DOI: 10.1016/j.jss.2016.07.017.

38. Sardo S., Osawa E. A., Finco G. et al. Nitric oxide in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. 2512–2519. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.02.003.

39. Siddiqi N., Neil, C., Bruce M. et al. Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: A randomized controlled trial (NIAMI) // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 1255–1262. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu096.

40. Shaheen A.W., Crandall M.L., Nicolson N.G. et al. Abdominal compartment syndrome in trauma patients: New insights for predicting outcomes // Journal of Emergencies, Trauma, and Shock. – 2015. – № 9. – P. 72–76. DOI: 10.4103/0974-2700.179452.

41. Shida M., Kitajimaa Y., Tanakab M. et al. A case of abdominal compartment syndrome derived from simple elongated sigmoid colon in an elderly man // International Journal of Surgery Case Reports. – 2016. – Vol. 26. – P. 128–130. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.07.04.

42. Signori D., Magliocca A., Hayashida K. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases // Intensive Care Med Exp. – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.

43. Simmonds M. J., Detterich J. A., Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell // Biorheology. – 2014. – Vol. 51, № 2–3. – P. 121–134. DOI: 10.3233/BIR-140653.

44. Teodoro J.S., Da Silva R.T., Machado I.F. et al. Shaping of hepatic ischemia/reperfusion events: the crucial role of mitochondria // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 688. DOI: 10.3390/cells11040688.

45. Virani S. S., Alonso A., Aparicio H. J. et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American heart association // Circulation. – 2021. – Vol. 143. – P. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.

46. Wu M. Y., Yiang G. T., Liao W. T. et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury // Cell Physiol Biochem. – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 1650–1667. DOI: 10.1159/000489241.

47. Xiong M., Chen H., Fan Y. et al. Tubular Elabela-APJ axis attenuates ischemia-reperfusion induced acute kidney injury and the following AKI-CKD transition by protecting renal microcirculation // Theranostics. – 2023. – Vol. 13, № 10. – P. 3387–3401. DOI: 10.7150/thno.84308.

48. Xu F., Li W. Delivery exogenous nitric oxide via cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery reduces the duration of postoperative mechanical ventilation-A meta-analysis of randomized controlled trials // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, № 8. – P. e19007. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19007.

49. Zhao Y., Wang X., Noviana M. et al. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). – 2018. – Vol. 50, № 7. – P. 621–634. DOI: 10.1093/abbs/gmy055.

50. Zhao Z., Li G., Wang Y. et al. Cytoplasmic HMGB1 induces renal tubular ferroptosis after ischemia/reperfusion // Int Immunopharmacol. – 2023. – Vol. 116. – P. 109757. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109757.

31. Morgan R.W., Sutton R.M., Karlsson M. et al., Pulmonary vasodilator therapy in shock-associated cardiac arrest. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2018, vol. 197, pp. 905–912. DOI: 10.1164/rccm.201709-1818OC.

32. Morgan R.W., Sutton R.M., Himebauch A.S. et al. A randomized and blinded trial of inhaled nitric oxide in a piglet model of pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, 2021, vol. 162, pp. 274–283. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.03.004.

33. Morgan R.W., Topjian A.A., Wang Y. et al. Prevalence and outcomes of pediatric in-hospital cardiac arrest associated with pulmonary hypertension. pediatric critical care medicine: a journal of the society of critical care medicine and the world federation of pediatric. *Intensive and Critical Care Societies*, 2020, vol. 21, no. 4, pp. 305–313. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002187.

34. Pastor P., Curvello V., Hekierski H., Armstead W.M. Inhaled nitric oxide protects cerebral autoregulation through prevention of impairment of ATP and calcium sensitive K channel mediated cerebrovasodilation after traumatic brain injury. *Brain Res*, 2019, vol. 1711, pp. 1–6. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.008.

35. Patel J.K., Schoenfeld E., Hou W. et al. Inhaled nitric oxide in adults with in-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Nitric Oxide*, 2021, vol. 115, pp. 30–33. DOI: 10.1016/j.niox.2021.07.001.

36. RIGHT-2 investigators prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet*, 2019, vol. 393, pp. 1009–1020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30194-1.

37. Salim S.Y., Young P.Y., Churchill T.A. et al. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients. *Journal Surgery Resuscitation*, 2017, vol. 209, pp. 258–265. DOI: 10.1016/j.jss.2016.07.017.

38. Sardo S., Osawa E.A., Finco G. et al. Nitric oxide in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, vol. 32, no. 6, pp. 2512–2519. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.02.003.

39. Siddiqi N., Neil, C., Bruce M. et al. Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: A randomized controlled trial (NIAMI). *Eur. Heart J*, 2014, vol. 35, pp. 1255–1262. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu096.

40. Shaheen A.W., Crandall M.L., Nicolson N.G. et al. Abdominal compartment syndrome in trauma patients: New insights for predicting outcomes. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 2015, № 9, pp. 72–76. DOI: 10.4103/0974-2700.179452.

41. Shida M., Kitajimaa Y., Tanakab M. et al. A case of abdominal compartment syndrome derived from simple elongated sigmoid colon in an elderly man. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2016, vol. 26, pp. 128–130. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.07.04.

42. Signori D., Magliocca A., Hayashida K. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases. *Intensive Care Med Exp*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.

43. Simmonds M.J., Detterich J.A., Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology*, 2014, vol. 51, no. 2–3, pp. 121–134. DOI: 10.3233/BIR-140653.

44. Teodoro J.S., Da Silva R.T., Machado I.F. et al. Shaping of hepatic ischemia/reperfusion events: the crucial role of mitochondria. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 688. DOI: 10.3390/cells11040688.

45. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 2021, vol. 143, pp. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.

46. Wu M.Y., Yiang G.T., Liao W.T. et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem*, 2018, vol. 46, no. 4, pp. 1650–1667. DOI: 10.1159/000489241.

47. Xiong M., Chen H., Fan Y. et al. Tubular Elabela-APJ axis attenuates ischemia-reperfusion induced acute kidney injury and the following AKI-CKD transition by protecting renal microcirculation. *Theranostics*, 2023, vol. 13, no. 10, pp. 3387–3401. DOI: 10.7150/thno.84308.

48. Xu F., Li W. Delivery exogenous nitric oxide via cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery reduces the duration of postoperative mechanical ventilation-A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon*, 2023, vol. 9, no. 8, pp. e19007. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19007.

49. Zhao Y., Wang X., Noviana M. et al. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, vol. 50, no. 7, pp. 621–634. DOI: 10.1093/abbs/gmy055.

50. Zhao Z., Li G., Wang Y. et al. Cytoplasmic HMGB1 induces renal tubular ferroptosis after ischemia/reperfusion. *Int Immunopharmacol*, 2023, vol. 116, pp. 109757. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109757.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет),
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России,
115682, Россия, Москва, Ореховый б-р, д. 28.

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» МЗ РФ,
119435, Россия, Москва, Абрикосовский переулок, д. 2.

Мандель Ирина Аркадьева
канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России.
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9437-6591

Яворовский Андрей Георгиевич
д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: yavorovskiy_a_g@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0001-5103-0304

Выжигина Маргарита Александровна
д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского.
E-mail: scorpi1999@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6024-0191

Ногтев Павел Владимирович
канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: mail:p_naii@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5553-0880

Халикова Елена Юрьевна
канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: khalikovaeu@mail.ru, ORCID:0000-0001-8661-9418

Козлова Дарья Сергеевна
студентка 6 курса ИМК им Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail:-mail: kds9991@mail.ru, ORCID: 0009-0008-8219-0181

Байрашевская Анастасия Васильевна
стажер-исследователь кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова, клинический ординатор кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: starnastya21@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3815-1325

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
28, Orekhovy blvd., Moscow, 115682, Russia.

B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery,
2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia.

Mandel Irina A.
Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9437-6591

Yavorovsky Andrey G.
Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: yavorovskiy_a_g@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0001-5103-0304

Vyzhigina Margarita A.
Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery.
E-mail: scorpi1999@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6024-0191

Nogtev Pavel V.
Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: mail: p_naii@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5553-0880

Khalikova Elena Yu.
Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: khalikovaeu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8661-9418

Kozlova Daria S.
6th year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail:-mail: kds9991@mail.ru, ORCID: 0009-0008-8219-0181

Bayrashevskaya Anastasia V.
Intern Research Fellow of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, N. F. Filatov Clinical Institute of Child Health, Clinical Resident of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: starnastya21@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3815-1325

Темирова Камилла Ахроровна
ординатор кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: temirovakamilla98@gmail.com,
ORCID: 0009-0001-7023-2478

Демура Т. А.
д-р мед. наук, профессор института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: demura_t_a@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-6946-6146, SPIN-код: 2198-5765, AuthorID: 592270

Золотова Е. Н.
канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: zolotova_e_n@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-1608-6131, SPIN-код: 9806-7100, AuthorID: 1139890

Temirova Kamilla A.
Clinical Resident of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: temirovakamilla98@gmail.com,
ORCID: 0009-0001-7023-2478

Demura T. A.
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: demura_t_a@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-6946-6146), SPIN-код: 2198-5765, AuthorID: 592270

Zolotova E.N.
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: zolotova_e_n@staff.sechenov.ru,
ORCID: 0000-0002-1608-6131), SPIN-код: 9806-7100, AuthorID: 1139890