

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИИ ОКСИДА АЗОТА (NO) НА КОНЦЕНТРАЦИЮ СВОБОДНОГО ГЕМОГЛОБИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ГЕМОЛИЗЕ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Баутин А. Е.¹, Чомахашвили И. Г.¹, Радовский А. М.¹,
Осовских В. В.¹, Козырев Д. А.¹, Аблесимов Г. Н.¹, Рау А. В.¹,
Пилясова И. В.², Цыбина Н. А.¹, Журович В. С.¹, Баутина В. А.¹,
Беляев К. С.¹, Маричев А. О.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Радовский Алексей Максимович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Radovskiy_am@almazovcentre.ru;
svetLbii@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.02.2024
и принята к печати 02.06.2024.

Резюме

Актуальность. Гемолиз — это патологическое состояние, сопровождающееся высвобождением гемоглобина в сосудистое русло, что несет неблагоприятные последствия для организма. Внутрисосудистый гемолиз встречается при различных заболеваниях, а также осложняет течение оперативных вмешательств с использованием искусственного кровообращения. **Цель исследования.** В эксперименте на животных изучить влияние ингаляции оксида азота (NO) на содержание свободного гемоглобина (Hbf). **Материалы и методы.** В исследование включены 10 свиней, которые были разделены на две группы: контрольную (n = 5) и экспериментальную (n = 5). Всем животным после индукции анестезии и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) моделировали внутрисосудистый гемолиз путем внутривенного введения Hbf. После моделирования гемолиза животным экспериментальной группы осуществляли ингаляцию NO в дозировке 80 ppm. Животные из контрольной группы NO не получали. Оценивали динамику Hbf и метгемоглобина в течение 6 часов, после чего животных выводили из эксперимента. **Результаты.** Уровень Hbf в экспериментальной группе был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля через 30 минут (1,2 (1; 1,3) г/л против 1,7 (1,6; 1,9) г/л, p = 0,047), 60 минут (0,9 (0,9; 1) г/л против 1,24 (1,2; 1,5) г/л, p = 0,046) и 90 минут (0,7 (0,7; 0,8) г/л против 0,94 (0,9; 1,2) г/л, p = 0,035) после введения Hbf. Уровень метгемоглобина в экспериментальной группе был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля на всех этапах исследования, однако не достигал токсической концентрации 5 %. **Заключение.** Ингаляция NO в дозировке 80 ppm снижает уровень Hbf. Ингаляция NO в дозировке 80 ppm повышает уровень метгемоглобина в пределах безопасных значений.

Ключевые слова: гемолиз, метгемоглобинемия, оксид азота, свободный гемоглобин.

Для цитирования: Баутин А.Е., Чомахашвили И.Г., Радовский А.М. и др. Влияние ингаляции оксида азота (II) на концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови при гемолизе. Экспериментальное исследование. Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 181-190. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-181-190. EDN: OJRYLV

THE EFFECT OF INHALATION OF NITRIC OXIDE (II) ON THE CONCENTRATION OF CELL-FREE HEMOGLOBIN IN HEMOLYSIS. EXPERIMENTAL RESEARCH

Andrei E. Bautin¹, Iraklii G. Chomahashvili¹, Aleksei M. Radovskiy¹, Viktor V. Osovskikh¹, Dmitrii A. Kozyrev¹, Georgii N. Ablesimov¹, Aleksandr V. Rau¹, Irina V. Pilyasova², Nadezhda A. Tsybina¹, Vladislava S. Zhurovich¹, Vera A. Bautina¹, Kirill S. Beliaev¹, Aleksandr O. Marichev¹

Corresponding author:

Aleksey M. Radovskiy,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: Radovskiy_am@almazovcentre.ru;
svetLbii@mail.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Received 25 February 2024, accepted
02 June 2024.

Abstract

Background. Hemolysis is a pathological condition accompanied by the release of hemoglobin (Hbf) into the plasma, which has adverse effects. Intravascular hemolysis occurs in various diseases, and also complicates the postoperative period of surgical interventions using cardiopulmonary bypass. **Objective.** In an animal experiment, to study the effect of inhalation of nitric oxide (NO) on the cell-free hemoglobin (Hbf) concentration. **Methods.** The study included 10 pigs, which were randomized into two groups: control (n = 5) and experimental (n = 5). After induction of anesthesia and tracheal intubation, intravascular hemolysis was simulated in all animals by intravenous administration of Hbf. After modeling hemolysis, the animals of the experimental group were inhaled with NO at a dosage of 80 ppm. Animals from the control group did not receive NO. The dynamics of Hbf and methemoglobin were evaluated for 6 hours. Then euthanasia was performed. **Results.** The Hbf level in the experimental group was statistically significantly lower compared to the control group after 30 minutes (1.2 (1; 1.3) g/l vs. 1.7 (1.6; 1.9) g/l, p = 0.047), 60 minutes (0.9 (0.9; 1) g/l vs. 1.24 (1.2; 1.5) g/l, p = 0.046) and 90 minutes (0.7 (0.7; 0.8) g/l vs. 0.94 (0.9; 1.2) g/l, p = 0.035) after administration of Hbf. The level of methemoglobin in the experimental group was statistically significantly higher than in the control group throughout the study, but did not reach a toxic concentration of 5 %. **Conclusion.** Inhalation of NO at a dosage of 80 ppm reduces the level of Hbf. Inhalation of NO at a dosage of 80 ppm increases the level of methemoglobin within safe values.

Key words: cell-free hemoglobin, hemolysis, methemoglobinemia, nitric oxide.

For citation: Bautin AE, Chomahashvili IG, Radovskiy AM, et al. The effect of inhalation of nitric oxide (II) on the concentration of cell-free hemoglobin in hemolysis. Experimental research. Translational Medicine. 2024; 11(2): 181-190. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-181-190. EDN: OJRYLV

Список сокращений: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, AUC Hbf — площадь под кривой динамики концентрации свободного гемоглобина, Hbf — свободный (внеклеточный) гемоглобин, NO — оксид азота (II), NO₂ — диоксид азота.

Введение

Гемолиз — преждевременная деструкция эритроцитов, является полиэтиологичным процессом с широким спектром неблагоприятных последствий [1]. Это патологическое состояние может быть результатом врожденных дефектов эритроцитов или внешнего разрушающего воздействия иммунологического, механического, инфекционного, токсического, а также гипоосмотического характера [1, 2]. Неблагоприятные последствия гемолиза связаны с высвобождением гемоглобина и цитотоксическими воздействиями последнего, развитием анемии, ростом содержания билирубина, нарушением транспортировки кислорода [1, 2].

При разрушении мембраны эритроцитов из них в плазму выходят биологически активные вещества, наиболее значимым из которых является свободный гемоглобин (Hbf) [3]. Внутрисосудистый гемолиз сопровождается определенными патофизиологическими реакциями. При разрушении эритроцита гемоглобин попадает в плазму крови, где связывается с гаптоглобином и гемопексином с дальнейшей элиминацией из организма [4]. Однако выраженный гемолиз сопровождается истощением запасов этих белков, вследствие чего Hbf взаимодействует с оксидом азота (NO) с образованием метгемоглобина, что, в свою очередь, приводит к дефициту NO. Дополнительным механизмом, способствующим истощению запасов NO, является снижение уровня основного предшественника оксида азота L-аргинина под действием фермента аргиназы-1 [5]. Аргиназа-1 — это фермент цикла мочевины, который катализирует превращение L-аргинина в орнитин, что снижает уровень субстрата эндотелиальной NO-синтазы [6]. Наконец, разрушение эритроцитов сопровождается высвобождением асимметричного диметиларгинина, который является прямым ингибитором NO-синтазы [7]. Снижение синтеза и биодоступности оксида азота сопровождается негативными последствиями, обусловленными потенцированием оксидативного стресса, развитием эндотелиальной дисфункции, а также активацией тромбоцитов и нейтрофилов. Описанные патофизиологические изменения ведут к нарушению перфузии тканей с последующими органными нарушениями [8–12].

Сегодня нет единого мнения о нормальных значениях содержания Hbf в плазме крови человека.

Для биохимических анализаторов, используемых в клинике, обычно принимается референсный интервал 0,0–0,3 г/л. В литературе указывается, что у здоровых лиц уровень Hbf был в пределах $0,0767 \pm 0,0043$ г/л [13]. В другом исследовании у практически здоровых людей — $0,0306 \pm 0,009$ г/л [14].

Достаточно актуальной проблема гемолиза остается для кардиохирургии. Большинство операций на сердце выполняются в условиях искусственного кровообращения, сохраняющего высокий риск механического повреждения эритроцитов и развития гемолиза [15, 16]. Наша исследовательская группа недавно показала, что в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств только у 10 % пациентов не наблюдается увеличение концентрации Hbf. У 82 % больных рост содержания этого соединения носит выраженный характер [17].

Сегодня наиболее изученным осложнением при кардиохирургических вмешательствах, ассоциированным с негативным воздействием Hbf, является острое почечное повреждение. По данным разных исследований, частота повреждения почек после операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения, может достигать 30–50 % [18, 19]. Кроме острого повреждения почек гемолиз при кардиохирургических вмешательствах может вызывать и другие патологические состояния, осложняющие течение периоперационного периода, в частности артериальную и легочную гипертензию [14, 20].

Высокая клиническая значимость проблемы гемолиза и токсического воздействия Hbf диктует необходимость поиска путей снижения концентрации этого соединения в плазме крови. Теоретически обоснованным направлением считается повышение внутрисосудистого содержания NO с целью восполнения дефицита NO, а также окисления свободного оксигемоглобина до более быстро элиминируемого метгемоглобина [20–23].

Цель исследования: в эксперименте с привлечением животных изучить влияние ингаляции оксида азота (II) на содержание Hbf.

Гипотеза исследования: ингаляция оксида азота (II) в дозе 80 ppm снижает содержание Hbf при гемолизе у свиней.

Материалы и методы исследования

Протокол исследования был рассмотрен и утвержден на заседании Биоэтической комиссии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 23-4/1 от 12.04.2023). В про-

спективное рандомизированное контролируемое исследование включили 10 домашних свиней (Ландрас) женского пола в возрасте 3,9 (3,5; 4,3) месяца, медиана массы тела была равна 38,5 (38,1; 42,2) кг.

Животные случайным образом с применением метода конвертов были разделены на две группы — контрольную ($n = 5$) и экспериментальную ($n = 5$). После индукции анестезии и выполнения оротрахеальной интубации животных переводили на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку. Животным основной и экспериментальной групп проводили моделирование гемолиза по методике, описанной Мухамадияровым Р. А. и соавторами [24]: путем внутривенного введения 3,7–3,9 г заранее приготовленного из крови каждого животного Hbf. Далее животным экспериментальной группы назначали ингаляцию NO в дозе 80 ppm, у животных контрольной группы продолжалась анестезия, мониторинг и ИВЛ, ингаляцию NO не использовали. Через 6 часов после введения Hbf животных выводили из эксперимента.

Анестезиологическое обеспечение. Премедикация включала внутримышечное введение золотила/тилетамина (Zoletil Virbac, Франция) в дозировке 5 мг/кг. В асептических условиях осуществляли пункцию и катетеризацию периферической вены (ушная вена) катетером 18–20 G. После индукции анестезии пропофолом (Пропофол-липури, «Б Браун», Германия) в дозе 2–3 мг/кг проводили прямую ларингоскопию и интубацию трахеи. После интубации трахеи вводили недеполяризующий миорелаксант рокурония бромид (Круарон, «Верофарм», Россия) в дозе 0,6–1,2 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли путем инфузии пропофола в дозировке 10–20 мг/кг/час. С целью обеспечения мониторинга центрального венозного давления и проведения инфузии лекарственных препаратов всем животным под ультразвуковым контролем выполняли катетеризацию наружной яремной вены. Инвазивный мониторинг артериального давления осуществляли путем катетеризации бедренной артерии катетером 20 G («Б Браун», Германия) по методике Сельдингера. С целью контроля темпа и характера диуреза устанавливали мочевого катетер нелатон 10 Fr.

Мониторинг витальных функций осуществляли с помощью мониторинжной системы Mindray BeneView T8 (Mindray, КНР). Мониторный контроль во время проведения эксперимента включал в себя пульсоксиметрию, электрокардиографию, измерение центральной температуры, инвазивное артериальное давление и центральное венозное

давление, газовый состав вдыхаемой и выдыхаемой смеси, частоту дыхания.

ИВЛ проводили в режиме нормовентиляции и нормокапнии. Для ИВЛ использовали наркозно-дыхательный аппарат Mindray Wato Ex-35 (Mindray, КНР). Параметры интраоперационной ИВЛ: режим вентиляции с контролем по объему, минутный объем дыхания 20–30 мл/кг/мин, частота дыхания 8–14 в минуту, фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) — 65 %. Коррекция параметров ИВЛ проводилась по результатам оксиметрии, капнометрии и анализа газового состава артериальной крови.

Ингаляционная терапия оксидом азота. У животных экспериментальной группы осуществлялась подача NO в дыхательный контур аппарата ИВЛ с целевой концентрацией во вдыхаемой смеси 80 ppm. Источником NO служил аппарат «Тианокс», синтезирующий NO из атмосферного воздуха с использованием метода импульсно-периодического диффузного электродного разряда [25, 26]. Линия подачи смеси, содержащей NO, подключалась к магистрали вдоха на расстоянии 30 см от эндотрахеальной трубки. Линия отбора проб газовой смеси для анализа содержания NO и NO_2 отходила от магистрали вдоха непосредственно перед Y-образным коннектором. Для анализа содержания NO и NO_2 использовали газовый монитор аппарата «Тианокс». Ингаляция NO продолжалась на протяжении 6 часов после индукции гемолиза до вывода животного из эксперимента.

Определение содержания Hbf и площади под кривой динамики концентрации Hbf. Содержание Hbf в плазме определяли на основе модифицированного гемоглобинцианидного метода и последующего фотометрирования с использованием анализатора HemoCue Plasma/Low Hb (HemoCue AB, Швеция). Забор проб крови выполняли непосредственно перед введением Hbf, через 15 минут, далее — на каждой 30 минуте после введения Hbf, вплоть до 300 минуты. Расчет площади под кривой динамики концентрации Hbf (AUC Hbf) производили методом трапеций.

Содержание метгемоглобина в плазме крови осуществляли с помощью аппарата ПолиГЕМ Экспресс Про (ЗАО «Техномедика», Россия). Уровень метгемоглобина определяли исходно, через 15 минут, 2, 4 и 6 часов после внутривенного введения Hbf.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнен с помощью пакета MedCalc Statistical Software 20.218 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Учитывая малый объем выборки, использовали непараметрические методы. Для сравнения коли-

чественных показателей применяли U-критерий Манна-Уитни. Учитывая малый объем выборки и распределение, отличное от нормального, данные представлены в виде медианы (Q1; Q3). Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены данные об исходном состоянии животных исследуемых групп. Ни по одному из приведенных параметров не было обнаружено статистически значимых различий,

Таблица 1. Исходные показатели животных контрольной и экспериментальной групп, медиана (Q1; Q3), $n = 10$

Table 1. Baseline values of the control and experimental groups, median (Q1; Q3), $n = 10$

Показатель	Контрольная группа, $n = 5$	Экспериментальная группа, $n = 5$
Вес, кг	38,3 (37,2; 38,5)	40,7 (38,3; 43,4)
Возраст, мес.	3,7 (3,5; 4,1)	3,9 (3,6; 4,4)
Содержание гемоглобина, г/л	96 (82; 97)	91 (89; 97)
Исходное содержание Hbf, г/л	0,2 (0,2; 0,2)	0,4 (0,12; 0,4)
Содержание метгемоглобина, %	1,6 (1,6; 1,8)	2,2 (2; 2,4)
Доза Hbf, введенного для индукции гемолиза, г	3,8 (3,8; 3,9)	3,8 (3,7; 3,8)

Примечание: Hbf — свободный гемоглобин; между группами не обнаружено значимых различий ни по одному из представленных параметров.

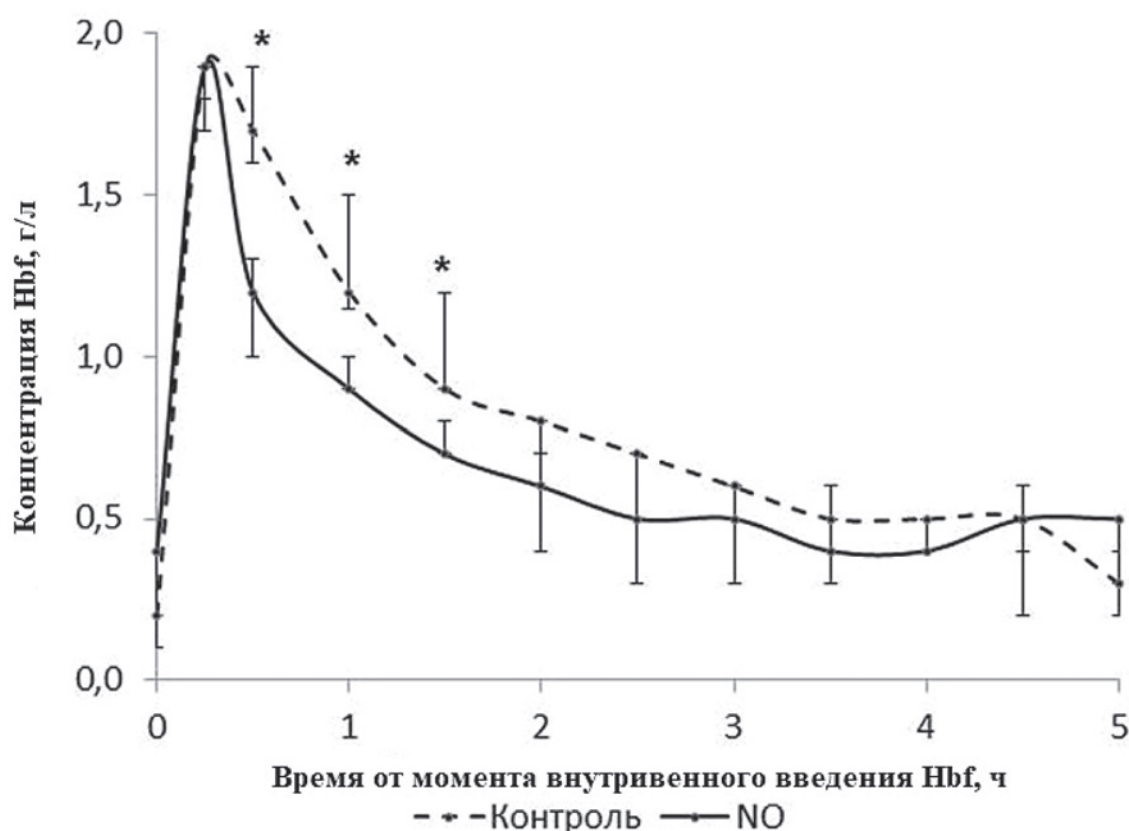


Рис. 1. Динамика содержания Hbf в исследуемых группах

Figure 1. Dynamics of Hbf in the study groups

что позволило продолжить анализ результатов эксперимента.

При межгрупповом сравнении концентрации Hbf в плазме крови были получены следующие данные: уровень Hbf в основной группе был статистически значимо ниже в точках 30, 60 и 90 минут после введения Hbf. Данные представлены в таблице 2.

AUC Hbf в изучаемых группах продемонстрировала статистически значимую разницу: AUC Hbf была значимо меньше в группе животных, которым выполняли ингаляцию NO. Динамика Hbf в исследуемых группах отражена на рисунке 1.

Данные о концентрации метгемоглобина у животных исследуемых групп представлены в таблице 3.

Таблица 2. Содержание Hbf (г/л) у животных экспериментальной и контрольной групп, медиана (Q1; Q3), n = 10

Table 2. The Hbf value (g/l) of the experimental and control groups, median (Q1; Q3), n = 10

Время после введения Hbf	Контрольная группа, n = 5	Экспериментальная группа, n = 5	Манна-Уитни U-тест
Исходно	0,2 (0,2; 0,2)	0,4 (0,12; 0,4)	p = 0,33
15 минут	1,9 (1,78; 1,9)	1,9 (1,7; 1,9)	p = 0,874
30 минут	1,7 (1,6; 1,9)	1,2 (1; 1,3)	p = 0,047
60 минут	1,24 (1,2; 1,5)	0,9 (0,9; 1)	p = 0,046
90 минут	0,94 (0,9; 1,2)	0,7 (0,7; 0,8)	p = 0,035
120 минут	0,79 (0,71; 0,8)	0,6 (0,4; 0,7)	p = 0,14
150 минут	0,7 (0,69; 0,7)	0,5 (0,3; 0,7)	p = 0,287
180 минут	0,56 (0,5; 0,6)	0,5 (0,3; 0,5)	p = 0,13
210 минут	0,5 (0,5; 0,57)	0,4 (0,3; 0,5)	p = 0,067
240 минут	0,5 (0,5; 0,53)	0,4 (0,4; 0,5)	p = 0,16
270 минут	0,5 (0,41; 0,6)	0,5 (0,2; 0,5)	p = 0,164
300 минут	0,3 (0,3; 0,4)	0,5 (0,2; 0,5)	p = 0,75
AUC Hbf, г/л/300 мин	272,8 (230; 272,5)	197 (183,3; 214,8)	p = 0,009

Примечание: AUC Hbf — площадь под кривой динамики концентрации Hbf; Hbf — свободный гемоглобин.

Таблица 3. Содержание метгемоглобина (%) у животных экспериментальной и контрольной групп, медиана (Q1; Q3), n = 10

Table 3. Concentration of methemoglobin (%) of the experimental and control groups, median (Q1; Q3), n = 10

Время после введения Hbf	Контрольная группа, n = 5	Экспериментальная группа, n = 5	Манна-Уитни U-тест
Исходно	1,6 (1,6; 1,8)	2,2 (2; 2,4)	p = 0,07
15 минут	1,7 (1,7; 2,2)	4,15 (3,2; 5,15)	p = 0,009
120 минут	1,7 (1,3; 1,7)	4,9 (4,8; 5,25)	p = 0,016
240 минут	1,8 (1,4; 2)	4,9 (4,25; 5,5)	p = 0,008
360 минут	1,6 (1,2; 1,9)	4,15 (3,8; 4,9)	p = 0,008

Ингаляция NO сопровождалась значимым повышением уровня метгемоглобина по сравнению с группой контроля, что получило статистически значимое подтверждение на всех этапах исследования. Динамика концентрации метгемоглобина в изучаемых группах отражена на рисунке 2.

Обсуждение

В нашем исследовании продемонстрирована возможность снижения уровня Hbf путем ингаляционного введения оксида азота (II). Так, подача 80 ppm NO сопровождалась значимым снижением концентрации Hbf по сравнению с контрольной группой уже через 30 минут после внутривенного введения Hbf. Взаимодействие экзогенного NO с Hbf подтверждалось повышением уровня метгемоглобина, содержание которого у животных опытной группы было значимо выше по сравнению с группой контроля на всех этапах эксперимента. В клинических исследованиях токсичным считается уровень метгемоглобина 5 % [27]. В выполненном эксперименте метгемоглобинемия не достигла критического уровня

5 %, что позволяет говорить о безопасности выбранной дозировки NO.

Полученные нами данные согласуются с результатами работы, выполненной под руководством Р. Minnesi. Авторы использовали две модели острого внутрисосудистого гемолиза у собак. Первая модель предполагала внутривенную инфузию воды для инъекций в дозе 16 мл/кг/час на протяжении 6 часов с достижением содержания Hbf в плазме на уровне 200–300 мкмоль/л (3,2–4,8 г/л), вторая — внутривенное болюсное введение Hbf, полученного путем предварительного трехкратного цикла замораживания/размораживания цельной крови животного с последующим центрифугированием и фильтрацией. Авторы доказали гипотезу о том, что Hbf в плазме крови значительно снижает биодоступность эндогенного NO, а также вызывает вазоконстрикцию и, как следствие, дисфункцию эндотелия. Исследование результатов ингаляции оксида азота в дозировке 80 ppm продемонстрировало статистически значимое снижение уровня среднего артериального давления, индекса общего сосудистого сопротивления и сосудистого

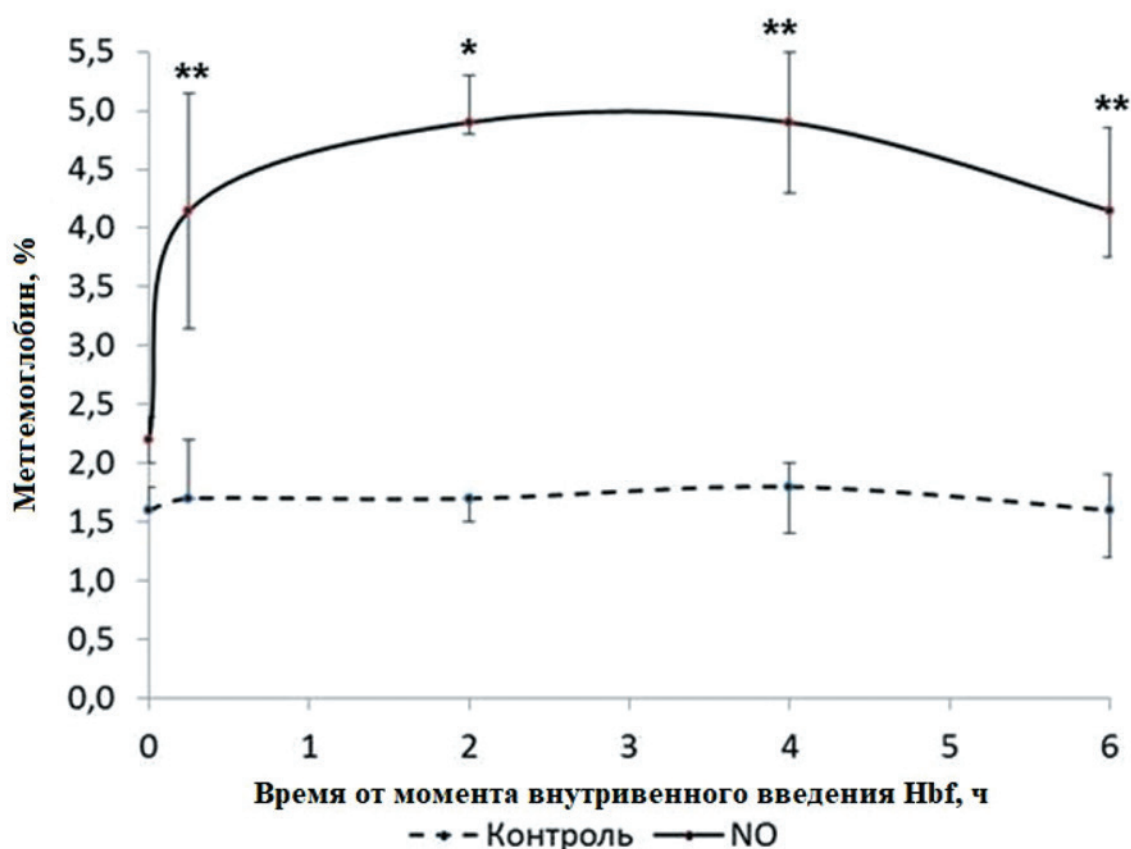


Рис. 2. Динамика содержания метгемоглобина в исследуемых группах

Figure 2. Dynamics of methemoglobin in the studied groups

сопротивления малого круга, а также повышение сердечного индекса в сравнении с животными контрольной группы. Было показано, что ингаляция NO вызывала окисление 85–90 % свободного оксигемоглобина с образованием метгемоглобина. Однако в этой работе не удалось подтвердить факт снижения содержания Hbf в ответ на ингаляцию NO [20].

В исследовании 1997 года внутрисосудистый гемолиз у свиней моделировали путем внутривенного введения кровезаменителя гемоглобина, внутримолекулярно сшитого диаспирином. Введение данного препарата сопровождалось ростом давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления. Было показано, что ингаляция NO в дозировке 5 и 10 ppm сопровождалась снижением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления [28]. На тот момент авторы не смогли объяснить механизм наблюдаемых изменений, однако сейчас, с большой долей вероятности, мы можем предполагать, что NO окислял кровезаменитель с образованием менее токсичного метаболита, а также восполнял дефицит эндотелиального релаксирующего фактора, что сопровождалось снижением тонуса сосудов малого круга кровообращения.

Мы обнаружили, что ингаляция NO ассоциирована со снижением уровня Hbf. Это потенциально может предотвратить негативные последствия внутрисосудистого гемолиза. Таким образом, выполненное исследование позволяет рассматривать ингаляцию NO в постперфузионном периоде кардиохирургических вмешательств в качестве метода профилактики и лечения последствий внутрисосудистого гемолиза, однако полученные данные требуют подтверждения в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях с большим объемом выборки.

Заключение

Ингаляция NO в дозировке 80 ppm при гемолизе позволяет снижать уровень Hbf. Ингаляция NO в дозировке 80 ppm при гемолизе повышает уровень метгемоглобина в пределах безопасных значений. Требуется выполнение рандомизированных контролируемых клинических исследований с большим объемом выборки с целью подтверждения эффективности и безопасности предложенной методики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов /The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования / Funding

Настоящее исследование проведено в рамках выполнения темы Государственного задания «Разработка нового устройства для подачи оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в аппараты искусственного и вспомогательного кровообращения», № 123021000129-1. / The present study was conducted as part of the implementation of the topic of the State task “Development of a new device for supplying nitric oxide synthesized from atmospheric air to artificial and auxiliary blood circulation devices”, No. 123021000129-1.

Список литературы / References

1. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018 Sep 15; 98(6):354–361. PMID: 30215915.
2. Cook LS. The Many Faces of Hemolysis. *J Infus Nurs*. 2023 Jan-Feb 01; 46(1):14–27. DOI: 10.1097/NAN.0000000000000491. PMID: 36571824.
3. Spina S, Lei C, Pinciroli R, Berra L. Hemolysis and Kidney Injury in Cardiac Surgery: The Protective Role of Nitric Oxide Therapy. *Semin Nephrol*. 2019 Sep; 39(5):484–495. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.008. PMID: 31514912.
4. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001 Jan 11; 409(6817):198–201. DOI: 10.1038/35051594. PMID: 11196644.
5. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA*. 2005 Jul 6; 294(1):81–90. DOI: 10.1001/jama.294.1.81.
6. Boucher JL, Moali C, Tenu JP. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *Cell Mol Life Sci*. 1999 Jul; 55(8-9):1015–28. DOI: 10.1007/s000180050352. PMID: 10484661.
7. Landburg PP, Teerlink T, Biemond BJ, et al. CURAMA study group. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in sickle cell disease are related to the hemolytic phenotype. *Blood Cells Mol Dis*. 2010 Apr 15; 44(4):229–32. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.02.005.
8. Roumenina LT, Rayes J, Lacroix-Desmazes S, Dimitrov JD. Heme: Modulator of Plasma Systems in Hemolytic Diseases. *Trends Mol Med*. 2016 Mar; 22(3):200–213. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.01.004.
9. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood*. 2014 Jan 16; 123(3):377–90. DOI: 10.1182/blood-2013-04-495887.
10. Chen G, Zhang D, Fuchs TA, et al. Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis

- of sickle cell disease. *Blood*. 2014 Jun 12;123(24):3818–27. DOI: 10.1182/blood-2013-10-529982.
11. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, et al. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood*. 2013;121(8):1276–1284. DOI:10.1182/blood-2012-11-451229.
 12. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat. Med.* 2002; 8, 1383–1389. DOI: 10.1038/nm1202-799.
 13. Maltseva IV. Characteristic of resistance of erythrocytes in cardiosurgical patients with various degree of manifestation of postperfusion hemolysis. *Byulleten' sibirskoj mediciny* =Bulletin of Siberian Medicine. 2013;12(1):69–74. In Russian [Мальцева И.В. Характеристика резистентности эритроцитов у кардиохирургических больных с различной степенью гемолиза. Бюллетень сибирской медицины. 2013; 12(1):69–74]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1-69-74>
 14. Kozlovsky VI, Akulenok AV. Low-intensity intravascular hemolysis in atherosclerosis and hypertension // Monograph – Vitebsk: VSMU, 2016. P. 281. In Russian [Козловский В.И., Акулёнок А.В. Низкоинтенсивный внутрисосудистый гемолиз при атеросклерозе и артериальной гипертензии // Монография – Витебск: ВГМУ, 2016. С. 281].
 15. Dementieva II, Morozov YuA, Charnaya MA. Intraoperative increase in the concentration of free hemoglobin (hemolysis) in cardiac surgery. *Cardiology and heart disease.-vessel. surgery* 2008; 6:60–63. In Russian [Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. Интраоперационное повышение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови (гемолиз) в кардиохирургии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008; 6:60–63].
 16. Chumakova SP, Shipulin VM, Urazova OI, et al. The effect of mechanical resistance of erythrocytes on the severity of hemolysis after surgery with artificial blood circulation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardioxirurgiya*=Pathology of Blood circulation and Cardiac Surgery, 2012; 1:65–69. In Russian [Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И. и др. Влияние механической резистентности эритроцитов на выраженность гемолиза после операции с искусственным кровообращением. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012; 1:65–69].
 17. Bautin AE, Marichev AO, Karpova LI, et al. Factors that determine cell-free hemoglobin concentration in blood prime during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2024;1:69–81. [Баутин А.Е., Маричев А.О., Карпова Л.И. и др. Факторы, определяющие динамику содержания свободного гемоглобина в плазме крови при выполнении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2024;1:69–81].
 18. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jan; 93(1):337–47. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.010.
 19. Vermeulen Windsant IC, Snoeijs MG, Hanssen SJ, et al. Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. *Kidney Int*. 2010 May; 77(10):913–20. DOI: 10.1038/ki.2010.24.
 20. Minneci PC, Deans KJ, Zhi H, et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3409–3417. DOI:10.1172/JCI25040.
 21. Piknova B, Keszler A, Hogg N, Schechter AN. The reaction of cell-free oxyhemoglobin with nitrite under physiologically relevant conditions: Implications for nitrite-based therapies. *Nitric Oxide*. 2009 Mar;20(2):88–94. DOI: 10.1016/j.niox.2008.10.005.
 22. Meegan JE, Bastarache JA, Ware LB. Toxic effects of cell-free hemoglobin on the microvascular endothelium: implications for pulmonary and nonpulmonary organ dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Aug 1;321(2):L429–L439. DOI: 10.1152/ajplung.00018.2021.
 23. Wang D, Piknova B, Solomon SB, et al. In vivo reduction of cell-free methemoglobin to oxyhemoglobin results in vasoconstriction in canines. *Transfusion*. 2013 Dec;53(12):3149–63. DOI: 10.1111/trf.12162.
 24. Mukhamadiyarov RA, Krivaya EV, Kruch MA, Plotnikov MB. Evaluation of drugs on the model of osmotic hemolysis // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*=Modern problems of science and education. 2012. № 4. In Russian [Мухамадияров Р.А., Кривая Е.В., Круч М.А., Плотников М.Б. Оценка препаратами на модели осмотического гемолиза // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 4]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6862>
 25. Bautin AE, Selemir VD, Shafikova AI, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. *Translyatsionnaya meditsina*=Translational Medicine. 2021;8(1):38–50. In Russian [Баутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И. и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Трансляционная медицина. 2021;8(1):38–50]. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50>
 26. Buranov SN, Karelin VI, Selemir VD, et al. A device for inhalation NO-therapy. *Pribery' i tekhnika*

e'ksperimenta=Instruments and experimental techniques. 2019; 5: 158–159. In Russian [Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д. и др. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. Приборы и техника эксперимента. 2019;5:158–159]. DOI:10.1134/s0032816219040037.

27. Niebler RA, Chiang-Ching H, Daley K, et al. Nitric oxide added to the sweep gas of the oxygenator during cardiopulmonary bypass in infants: A pilot randomized controlled trial. *Artif Organs*. 2021 Jan;45(1):22–28. DOI: 10.1111/aor.13788.

28. Figueiredo LF, Mathru M, Jones JR, et al. Inhaled nitric oxide reverses cell-free hemoglobin-induced pulmonary hypertension and decreased lung compliance. Preliminary results. *Crit Care*. 1997;1(3):111–116. DOI: 10.1186/cc114.

Информация об авторах:

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чомахашвили Ираклий Гелаевич, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Радовский Алексей Максимович, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Осовских Виктор Васильевич, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Козырев Дмитрий Александрович, младший научный сотрудник НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Аблесимов Георгий Никитович, клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рау Александр Викторович, медицинский брат отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пилясова Ирина Викторовна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Цыбина Надежда Андреевна, медицинская сестра отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Журович Владислава Сергеевна, медицинская сестра отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баутина Вера Андреевна, медицинская сестра отделения анестезиологии-реанимации с палатами интен-

сивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Беляев Кирилл Станиславович, медицинский брат отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маричев Александр Олегович, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Andrey E. Bautin, M.D., Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Iraklii G. Chomashvili, PhD student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey M. Radovskiy, PhD, Senior Researcher of Anesthesiology and Resuscitation Research Laboratory of the Almazov National Medical Research Centre;

Victor V. Osovskikh, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Almazov National Research Medical Centre;

Dmitrii A. Kozыrev, Junior Researcher of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Georgii N. Ablesimov, Resident of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Almazov National Research Medical Centre;

Aleksandr V. Rau, nurse of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre;

Irina V. Pilyasova, student of The Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Nadezhda A. Tsybina, nurse of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre;

Vladislava S. Zhurovich, nurse of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre;

Vera A. Bautina, nurse of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre;

Kirill S. Beliaev, nurse of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre;

Aleksandr O. Marichev, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre.