

DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-4-53-60

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В КАРДИОХИРУРГИИ

О. А. ГРЕБЕНЧИКОВ<sup>1,2</sup>, Т. С. ЗАБЕЛИНА<sup>1</sup>, Ж. С. ФИЛИППОВСКАЯ<sup>1</sup>, О. Н. ГЕРАСИМЕНКО<sup>1</sup>, А. М. ОВЕЗОВ<sup>1</sup>, Е. Ю. ПЛОТНИКОВ<sup>3</sup>, В. В. ЛИХВАНЦЕВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва

<sup>2</sup>ФГБУ ФАНО «Институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского», Москва

<sup>3</sup>МГУ им. М. В. Ломоносова, НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, Москва

Ишемия, реперфузия, оксидативный стресс, системный воспалительный ответ – все эти события являются причиной или важным звеном в патогенезе многих серьезных осложнений кардиохирургических операций. Повреждающее действие каждого из них многократно показано в эксперименте и в клинике и, казалось бы, предопределяет единственно возможное отношение к ним – резко отрицательное.

Тем не менее дозированная ишемия инициирует развитие феномена, получившего название «ишемическое прекодиционирование», когда в результате орган-мишень приобретает повышенную резистентность к последующей повреждающей ишемии.

Реперфузия – неизбежный и необходимый этап реабилитации после перенесенной ишемии.

Оксидативный стресс? Повреждающий потенциал активных форм кислорода – установленный факт, однако минимальные концентрации активных форм кислорода являются внутриклеточными регуляторами, а значит, абсолютно необходимы для нормальной жизнедеятельности клетки. Кроме того, многочисленные исследования показали заметное усиление оксидативного стресса во время искусственного кровообращения (ИК), при этом, однако, не удалось продемонстрировать снижения количества осложнений и периоперационной летальности при выполнении аортокоронарного шунтирования на работающем сердце в сравнении с операциями, выполняемыми в условиях ИК. Так каков же истинный вклад оксидативного стресса в развитие послеоперационных осложнений?

Не доказана клиническая эффективность ни одного из существующих антиоксидантов по критериям снижения летальности или уменьшения сроков госпитализации.

К сожалению, у нас также нет однозначных ответов на поставленные вопросы. Не вызывает сомнения лишь тот факт, что чрезвычайная актуальность диктует настоятельную необходимость дальнейшего изучения роли оксидативного стресса в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений в кардиохирургии.

*Ключевые слова:* окислительный стресс, кардиохирургия, искусственное кровообращение, ишемия-реперфузия, послеоперационные осложнения, активные формы кислорода, митохондриально-адресованные антиоксиданты.

## OXIDATIVE STRESS IN CARDIAC SURGERY

O. A. GREBENCHIKOV<sup>1,2</sup>, T. S. ZABELINA<sup>1</sup>, ZH. S. FILIPPOVSKAYA<sup>1</sup>, O. N. GERASIMENKO<sup>1</sup>, A. M. OVEZOV<sup>1</sup>, E. YU. PLOTNIKOV<sup>3</sup>, V. V. LIKHVANTSEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup>V. A. Negovsky Institute of General Critical Care, Moscow, Russia

<sup>3</sup>A. N. Belozersky Institute Of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Ischemia, reperfusion, oxidative stress, system inflammatory response – all these events are the cause or important link in the pathogenesis of numerous serious complications of cardiac surgeries. The damaging action of each of the above has been numerously proved by experiments and clinical practice and it seems that these events can be considered to be only very negative ones.

However controlled ischemia initiates development of the phenomenon so-called as ischemic pre-conditioning, when the targeted organ develops enhanced resistance to the consequent damaging ischemia.

Reperfusion is an inevitable and necessary stage of rehabilitation after previous ischemia.

What about oxidative stress? Damaging potential of the active forms of oxygen is a fact, however minimal concentrations of the active oxygen forms are intercellular regulators and it means they are absolutely necessary for normal cellular vital activity. Besides numerous studies have proved noticeable intensification of the oxidative stress during artificial circulation (AC), however studies failed to demonstrate reduction in the number of complications and peri-operative mortality when performing coronary artery bypass on the beating heart compared to the surgeries performed under AC. What is the true contribution of the oxidative stress into the development of post-operative complications?

There have been found no evidences of the clinical efficiency of any of existing antioxidants as per mortality reduction criteria or decrease of hospital stay duration.

Unfortunately we do not have unambiguous answers to the set up questions. There is no doubt only about the fact that critical actuality dictates the urgent need for further studying of the oxidative stress role in the pathogenesis of ischemic and reperfusional lesions in cardiac surgery.

*Key words:* oxidative stress, cardiac surgery, artificial blood circulation, ischemia-reperfusion, post-surgical complications, active oxygen forms, mitochondrial-targeted antioxidants.

Современная медицинская наука рассматривает оксидативный стресс (ОС) и системную воспалительную реакцию (СВР) как основные причины и (или) необходимые звенья в цепи событий, приводящих к развитию многих грозных осложнений послеоперационного периода [43]. Данная сентенция в полной мере относится и к патогенезу ряда

наиболее распространенных заболеваний сердца, и не только. Растущая совокупность доказательств свидетельствует о том, что ОС вызывает гиперхолестеринемия [32], атеросклероз [9], гипертоническую болезнь [23], сахарный диабет [35] и сердечную недостаточность [26]. Дальше – больше: по современным представлениям, развитие ише-

мической болезни сердца (ИБС), инициированной атеросклеротическим поражением коронарных артерий и часто требующее оперативного вмешательства, прямо связано с ОС и СВР [34].

Кроме того, непременным атрибутом современной кардиохирургии является искусственное кровообращение (ИК). Да, появление технической возможности выполнять операции в условиях ИК совершило революцию в кардиохирургии и внесло огромный вклад в улучшение результатов лечения пациентов с заболеваниями сердца. Однако оно же (ИК) породило ряд проблем, решение которых является предметом изучения анестезиологии (перфузиологии) и по настоящее время. Так, принято считать, что ИК является причиной развития целого комплекса патофизиологических событий, при которых органы подвергаются тяжелым функциональным изменениям. Использование метода связано в том числе с изменением редокс-состояния клеток организма, а значит, опять-таки с развитием ОС и СВР [36]. ОС и СВР, инициировавшие ИБС и многократно усиленные ИК и другими повреждающими факторами операционного дистресса, достаточно часто становятся причиной полиорганной недостаточности той или иной степени выраженности, существенно осложняющей течение раннего послеоперационного периода в кардиохирургии [7].

### **ОС, СВР и некоторые осложнения послеоперационного периода**

**Сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца.** Сердечная недостаточность (СН) является одним из наиболее грозных осложнений послеоперационного периода в современной кардиохирургии. Значение послеоперационной СН определяется высокой частотой развития и летальностью, повышением затрат на лечение и увеличением длительности пребывания в отделении интенсивной терапии [38]. По данным ряда исследований, частота, с которой встречается СН, колеблется между 8 и 25% в зависимости от таких факторов, как возраст пациентов, степень предоперационной желудочковой дисфункции и тип оперативного вмешательства [33].

В основе диагноза СН лежат гемодинамические данные, полученные с помощью катетера Свана – Ганса: легочное капиллярное давление  $\geq 16$  мм рт. ст., сердечный индекс  $< 2,2$  л/(мин  $\cdot$  м<sup>2</sup>), насыщение смешанной венозной крови  $< 60\%$ . Диагностику проводят после оперативного вмешательства и после исключения или коррекции гипотермии, гиповолемии, нарушений сердечного ритма, тампонады сердца [25].

Лечение обычно включает использование инотропных препаратов: агонистов  $\beta$ -адренергических рецепторов и ингибиторов фосфодиэстеразы III, сосудорасширяющих препаратов и в ряде случаев внутриаортальной баллонной контрпульсации [14].

Результаты недавних исследований показали связь ОС и такого серьезного осложнения периоперационного периода, как фибрилляция предсердий (ФП). Повышенная продукция АФК и, более конкретно, увеличение генерации супероксид-анион радикала в НАДФ-оксидазном комплексе митохондрий кардиомиоцитов ушка предсердий независимо ассоциирована с более высоким риском (ФП) и очевидно поддерживает связь между АФК в предсердии миокарда человека и ФП в послеоперационном периоде. Кроме того, в ткани миокарда предсердий, взятых у пациентов с развившейся фибрилляцией, были показаны усиление активности митохондриальной супероксиддисмутазы MnSOD и усиление чувствительности к открытию МПНП [35].

**Психоневрологические осложнения.** Сообщения о высокой частоте развития тяжелых неврологических осложнений и в первую очередь об инсульте (до 20%) после аортокоронарного шунтирования (АКШ) стали появляться с 70-х годов прошлого столетия. По современным данным, частота встречаемости когнитивных нарушений после коронарных операций с применением ИК колеблется от 11 до 36% в исходе первых трех месяцев после операции, а по прошествии от полугода до года наблюдается у 5–55% пациентов [22].

Начиная с 1990 г. внедрена технология АКШ на работающем сердце. Основной мотивацией для продвижения этой технологии было желание снизить частоту повреждений мозга, в особенности послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [30]. Долгое время развитие ПОКД после АКШ объясняли применением аппарата ИК, в англоязычной литературе получил распространение даже специфический термин «rump head» [4]. Однако проведенные в последние годы рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не оправдали надежд на снижение частоты когнитивных нарушений при АКШ на работающем сердце. Последний проведенный в 2013 г. метаанализ РКИ, в который было включено 2 405 кардиохирургических пациентов после операций АКШ в условиях ИК и на работающем сердце, показал отсутствие значимых различий в частоте возникновения как ранних когнитивных нарушений (до 3 мес.), так и поздних (6–12 мес.) [22]. Таким образом, результаты метаанализа показали, что отказ от ИК не приводит к снижению частоты когнитивных расстройств в послеоперационном периоде.

К сожалению, специфических фармакологических мер профилактики и лечения ПОКД не разработано и по настоящее время [1].

**Острое почечное повреждение.** Острое повреждение почек (ОПП) – это внезапная утрата или снижение почечной функции, которые проявляются в том числе и резким повышением уровня креатинина сыворотки крови [21]. Патогенез ОПП после операций на сердце, по-видимому, является многофакторным процессом и объясняется ишемически-реперфузионным повреждением почек,

изменением структуры органного кровотока, гемолизом и переливанием компонентов крови [39]. Гемолиз связан с повышением уровня свободного гемоглобина. Сочетание его с повышенным количеством миоглобина в плазме является независимым предиктором развития ОПП после ИК из-за присутствия им прооксидантных свойств. Повреждение, связанное с ишемией-реперфузией, сопровождается истощением запасов АТФ в почечной ткани, приводит к митохондриальной дисфункции, выбросу токсического избытка активных форм кислорода (АФК) и активации провоспалительных сигнальных путей (МАРК-киназы и NF-каппа В), что может привести к нарушению цитоскелета и повреждению клеток почечных канальцев. События, происходящие в почках, приводят к секвестрации активных нейтрофилов в почечной ткани и дальнейшей генерации АФК [13].

Заместительную почечную терапию применяют при тяжелом повреждении почек. Однако для клиник более характерно менее тяжелое повреждение (легкое или умеренное) (т. е.  $\geq 50\%$ -ное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, которое может сохраняться в течение нескольких дней, прежде чем вернуться к исходному состоянию, предшествующему ОПП). Менее тяжелое (легкое или умеренное) ОПП после операций на сердце развивается примерно у 30% пациентов, в то время как только у 1% из них в дальнейшем потребуются острый диализ [40].

Долгосрочные последствия легкого или умеренного нарушения почечной функции неизвестны на сегодняшний день.

Исследования на животных позволяют предположить причинно-следственную связь между острым повреждением почек и долговременной утратой их функции, в патогенезе которых участвуют повреждения капилляров почек, снижение их плотности и хроническая ренальная гипоксия. Многочисленные обсервационные исследования на людях показали прочную взаимосвязь между легким и умеренным почечным повреждением и потерей функции почек через 3 мес. после повреждения [16]. Однако ни в одном клиническом исследовании не было доказано, что вмешательство, уменьшающее риск острого повреждения почек, предохраняет их долговременную функцию.

Одной из стратегий, позволяющих, как считалось, снизить риск развития ОПП, могло бы быть АКШ, выполняемое без ИК. Однако последнее РКИ (CORONARY), посвященное изучению в том числе и этой проблемы, показало, что операции без ИК лишь незначительно, хотя и достоверно снижали риск ОПН с 20,8% в группе ИК до 17,5%, ( $p = 0,01$ ). Однако через год после операции разница в утрате долговременной функции почек, оцененной по снижению скорости клубочковой фильтрации, была незначительной и составляла 17,1% в группе без ИК и 15,3% в группе АКШ с ИК,  $p = 0,28$ . Авторы исследования сделали следующий вывод:

«вмешательства, направленные на снижение риска легкого и умеренного повреждения почек, могут не привести к улучшению долговременной функции почек» [5].

**Острое повреждение легких.** Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) после кардиохирургических вмешательств – достаточно редкое явление (менее чем 2% случаев после операций в условиях ИК), оказывающее, однако, значительное влияние на заболеваемость и летальность (летальность при ОРДС больных выбранной категории более 50%) [17].

Активация комплемента и нейтрофилов, наряду с повреждением эритроцитов и ишемически-реперфузионным повреждением легочной ткани, отвечают за изменение окислительно-восстановительного статуса и приводят к развитию окислительного стресса. Анализ бронхоальвеолярного лаважа и плазмы пациентов с ОРДС после кардиохирургических операций подтвердил наличие тяжелого окислительного стресса, в том числе наличие высокого уровня хлортирозина, нитротирозина [12]. Несмотря на многолетние исследования этого феномена, понимание патофизиологии индуцированного АИК повреждения легких остается неполным.

Традиционно инициирующим фактором развития ОРДС считается ИК [17], однако, несмотря на это, и АКШ в условиях «off-pump», и АКШ в условиях «on-pump» показали примерно одинаковое снижение  $PaO_2$ , увеличение альвеоло-артериальной разницы по кислороду и высокий процент легочного шунта. Единственное, что удалось показать в группе «off-pump» – это уменьшение времени вентиляционной поддержки у пациентов высокого риска, перенесших повторное АКШ [45].

#### ***Окислительный стресс и воспалительный ответ при операциях на сердце с ИК и без ИК***

Широкое распространение off-pump-коронарной хирургии предоставило уникальную возможность для дальнейшего изучения патофизиологии ИК. Показано, что операции без ИК демонстрируют более низкий уровень окислительного стресса, чем операции с ИК. W. Gerritsen et al. [18] в проспективном, хотя и нерандомизированном исследовании сравнивали пациентов со сходным предоперационным клиническим течением ИБС и показали, что операции без ИК были ассоциированы с существенно более низким уровнем мочевого экскреции гипоксантина, ксантина и малонового диальдегида в течение первых 24 ч после операции. Считается, что окислительный стресс во многом связан с ишемией-реперфузией миокарда вследствие кардиоплегической остановки сердца. Однако удалось показать и отдельный вклад ИК в степень выраженности окислительного стресса при операциях АКШ. Так, в проспективном, рандомизированном клиническом исследовании Matata et al. [27] сравнивали АКШ с ИК на работающем сердце без кар-

диоopleгии и АКШ без ИК и показали, что в ранние часы после АКШ без ИК пациенты имели значительно более низкие уровни гидроперекисей липидов, карбонилированных белков и нитротирозина, общепринятых маркеров окислительного стресса. В этом исследовании операции с ИК и без ИК были выполнены на работающем сердце, коронарные артерии были пережаты только на время, необходимое для выполнения дистального анастомоза в обеих группах, что предполагает примерно одинаковое ишемически-реперфузионное повреждение миокарда у обследованных пациентов. Однако количество пациентов в данном исследовании было недостаточным – всего по 10 человек в каждой группе, и у авторов не было возможности оценить влияние выраженности окислительного стресса на послеоперационные осложнения.

При изучении СВО преимущества АКШ без ИК над АКШ с ИК ограничиваются только снижением уровня некоторых маркеров воспаления во временном промежутке между окончанием операции и первыми часами после нее. Некоторые маркеры воспаления (активированные факторы комплемента, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-10 и эластаза) растут по отношению к базовой линии как при АКШ без ИК, так и при АКШ с ИК. И хотя пиковые уровни являются самыми высокими при использовании ИК, впоследствии различия в степени выраженности воспалительного профиля постепенно нивелируются [8].

Действительно, на раннем этапе, в течение нескольких часов после операции, ИК является основным фактором, определяющим выраженность воспалительной реакции, но в дальнейшем ведущую роль начинает играть хирургическая травма. Одним из возможных объяснений незначительной разницы в выраженности СВО при операциях на сердце с ИК и без него может быть то, что обе технологии предполагают высокотравматичные доступы, стернотомию или торакотомию, которые вызывают существенное повреждение тканей и заметный воспалительный ответ еще до начала ИК. Y. Gu et al. сообщили, что активация нейтрофилов возникает сразу после начала кардиологических операций [20]. Chello et al. [11] отметили, что хирургический стресс сам по себе (независимо от использования аппарата ИК) уменьшает апоптоз нейтрофилов и, следовательно, усиливает воспалительную реакцию.

**Профилактика и лечение окислительного стресса (антиоксиданты).** Группа соединений, способных предотвращать образование АФК или нейтрализуя их, получила название антиоксидантов. В физиологических условиях антиоксиданты нейтрализуют АФК за счет своей способности отдавать или принимать электрон(ы), устраняя тем самым неспаренные состояния атомов активных радикалов. Антиоксидантные молекулы могут напрямую реагировать с радикалами и разрушать их, в то же время они могут приводить к появлению новых сво-

бодных радикалов, которые будут менее активными, менее долгоживущими и менее опасными, чем те радикалы, которые были нейтрализованы.

В настоящее время в арсенале анестезиологов имеются антиоксиданты, полученные в результате целенаправленной синтеза (например, мексидол), и препараты, для которых антиоксидантный эффект является побочным (например, пропофол). Далее последует описание некоторых препаратов обсуждаемой группы, получивших (заслуженно или нет, это уже другой вопрос) наибольшее распространение в клинике.

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) широко используется в кардиохирургии как средство для индукции и поддержания анестезии. Гидроксильная группа, включенная в фенольное кольцо пропофола, по структуре похожа на витамин Е, который известен как естественный антиоксидант. В нескольких *in vitro*- и *in vivo*-исследованиях было показано антиоксидантное действие пропофола [24]. Сообщалось о его способности ингибировать перекисное окисление липидов клеточных мембран от ОС и повышении антиоксидантного потенциала плазмы в организме человека [29]. Пропофол может реагировать с пероксинитритом, формируя пропофол-производные феноксильного радикала, и поэтому может выступать в качестве сквенджера пероксинитрита. Кроме того, пропофол может защитить от пероксинитрит-опосредованной цитотоксичности и апоптоза [19]. Внутривенное введение пропофола может ослаблять активацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B [37], который играет ключевую роль в окислительном стрессе и сопутствующего ему воспалительного ответа при ишемии/реперфузии.

Применение больших доз пропофола во время ИК уменьшает повреждение клеток миокарда у больных, перенесших АКШ [35]. Эти предварительные результаты позволили начать рандомизированное клиническое исследование, которое в ближайшем будущем ответит на вопрос: приводит ли добавление пропофола в кардиоплегический раствор к дополнительной защите миокарда [36].

L-аргинин является аминокислотой, которая играет важную роль в функционировании иммунной системы и сосудистого гомеостаза как прекурсор для синтеза оксида азота (NO). На сегодняшний день известно, что у кардиохирургических пациентов увеличен уровень ингибитора синтеза оксида азота асимметричного диметиларгинина [10]. Когда L-аргинин был добавлен в раствор для кардиopleгии у больных, перенесших АКШ, отмечены более высокие потребление миокардом кислорода и снижение экстракции малонового диальдегида МДА [6]. У пациентов с нарушенной функцией левого желудочка L-аргинин, добавленный в кардиopleгический раствор, уменьшает рост биохимических маркеров повреждения миокарда и окислительного стресса и повышает активность супероксид-дисмутазы [6].

N-ацетил цистеин – это еще один эффективный сквенджер свободных радикалов, подавляющий агрегацию нейтрофилов. При применении N-ацетил цистеина для внутривенных инфузий во время операции АКШ было отмечено значительное снижение уровня перекиси водорода, НОС1- и ФНО- $\alpha$  по сравнению с группой контроля [37]. Кроме того, уровень МДА был достоверно ниже, если N-ацетил цистеин применяли в течение реперфузионного периода [33].

Левосимендан является сенсibilизатором контрактильных волокон кардиомиоцитов к кальцию, что повышает сократительную способность миокарда без увеличения потребления миокардом кислорода. Его функция связана с активацией митохондриальных калиевых АТФ-зависимых каналов и увеличением производства оксида азота посредством активации эндотелиальной NO-синтазы.

На сегодняшний день установлено, что активация митохондриальных калиевых АТФ-зависимых каналов может защитить кардиомиоциты от повреждения, вызванного активными формами кислорода, и затормозить процесс апоптоза. Клинические исследования у пациентов, перенесших операцию АКШ, показали, что левосимендан существенно ускорял отлучение от аппарата ИК по сравнению с плацебо, необходимость дополнительной инотропной или механической поддержки была существенно меньше, особенно у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка [15]. Кроме того, метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, включающий 529 пациентов, показал, что левосимендан может уменьшать повреждение почек у взрослых пациентов в кардиальной хирургии [31].

Относительно недавно был синтезирован митохондриаль-адресованный антиоксидант на основе убихинона, который был назван (Mito Q). Mito Q состоит из липофильного катиона трифенил-фосфония, ковалентно связанного с фрагментом антиоксиданта убихиноном. Положительный заряд на атоме фосфора в гидрофобном окружении молекул фенола обеспечивает его проникновение через толстую гидрофобную мембрану митохондрий внутрь их отрицательно заряженного матрикса. Внутри митохондрий Mito Q способен нейтрализовать избыточное количество АФК, образовавшееся в I и III комплексах дыхательной цепи в условиях окислительного стресса [29].

Mito Q был использован в широком диапазоне исследования на животных и продемонстрировал эффективность в предотвращении окислительного повреждения сердца, печени, почек, мозга [42].

В работах группы В. П. Скулачева было разработано и опробовано семейство новых митохондриально-адресованных антиоксидантов на основе пластохинонов под общим названием SkQ [41].

Работы последних лет показали, что адресная доставка в митохондрию веществ, проявляющих антиоксидантные свойства, является перспективным направлением разработки нефропротекторов

и нейропротекторов [3]. Митохондриально направленный антиоксидант SkQR1 обладал выраженным защитным действием при моделировании ишемической ОПН *in vivo* и предотвращал развитие почечной недостаточности, развивающейся после ишемии/реперфузии единственной почки у экспериментальных животных [2]. Понимание ключевой связи митохондриального повреждения и окислительного стресса при ИК, данные, полученные на животных, показывающие, что Mito Q и SkQR1 предотвращает такие повреждения, могут представлять убедительные аргументы для оценки эффективности MitoQ и SkQR1 для защиты миокарда при добавлении к кардиоплегическому раствору при операциях с ИК [42].

### Заключение

Ишемия, реперфузия, ОС, системный воспалительный ответ – все эти события являются причиной или важным звеном в патогенезе многих серьезных осложнений кардиохирургических операций. Повреждающее действие каждого из этих явлений многократно показано в эксперименте и клинике и, казалось бы, предопределяет единственно возможное отношение к ним – резко отрицательное.

Тем не менее дозированная ишемия инициирует развитие феномена, получившего название «ишемическое прекондиционирование». В результате орган-мишень приобретает повышенную резистентность к последующей повреждающей ишемии.

Реперфузия – неизбежный и необходимый этап реабилитации после перенесенной ишемии.

Окислительный стресс? Повреждающий потенциал активных форм кислорода – установленный факт, однако минимальные концентрации АФК являются внутриклеточными регуляторами, а значит, абсолютно необходимы для нормальной жизнедеятельности клетки. Кроме того, многочисленные исследования показали заметное усиление ОС во время ИК, однако не удалось продемонстрировать снижения количества осложнений и периоперационной летальности при выполнении АКШ на работающем сердце в сравнении с операциями, выполняемыми в условиях ИК.

Так каков же истинный вклад ОС в развитие послеоперационных осложнений? Клиническая эффективность ни одного из существующих антиоксидантов по критериям снижения летальности или уменьшения сроков госпитализации не доказана. Что это? Неэффективность препаратов? Неправильно выбранная точка приложения эффекта? Или же следствие переоцененной роли ОС в развитии патологических процессов?

К сожалению, у нас также нет однозначных ответов на поставленные вопросы. Не вызывает сомнения лишь тот факт, что чрезвычайная актуальность диктует настоятельную необходимость дальнейшего изучения роли ОС в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений в кардиохирургии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лихванцев В. В. Неспецифический делирий в отделении интенсивной терапии и реанимации // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 55–59.
2. Плотников Е. Ю., Силачев Д. Н., Чупыркина А. А. и др. Новое поколение скалачев-ионов, обладающих выраженным нефро- и нейропротекторным действием // *Биохимия.* – 2010. – Т. 75, № 2. – С. 177–184.
3. Плотников Е. Ю., Силачев Д. Н., Чупыркина А. А. и др. Нейропротекция в кардиохирургии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2012. – Т. 1, № 2. – С. 4–7.
4. Alston R. P. Pump head or not! Does avoiding cardiopulmonary bypass or coronary artery bypass surgery result in less brain damage? // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 94. – P. 699–701.
5. Amit X., Garg P. J., Salim S. et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, № 21. – P. 2191–2198.
6. Andrews D. T., Sutherland J., Dawson P. et al. L-arginine cardioplegia reduces oxidative stress and preserves diastolic function in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery surgery // *Anaesth. Intens. Care.* – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 99–106.
7. Bartels K., Karhausen J., Clambey E. T. et al. Perioperative Organ Injury // *Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 119, № 6. – P. 1474–1489.
8. Biglioli P. et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress // *Europ. J. Cardio-thoracic Surgery.* – 2003. – Vol. 24. – P. 260–269.
9. Cai H., Harrison D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 840–844.
10. Cavalca V., Tremoli E., Porro B. et al. Oxidative stress and nitric oxide pathway in adult patients who are candidates for cardiac surgery: patterns and differences // *Interact. Cardio-Vasc. Thorac. Surgery.* – 2013. – Vol. 17, № 6. – P. 923–930.
11. Chello M., Mastroberto P., Quirino A. et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 73. – P. 123–130.
12. Callister M. E., Burke-Gaffney A., Quinlan G. J. et al. Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61, № 6. – P. 521–527.
13. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury // *J. Amer. Society of Nephrology.* – 2006. – Vol. 17, № 6. – P. 1503–1520.
14. Doyle A. R., Dhir A. K., Moors A. H. et al. Treatment of perioperative low cardiac output syndrome // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 59. – P. 3–11.
15. Eriksson H. I., Jalonen J. R., Heikkinen L. O. et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function // *Ann. Thoracic Surgery.* – 2009. – Vol. 87, № 2. – P. 448–454.
16. Ishani A., Nelson D., Clothier B. et al. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 171, № 3. – P. 226–233.
17. Fowler A. A., Hamman R. F., Good J. T. et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions // *Ann. Intern. Med.* – 1983. – Vol. 98. – P. 593–597.
18. Gerritsen W. B. M., van Boven W. J. P., Driessen A. H. G. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2001. – Vol. 20. – P. 923–929.
19. Green T. R., Bennett I. S. R., Nelson V. M. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 1994. – Vol. 129, № 1. – P. 163–169.
20. Gu Y. J., Schoen P., Tigchelaar I., Loef B. G. et al. Increased neutrophil priming and sensitization before commencing cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74. – P. 1173–1179.
21. Kellum J. A., Lameire N. For the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 204.
22. Kennedy E., Kevin C., Choy C. et al. Cognitive outcome after on- and off-pump coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 253–265.
23. Kerr S., Brosnan M. J., McIntyre M. et al. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1353–1358.
24. Kokita N., Hara A., Abiko Y. et al. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts // *Anesthesia and Analgesia.* – 1998. – Vol. 86, № 2. – P. 252–258.
25. Levin R. L., Degrange M. A., Porcile R. et al. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2008. – Vol. 61, № 5. – P. 471–479.
26. Lopez Farre A., Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1400–1405.
27. Matata B. M., Sosnowski A. W., Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 785–791.
28. Murphy P. G., Myers D. S., Davies M. J. et al. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol) // *Brit. J. Anaesthesia.* – 1992. – Vol. 68, № 6. – P. 613–618.
29. Murphy M. P., Smith R. A. J. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicology.* – 2007. – Vol. 47. – P. 629–656.
30. Murkin J. M., Boyd W. D., Ganapathy S. et al. Beating heart surgery: Why expectless central nervous system morbidity // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P. 1498–1501.
31. Niu Z.-Z., Wu S.-M., Sun W.-Y. et al. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis // *J. Cardiovasc. Pharmacology.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 107–112.
32. Ohara Y., Peterson T. E., Harrison D. G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 2546–2551.
33. Orhan G., Yapici N., Yuksel M. et al. Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia-reperfusion injury in bypass surgery // *Heart and Vessels.* – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 42–47.
34. Pearson T. A., Mensah G. A., Alexander R. W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 499–511.
35. Pieper G. M., Langenstroer P., Siebeneich W. Diabetic-induced endothelial dysfunction in rat aorta: role of hydroxyl radicals // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 34. – P. 145–156.
36. Plummer Z. E., Baos S., Rogers C. A. et al. The effects of propofol cardioplegia on blood and myocardial biomarkers of stress and injury in patients with isolated coronary artery bypass grafting or aortic valve replacement using cardiopulmonary bypass: protocol for a single-center randomized controlled trial // *JMIR Research Protocols.* – 2014. – Vol. 3, № 3. – article e35.
37. Prabhu A., Sujatha D. I., Kanagarajan N. et al. Effect of N-acetylcysteine in attenuating ischemic reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass // *Ann. Vascular Surgery.* – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 645–651.
38. Rao V., Ivanov J., Weisel R. D. et al. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass // *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 112. – P. 38–51.
39. Romagnoli S., Ricci Z. Postoperative acute kidney injury // *Minerva Anestesiologica.* – 2014. – Vol. 81, № 6. – P. 684–696.
40. Rosner M. H., Okusa M. D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1, № 1. – P. 19–32.
41. Skulachev V. P. A biochemical approach to the problem of aging: «megaproject» on membrane-penetrating ions. The first results and prospects // *Biochemistry (Moscow).* – 2007. – Vol. 72. – P. 1385–1396.
42. Smith R. A. J., Murphy M. P. Animal and human studies with the mitochondria-targeted antioxidant Mito Q // *Ann. New York Academy of Sciences.* – 2010. – Vol. 1201. – P. 96–103.
43. Suleiman M. S., Zacharowski K., Angelini G. D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics // *Brit. J. Pharmacology.* – 2008. – Vol. 53, № 1. – P. 21–33.
44. Tritapepe L., de Santis V., Vitale D. et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102. – P. 198–204.

45. Yokoyama T., Baumgartner F.J., Gheissari. A. et al. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70. – P. 1546–1550.

REFERENCES

1. Likhvantsev V.V. Non-specific delirium in the intensive care department. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2015, 65, no. 2, pp. 55-59. (In Russ.)

2. Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Chupyrkina A.A. et al. New generation of skulachev ions possessing expressed renal and neuro-protective action. *Biokhimiya*, 2010, vol. 75, no. 2, pp. 177-184. (In Russ.)

3. Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Chupyrkina A.A. et al. Neuroprotection in cardiac surgery. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Nevrologii*, 2012, vol. 1, no. 2, pp. 4-7. (In Russ.)

4. Alston R.P. Pump head or not! Does avoiding cardiopulmonary bypass or coronary artery bypass surgery result in less brain damage? *Br. J. Anaesth.*, 2005, vol. 94, pp. 699-701.

5. Amit X., Garg P.J., Salim S. et al. Kidney Function After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2014, vol. 311, no. 21, pp. 2191-2198.

6. Andrews D.T., Sutherland J., Dawson P. et al. L-arginine cardioplegia reduces oxidative stress and preserves diastolic function in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery surgery. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2012, vol. 40, no. 1, pp. 99-106.

7. Bartels K., Karhausen J., Clambey E.T. et al. Perioperative Organ Injury. *Anesthesiology*, 2013, vol. 119, no. 6, pp. 1474-1489.

8. Biglioli P. et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Europ. J. Cardio-thoracic Surgery*, 2003, vol. 24, pp. 260-269.

9. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ. Res.*, 2000, vol. 87, pp. 840-844.

10. Cavalca V., Tremoli E., Porro B. et al. Oxidative stress and nitric oxide pathway in adult patients who are candidates for cardiac surgery: patterns and differences. *Interact. Cardio-Vasc. Thorac. Surgery*, 2013, vol. 17, no. 6, pp. 923-930.

11. Chello M., Mastroroberto P., Quirino A. et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, vol. 73, pp. 123-130.

12. Callister M.E., Burke-Gaffney A., Quinlan G.J. et al. Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury. *Thorax*, 2006, vol. 61, no. 6, pp. 521-527.

13. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J. Amer. Society of Nephrology*, 2006, vol. 17, no. 6, pp. 1503-1520.

14. Doyle A.R., Dhir A.K., Moors A.H. et al. Treatment of perioperative low cardiac output syndrome. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, vol. 59, pp. 3-11.

15. Eriksson H.I., Jalonen J.R., Heikkinen L.O. et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann. Thoracic Surgery*, 2009, vol. 87, no. 2, pp. 448-454.

16. Ishani A., Nelson D., Clothier B. et al. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch. Intern. Med.*, 2011, vol. 171, no. 3, pp. 226-233.

17. Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T. et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann. Intern. Med.*, 1983, vol. 98, pp. 593-597.

18. Gerritsen W.B.M., van Boven W.J.P., Driessen A.H.G. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2001, vol. 20, pp. 923-929.

19. Green T.R., Bennett I.S. R., Nelson V.M. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1994, vol. 129, no. 1, pp. 163-169.

20. Gu Y.J., Schoen P., Tigchelaar I., Loef B.G. et al. Increased neutrophil priming and sensitization before commencing cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, vol. 74, pp. 1173-1179.

21. Kellum J.A., Lameire N. For the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit. Care*, 2013, vol. 17, no. 1, pp. 204.

22. Kennedy E., Kevin C., Choy C. et al. Cognitive Outcome After On- and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2013, vol. 27, no. 2, pp. 253-265.

23. Kerr S., Brosnan M.J., McIntyre M. et al. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. *Hypertension*, 1999, vol. 33, pp. 1353-1358.

24. Kokita N., Hara A., Abiko Y. et al. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. *Anesthesia & Analgesia*, 1998, vol. 86, no. 2, pp. 252-258.

25. Levin R.L., Degrange M.A., Porcile R. et al. The Calcium Sensitizer Levosimendan Gives Superior Results to Dobutamine in Postoperative Low Cardiac Output Syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2008, vol. 61, no. 5, pp. 471-479.

26. Lopez Farre A., Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. *Hypertension*, 2001, vol. 38, pp. 1400-1405.

27. Matata B.M., Sosnowski A.W., Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, vol. 69, pp. 785-791.

28. Murphy P.G., Myers D.S., Davies M.J. et al. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Brit. J. Anaesthesia*, 1992, vol. 68, no. 6, pp. 613-618.

29. Murphy M.P., Smith R.A.J. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicology*, 2007, vol. 47, pp. 629-656.

30. Murkin J.M., Boyd W.D., Ganapathy S. et al. Beating heart surgery: Why expect less central nervous system morbidity. *Ann. Thorac. Surg.*, 1999, vol. 68, pp. 1498-1501.

31. Niu Z.Z., Wu S.M., Sun W.Y. et al. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacology*, 2014, vol. 63, no. 2, pp. 107-112.

32. Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J. Clin. Invest.*, 1993, vol. 91, pp. 2546-2551.

33. Orhan G., Yapici N., Yuksel M. et al. Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia-reperfusion injury in bypass surgery. *Heart and Vessels*, 2006, vol. 21, no. 1, pp. 42-47.

34. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, vol. 107, no. 3, pp. 499-511.

35. Pieper G.M., Langenstroer P., Siebeneich W. Diabetic-induced endothelial dysfunction in rat aorta: role of hydroxyl radicals. *Cardiovasc. Res.*, 1997, vol. 34, pp. 145-156.

36. Plummer Z.E., Baos S., Rogers C.A. et al. The effects of propofol cardioplegia on blood and myocardial biomarkers of stress and injury in patients with isolated coronary artery bypass grafting or aortic valve replacement using cardiopulmonary bypass: protocol for a single-center randomized controlled trial. *JMIR Research Protocols*, 2014, vol. 3, no. 3, article e35.

37. Prabhu A., Sujatha D.I., Kanagarajan N. et al. Effect of N-acetylcysteine in attenuating ischemic reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Annals of Vascular Surgery*, 2009, vol. 23, no. 5, pp. 645-651.

38. Rao V., Ivanov J., Weisel R. D. et al. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1996, vol. 112, pp. 38-51.

39. Romagnoli S., Ricci Z. Postoperative acute kidney injury. *Minerva Anestesiologica*, 2014, vol. 81, no. 6, pp. 684-696.

40. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, vol. 1, no. 1, pp. 19-32.

41. Skulachev V.P. A biochemical approach to the problem of aging: «megaproject» on membrane-penetrating ions. The first results and prospects. *Biochemistry (Moscow)*, 2007, vol. 72, pp. 1385-1396.

42. Smith R.A.J., Murphy M.P. Animal and human studies with the mitochondria-targeted antioxidant Mito Q. *Ann. New York Academy of Sciences*, 2010, vol. 1201, pp. 96-103.

43. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Brit. J. Pharmacology*, 2008, vol. 53, no. 1, pp. 21-33.

44. Tritapepe L., De Santis V., Vitale D. et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2009, vol. 102, pp. 198-204.

45. Yokoyama T., Baumgartner F.J., Gheissari. A. et al. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, vol. 70, pp. 1546-1550.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский клинический институт  
им. М. Ф. Владимирского»,  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

**Гребенчиков Олег Александрович**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник  
отделения реаниматологии.  
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

**Забелина Татьяна Сергеевна**

научный сотрудник отделения реаниматологии.  
E-mail: tatazabelina@mail.ru

**Филипповская Жанна Станиславовна**

заведующая отделением кардиореанимации.  
E-mail: zhanna.philipovskaya@gmail.com

**Герасименко Олег Николаевич**

врач анестезиолог-реаниматолог.

**Овезов Алексей Мурадович**

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой  
анестезиологии и реаниматологии.

**Лихванцев Валерий Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель  
отделения реаниматологии.  
E-mail: lik0704@gmail.com

**Плотников Егор Юрьевич**

НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского  
МГУ им. М. В. Ломоносова,  
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
лаборатории структуры и функции митохондрии.

**FOR CORRESPONDENCE:**

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute,  
61/2, Schepkina St., Moscow, 129110.

**Oleg A. Grebenchikov**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Intensive  
Care Department.  
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

**Tatiana S. Zabelina**

Researcher of Intensive Care Department.  
E-mail: tatazabelina@mail.ru

**Zhanna S. Filippovskaya**

Head of Cardiac Intensive Care Department  
E-mail: zhanna.philipovskaya@gmail.com

**Oleg N. Gerasimenko**

Anesthesiologist and Intensive Care Physician.

**Alexey M. Ovezov**

Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology  
and Intensive Care Department.

**Valery V. Likhvantsev**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Intensive Care  
Department.  
E-mail: lik0704@gmail.com

**Egor Yu. Plotnikov**

A.N. Belozersky Institute Of Physico-Chemical Biology,  
Lomonosov Moscow State University,  
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher  
of Mitochondria Structure and Functions Laboratory.