



# Влияние общей анестезии на метаболизм метионина в период искусственного кровообращения

Ю. С. ПОЛУШИН, Т. Ф. СУББОТИНА, Н. С. МОЛЧАН, А. А. ЖЛОБА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Установлено, что метилирование нуклеиновых кислот, белков и низкомолекулярных субстратов необходимо для обновления клеточных структур, их восстановления и цитопротекции. Важнейшая роль в этих процессах отводится метионину, однако изменяется ли его метаболизм при анестезии и как влияют на него разные анестетики, до сих пор не изучено.

**Цель работы:** изучить метаболизм метионина на этапе искусственного кровообращения во время операций прямой реваскуляризации миокарда и зависимость его от применяемых анестетиков (пропофола, десфлурана и севофлурана).

**Материалы и методы:** в исследование включены 74 пациента, оперированные по поводу ишемической болезни с искусственным кровообращением. Пациенты распределены на три группы в соответствии с использованным для анестезии анестетиком (десфлуран,  $n = 29$ ; севофлуран,  $n = 28$ ; пропофол,  $n = 17$ ). Концентрацию метионина, гомоцистеина, цистеина и таурина определяли в крови, забираемой из венозной магистралы и яремной вены до пережатия аорты и после снятия с нее зажима.

**Результаты.** Во всех трех группах выявлены снижение концентрации метионина и повышение содержания гомоцистеина после снятия зажима с аорты, особенно в бассейне яремной вены. Наиболее значимое потребление метионина отмечено при использовании пропофола. В этой же группе значимо меньшими оказались выведение из клетки в кровь гомоцистеина и образование цистеина. Значимых различий во влиянии десфлурана и севофлурана на процессы метилирования не отмечено.

**Заключение.** В период аноксии потребление метионина существенно возрастает, однако интенсивность процессов деметилирования/реметилирования зависит от используемых во время анестезии анестетиков. Наиболее существенное снижение уровня метионина, а также реметилирование гомоцистеина в метионин происходит при использовании пропофола, а не ингаляционных анестетиков, что может быть следствием наличия у десфлурана и севофлурана цитопротективных свойств.

**Ключевые слова:** метилирование, искусственное кровообращение, десфлуран, севофлуран, пропофол, метионин, гомоцистеин

**Для цитирования:** Полушин Ю. С., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С., Жлоба А. А. Влияние общей анестезии на метаболизм метионина в период искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 59-68. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-59-68

## The impact of general anesthesia on methionine metabolism during cardiopulmonary bypass

YU. S. POLUSHIN, T. F. SUBBOTINA, N. S. MOLCHAN, A. A. ZHLOBA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

It has been found out that methylation of nucleic acids, proteins and low-molecular substrates is necessary to renew cellular structures, their restoration and cytoprotection. Methionine plays the most important role in this process but whether its metabolism changes during anesthesia and how different anesthetics affect it, has not yet been studied.

**The objective:** to study the metabolism of methionine during cardiopulmonary bypass when the direct myocardial revascularization is performed and the impact of the anesthetics used (propofol, desflurane, and sevoflurane) on methionine metabolism.

**Subjects and methods:** 74 patients who underwent surgery due to coronary heart disease with cardiopulmonary bypass were enrolled in the study. The patients were divided into three groups by the anesthetic used (desflurane, sevoflurane, propofol). Levels of methionine, homocysteine, cysteine, and taurine were tested in the blood collected from veins and jugular vein before the aorta clamping and after the release of clamps.

**Results.** In all three groups, lower levels of methionine and a higher level of homocysteine were observed after the release of clamps from the aorta, especially in the jugular vein. The most significant consumption of methionine was noted when propofol was used. In the same group, the exocytic release of homocysteine into the blood and the formation of cysteine were significantly lower. No significant difference was observed in the effect of desflurane and sevoflurane on methylation.

**Conclusion.** During the anoxia, the consumption of methionine increases significantly but the intensity of demethylation/remethylation depends on the anesthetics used during anesthesia. The most significant decrease in the level of methionine as well as the remethylation of homocysteine into methionine occurs with the use of propofol, rather than inhalation anesthetics which may be a consequence of desflurane and sevoflurane cytoprotective properties.

**Key words:** methylation, cardiopulmonary bypass, desflurane, sevoflurane, propofol, methionine, homocysteine

**For citations:** Polushin Yu. S., Subbotina T. F., Molchan N. S., Zhloba A. A. The impact of general anesthesia on methionine metabolism during cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 59-68. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-59-68

Для корреспонденции:

Молчан Николай Сергеевич  
E-mail: johnwolver2@gmail.com

Correspondence:

Nikolay S. Molchan  
Email: johnwolver2@gmail.com

Послеоперационная когнитивная дисфункция – одна из проблем, привлекающая к себе в последние годы серьезное внимание. Сформированное ра-

нее стойкое представление о том, что ее развитие прямо связано с анестезией [16, 17], сегодня подвергается сомнению [7, 9]. Неоспоримым, однако,

следует считать тот факт, что функция мозга зависит от состоятельности деятельности мозговых клеток, которая невозможна без адекватного энергетического обеспечения. Анестезия, проводимая с использованием различных анестетиков, которые в силу специфики механизма действия изменяют нейрофизиологические процессы в клетке, а также различные агрессивные факторы искусственного кровообращения (ИК) и операции (непульсирующий характер кровотока, травматизация, инициирующая системный воспалительный процесс и пр.) не могут не влиять на метаболизм нейронов и нейроглии [7, 8, 10, 11, 18, 20, 22].

Известно, что к числу динамичных и в то же время очень специфичных тканевых метаболических процессов относится метилирование нуклеиновых кислот, белков и низкомолекулярных субстратов, задействованное в широком спектре важнейших функций организма, включая процессы обновления клеточных структур, восстановления и цитопротекции (так называемый «поток метилирования») [16, 21]. Реакции метилирования, обеспечивающие быстрое приспособление клетки к меняющимся условиям и необходимую для нее скорость восстановительных процессов, важны для нервной ткани в той же степени, как и приток энергетических субстратов [2, 9, 15]. Важнейшая роль в процессах метилирования отводится метионину – незаменимой аминокислоте, способной превращаться в серосодержащие молекулы, поддерживающие надлежащее функционирование клеток [12, 19]. Именно метионин является источником метильных групп в реакциях, катализируемых разнообразными трансметилазами. Недостаток метионина, даже несмотря на достаточный уровень аденозинтрифосфата в клетке, приводит к апоптозу, так как при этом не обеспечивается должный уровень метилирования (и, соответственно, адекватного функционирования) небелковых метаболитов, белков и нуклеиновых кислот.

Роль метионина в обеспечении жизнедеятельности клеток и особенности его метаболизации хорошо известны. Установлено, что в процессе его деметилирования в клетках происходит накопление гомоцистеина и, в частности, весьма токсичной его внутриклеточной формы S-аденозилгомоцистеина. Чем его больше, тем сильнее ингибируются метилтрансферазные реакции, тем больше выражены феномен гипометилирования [23, 24] и окислительный стресс, оказывающий повреждающее действие на нервные клетки и митохондрии. Нейтрализация гомоцистеина осуществляется либо путем реметилирования (повторной трансформацией в метионин с пополнением его запасов) после выведения из клетки либо посредством его метаболизации в цистатиониновом пути с превращением в цистеин и таурин [9, 14]. Однако данные о том, как изменяется метаболизм метионина и продуктов его деградации в ходе операции с ИК и влияют ли на него применяемые анестетики, отсут-

ствуют. Вместе с тем сведения об этом могут иметь значение для понимания генеза возникающих после операции расстройств функции центральной нервной системы.

Цель исследования – изучить метаболизм метионина на этапе ИК во время операций прямой реваскуляризации миокарда и зависимость его от применяемых анестетиков (пропофола, десфлурана и севофлурана).

### Материал и методы

В исследование включены 74 пациента с ишемической болезнью сердца. Все пациенты имели атеросклероз коронарных сосудов, стенокардию напряжения 3-го функционального класса, гипертоническую болезнь 3-й стадии, хроническую сердечную недостаточность 3-го функционального класса (по NYHA), риск сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени. По поводу основного заболевания пациентам проводили операцию аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования с применением ИК.

Критерии включения в исследование: фракция изгнания левого желудочка более 50%, плановый характер вмешательства, многососудистое поражение коронарного русла.

Критерии невключения: отсутствие согласия пациента, сопутствующая клапанная патология, перенесенный острый инфаркт миокарда в предшествующие операции 6 нед., сердечная недостаточность с фракцией изгнания левого желудочка менее 50%, сахарный диабет, хроническая болезнь почек  $\geq$  3Б стадии.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России (протокол № 2 от 17.10.2015 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Анализ выполняли как в общем массиве собранных данных, так и в группах, сформированных с учетом использованного во время анестезии (в том числе во время экстракорпорального кровообращения) общего анестетика. В группу № 1 вошли 29 человек, у которых использовали десфлуран. Группу № 2 составили 28 пациентов, оперированных с использованием севофлурана, а № 3 – пропофола ( $n = 17$ ). По дооперационным параметрам обследования достоверных различий между группами не выявлено (табл. 1).

У всех пациентов операции выполняла одна хирургическая бригада по единой методике. Временные параметры ИК и времени пережатия аорты во всех группах не имели значимых различий. Комбинированную общую анестезию осуществляла одна анестезиологическая бригада; препараты для анальгезии и миорелаксации вводили всем пациентам в одинаковых расчетных дозах (первые дозы фентанила – 0,004 мг/кг, ардуана – 0,08 мг/кг). Различия

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, участвовавших в исследовании  
Table 1. Comparative characteristics of patients enrolled in the study

Показатель	Десфлуран (n = 29)	Севофлуран (n = 28)	Пропофол (n = 17)
Демографические и общеклинические данные			
Мужчины/женщины, n	21/8	23/5	13/4
Возраст, лет	63,5 ± 8,9	60,6 ± 5,5	62,4 ± 6,2
ИМ в анамнезе, n (%)	15 (52%)	16 (57%)	10 (59%)
ФИЛЖ, %	61,2 ± 5,1	61,9 ± 7,1	62,4 ± 6,2
Индекс массы тела, кг/м²	28,1 ± 3,2	27,1 ± 3,1	30,2 ± 3,0
Рутинные лабораторные данные			
Глюкоза, мМ	5,3 ± 0,6	5,4 ± 0,7	5,5 ± 0,7
Общий холестерин, мМ	4,8 ± 1,6	4,6 ± 1,5	4,1 ± 1,3
Креатинин, мкМ	86 ± 16	89 ± 21	86 ± 18
Мочевина, мМ	5,4 ± 1,2	5,8 ± 1,7	5,2 ± 1,2
АлАТ, Ед/л	30 ± 14	26 ± 17	20 ± 8
АсАТ, Ед/л	25 ± 10	24 ± 10	20 ± 5
Фибриноген, г/л	3,7 ± 0,9	3,2 ± 0,6	3,3 ± 0,7
Фоновая терапия			
β-Блокаторы, n (%)	29 (100%)	28 (100%)	17 (100%)
ИАПФ, n (%)	24 (83%)	20 (72%)	15 (88%)
Антитромботические препараты, n (%)	24 (83%)	23 (82%)	16 (94%)

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Достоверных межгрупповых различий не выявлено. ИМ – инфаркт миокарда; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

между группами заключались лишь в выборе основного анестетика (десфлуран, севофлуран или пропофол) и препарата для внутривенной индукции анестезии (5–7 мг/кг тиопентала натрия в случае ингаляционной анестезии и 2,5 мг/кг пропофола в группе № 3). Во всех случаях проводили контроль биспектрального индекса, а при использовании ингаляционных анестетиков – еще и EtCO<sub>2</sub> и Et<sub>Sev/Des</sub>. После индукции и интубации трахеи в первых двух группах начинали подачу ингаляционного анестетика (№ 1: 6,0–6,5 об. %, 1 минимальная альвеолярная концентрация (МАК) и № 2: 4 об. %, 1 МАК), а в группе № 3 – пропофола внутривенно микроструйно (50–80 мкг/кг в 1 мин). После выхода на расчетную скорость работы насоса аппарата ИК подачу десфлурана (3–4 об. %, 0,50–0,75 МАК) или севофлурана (1,5–3,0 об. %, 0,50–0,75 МАК) продолжали в оксигенатор, а пропофола – микроструйно внутривенно в той же дозировке. После пережатия аорты прекращали искусственную вентиляцию легких. При снижении расчетной скорости перфузии ниже 50% и возобновлении искусственной вентиляции подачу основного анестетика продолжали по той же методике, что и до ИК.

Забор крови у пациентов проводили одновременно из внутренней яремной вены и магистральной венозной оттока аппарата ИК в двух временных точках: Т1) через 5 мин после начала ИК, до пережатия аорты, т. е. до этапа ишемии миокарда и Т2) по истечении 20 мин после снятия поперечного зажима и возобновления кровотока по аорте.

Кровь забирали в вакутейнеры с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Плазму получали в течение 30 мин от момента взятия крови путем центрифугирования (580 g, 15 мин). Образцы плазмы до анализа хранили при температуре -80°C. В образцах методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии изучали содержание метионина, общего гомоцистеина, отражающего содержание в клетке S-аденозилгомоцистеина [1], а также продуктов метаболизма гомоцистеина – цистеина и таурина. Сдвиги этих аминокислот оценивали по отношениям их значений: после операции к значениям до операции (T2/T1).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10 (США). Степень соответствия закона распределения данных нормальному распределению оценивали с помощью критериев Шапиро – Вилка и Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение большинства изучаемых переменных отклонялось от нормального, данные в тексте и в табл. 2, 3 и 4 представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25–75-й перцентиль), а для оценки межгрупповых различий использованы непараметрические критерии. Критерий Манна – Уитни применяли для сравнения двух, а Краскела – Уоллиса – нескольких независимых выборок. В случае относительных значений (динамика изменений показателя от Т1 к Т2) данные представляли на логарифмической шкале. Тест Вилкоксона для парных наблюдений использовали для сравнения

**Таблица 2.** Изменения в содержании метионина и общего гомоцистеина во время искусственного кровообращения  
*Table 2.* Changes in the levels of methionine and total homocysteine during cardiopulmonary bypass

Показатели	Этап забора крови	Место забора пробы		p*
		венозная магистраль	яремная вена	
Метионин, мкМ	до пережатия аорты	24 (18–30)	26 (21–30)	0,023
	после снятия зажима	17 (12,5–24,0)	18 (15–25)	0,002
p**		< 0,001	< 0,001	
Гомоцистеин, мкМ	до пережатия аорты	7,9 (6,2–10,3)	7,7 (6,3–9,9)	0,667
	после снятия зажима	8,9 (7,5–11,4)	8,4 (6,8–11,3)	0,639
p**		< 0,001	< 0,001	

*Примечание:* здесь и далее данные представлены как медиана и межквартильный размах (25–75-й перцентиль);  
p – значение достоверности изменений показателей, полученное методом Вилкоксона; p\* – между разными бассейнами,  
p\*\* – между разными этапами

показателей до пережатия аорты и после снятия зажима. Анализ распределения частот проводили с помощью критерия согласия Пирсона и точного критерия Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

*Поглощение метионина и выведение гомоцистеина во время ИК* изучено в общем массиве пациентов, включенных в исследование. Выявлены существенное снижение уровня метионина и соответствующее ему значимое (по сравнению с первоначальным значением) повышение уровня гомоцистеина в образцах крови, забранной после снятия зажима с аорты из обоих исследованных бассейнов. При этом замечено различие в содержании метионина в церебральном и общем кровотоке: его уровень незначительно, но достоверно был большим в крови из яремной вены как до пережатия аорты, так и после снятия зажима. Это подвигло сфокусировать внимание на изменениях концентрации метаболитов, прежде всего в крови, оттекающей от мозга. Концентрация общего гомоцистеина не зависела от места забора пробы (табл. 2).

*Зависимость метаболизма метионина от использованных анестетиков.* Перед пережатием аорты достоверных различий между содержанием метионина в оттекающей от мозга крови и крови из общего кровотока ни в одной из исследовательских групп не обнаружено (табл. 3 и 4). Однако у пациентов, у которых в качестве основного анестетика применили севофлуран, уровень метионина оказался самым высоким. Причем это относилось как к крови из яремной вены, так и из магистральной. В группах № 1 (десфлуран) и № 3 (пропофол) значимых межгрупповых различий в концентрации этого метаболита в крови не выявлено, но отличия по отношению к группе № 2, проявившиеся в более низком его уровне, оказались достоверными.

Уровень гомоцистеина к началу ИК во всех трех группах в крови обоих бассейнов кровообращения

также был одинаковым. В целом различия между группами по этому показателю (при использовании ингаляционных анестетиков он был несколько ниже, чем в группе пропофола) мы посчитали неубедительными, поскольку при использовании разных методов статистической обработки материала достоверность различий подтверждалась только методом Манна – Уитни.

После снятия зажима с аорты подтвердилась выявленная ранее общая направленность изменений, характеризующаяся уменьшением уровня метионина с одновременным увеличением содержания гомоцистеина в крови как в яремной вене, так и в магистральной венозной оттока (табл. 3). Однако если в группах № 1 и № 2 (ингаляционные анестетики) все эти изменения были значимыми, то в группе № 3 (пропофол) значимым было только снижение концентрации метионина (независимо от места забора крови). Достоверное же нарастание общего гомоцистеина на этапе ИК отмечено только в общем кровотоке. Изменения его в оттекающей от мозга крови (яремная вена) статистического подтверждения не получили.

Обратило на себя внимание появление в случаях использования ингаляционных анестетиков значимой разницы между концентрациями метионина в крови, оттекающей от мозга, и в общем кровотоке. В группе № 3 эти различия не достигали значимых значений.

Концентрации метионина и гомоцистеина в крови человека исходно невелики, что усложняет интерпретацию полученных цифровых значений. В связи с этим, наряду с оценкой динамики абсолютных данных, сопоставили и выраженность изменений, проявившихся после снятия зажима с аорты, относительно исходного уровня (рис. 1 и 2). Из рис. 1 видно, что в зависимости от использованного анестетика степень отклонения уровней метионина и гомоцистеина в крови, оттекающей от мозга, от исходного уровня была неодинаковой. Максимальное потребление метионина наблюдалось в случае использования пропофола. При десфлуране и севофлуране снижение концентрации метионина

Таблица 3. Сравнение динамики уровней метионина и общего гомоцистеина в крови разных бассейнов кровообращения во время искусственного кровообращения при использовании разных анестетиков

Table 3. Comparison of changes in methionine and total homocysteine levels of different circulation basins during cardiopulmonary bypass when using different anesthetics

Группа № 1 (десфлуран, n = 29)				
Показатели	Этап забора крови	Место забора пробы		p*
		венозная магистраль	яремная вена	
Метионин, мкМ	до пережатия аорты	18 (16–27)	23 (17–29)	0,213
	после снятия зажима	14 (10–25)	15 (14,5–18,0)	0,047
p**		< 0,001	0,006	
Гомоцистеин, мкМ	до пережатия аорты	8,0 (6,9–10,7)	7,3 (6,2–8,4)	0,285
	после снятия зажима	9,4 (7,6–11,8)	9,0 (6,4–10,5)	0,142
p**		0,004	0,012	
Группа № 2 (севофлуран, n = 28)				
Метионин, мкМ	до пережатия аорты	29 (24,0–41,3)	28,5 (24–53)	0,083
	после снятия зажима	24 (19,5–41,5)	25 (20,8–45,8)	0,009
p**		0,007	< 0,001	
Гомоцистеин, мкМ	до пережатия аорты	7,4 (5,6–8,9)	7,4 (6,0–9,4)	0,421
	после снятия зажима	8,4 (6,6–10,1)	8,1 (6,4–10,9)	0,614
p**		< 0,001	0,007	
Группа № 3 (пропофол, n = 17)				
Метионин, мкМ	до пережатия аорты	23 (20–28)	24 (21–27)	0,368
	после снятия зажима	14 (12–16)	15 (14–17)	0,394
p**		< 0,001	< 0,001	
Гомоцистеин, мкМ	до пережатия аорты	9 (6,8–12,6)	8,6 (7,5–12,2)	0,586
	после снятия зажима	10 (8,3–12,1)	9 (7,6–11,4)	0,069
p* (между этапами)		0,009	0,438	

Примечание: p – значение достоверности изменений показателей, полученное методом Вилкоксона; p\* – между разными бассейнами, p\*\* – между разными этапами

Таблица 4. Различия в изменениях уровней метионина и общего гомоцистеина в яремной вене при использовании разных анестетиков

Table 4. Differences in methionine and total homocysteine levels in jugular vein when using different anesthetics

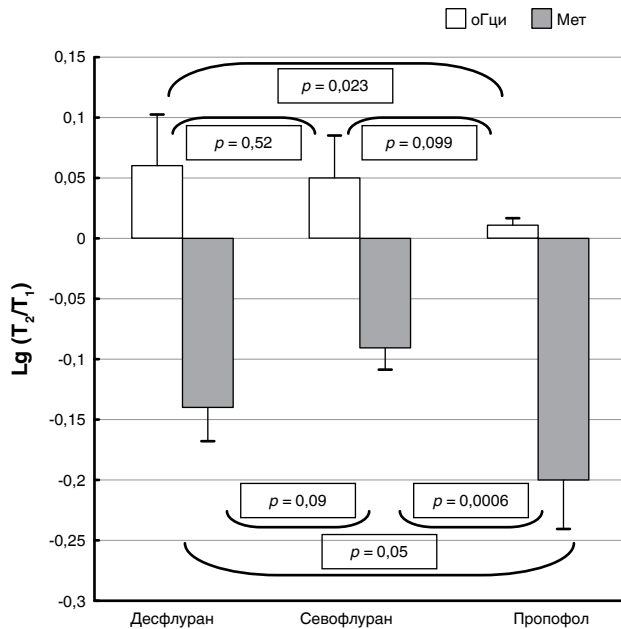
Анестетик (группа)	Динамика метионина, мкМ		Динамика общего гомоцистеина, мкМ	
	до пережатия аорты	после снятия зажима	до пережатия аорты	после снятия зажима
Десфлуран (№ 1)	23 (17–29)	15 (14,5–18,0)	7,3 (6,2–8,4)	9,0 (6,4–10,5)
Севофлуран (№ 2)	28,5 (24–53) †,¥	25 (20,8–45,8) †,¥	7,4 (6,0–9,4)	8,1 (6,4–10,9)
Пропофол (№ 3)	24 (21–27)	15 (14–17)	8,6 (7,5–12,2) £	9 (7,6–11,4)
p*	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05

Примечание: \* – межгрупповые различия, определенные методом Краскела – Уоллеса; † – различия между группами 1 и 2, определенные методом Манна – Уитни, p < 0,01; ¥ – различия между группами 2 и 3, определенные методом Манна – Уитни, p < 0,01; £ – различия между группами 2 и 3, определенные методом Манна – Уитни, p < 0,05

было менее выраженным, причем данные различия получили статистическое подтверждение. Самое большое повышение уровня общего гомоцистеина в образцах зарегистрировано при применении десфлурана. При анестезии севофлураном гомоцистеин в бассейне яремной вены генерировался несколько менее интенсивно, хотя эти различия не подтвердились статистически (p = 0,52). При использовании пропофола накопление гомоцистеина в крови оказалось наименьшим: уровень его оказался значимо ниже, чем при анесте-

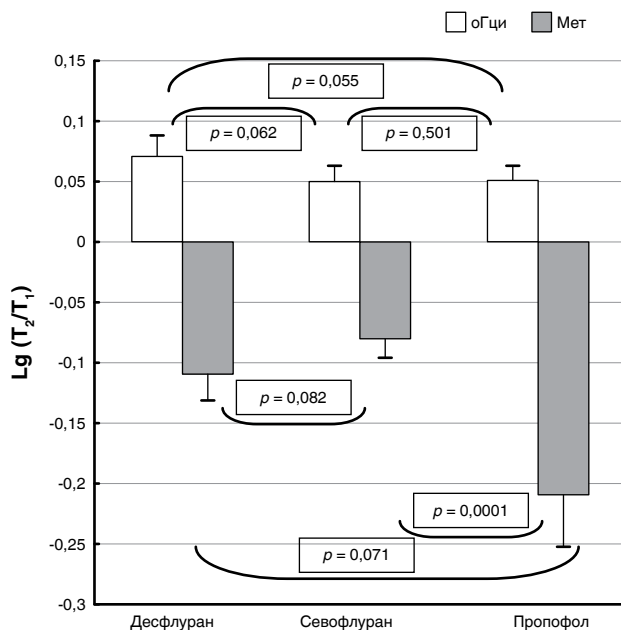
зии и севофлураном (p = 0,099), и десфлураном (p = 0,023) (рис. 1). Изменения в уровнях изучаемых метаболитов в периферической крови (забранной из магистральной) и в крови из яремной вены оказались практически синхронными: можно лишь отметить менее выраженные различия в степени прироста гомоцистеина в общем кровотоке (рис. 2). Оценка цистатионинового механизма инактивации гомоцистеина при использовании разных анестетиков. В табл. 5 представлены данные о динамике





**Рис. 1.** Относительное снижение уровня метионина и прирост гомоцистеина в образцах из внутренней яремной вены за исследуемый период при применении десфлурана, севофлурана и пропофола

**Fig. 1.** Relative decrease in methionine and increase in homocysteine in blood samples collected from the inner jugular vein during the study when using desflurane, sevoflurane and propofol



**Рис. 2.** Относительное снижение уровня метионина и прирост гомоцистеина в образцах из общего кровотока за исследуемый период при применении десфлурана, севофлурана и пропофола

**Fig. 2.** Relative decrease in methionine and increase in homocysteine in blood samples collected from general circulation during the study when using desflurane, sevoflurane, and propofol

серосодержащих аминокислот, образующихся при активации эндогенных механизмов инактивации гомоцистеина – цистеина и таурина. Оказалось, что

по завершении этапа ИК уровень цистеина во всех группах становился достоверно выше доперфузионного, при этом его концентрация в общем кровотоке превышала таковую в крови, оттекающей от мозга. Уровень таурина, наоборот, не только не повышался, а даже снижался, причем особенно отчетливо – при использовании пропофола ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

В своих предыдущих работах мы отмечали, что анестезия с применением десфлурана, севофлурана и пропофола влияет на определенные звенья энергетического метаболизма, вызывая изменения в интраоперационном спектре аминокислот, включая аминокислоты – предшественники интермедиатов цикла Кребса в миокарде [3, 4, 6]. Однако насколько они способны модифицировать «поток метилирования», а также влиять на скорость инактивации небезразличного для нервной системы гомоцистеина, остается неясным.

Установленное нами значительное понижение уровня метионина после снятия зажима с аорты и восстановления естественного кровотока ни с чем иным, кроме как с активацией процессов метилирования, связать трудно. Такая же динамика метионина, например, отмечена у пациентов, перенесших ишемический инсульт [5, 13]. Это позволяет предположить, что на этапе ИК в ответ на совокупное воздействие факторов агрессии возникает необходимость в активации репаративных реакций.

Обратило на себя внимание, что при относительно стандартных условиях проведения оперативного вмешательства и анестезии выраженность метилирования в трех исследовательских группах оказалась неодинаковой. Наиболее интенсивно оно протекало при использовании пропофола. Между группами десфлурана и севофлурана различия были малозначительными, а вот при сравнении ингаляционных анестетиков и пропофола они приобретали значимый характер. Особенно это было заметно при оценке результатов исследования крови, оттекающей от мозга, – при ингаляционной анестезии уровень метионина в ней снижался в меньшей степени, чем при использовании пропофола, а прирост гомоцистеина – в большей.

Метионин относится к пулу незаменимых аминокислот, поступающих в организм исключительно с пищей. Естественно, во время анестезии поддержание «потока метилирования» может быть обеспечено только путем ресинтеза (реметилования) метионина из гомоцистеина, образующегося при метаболизме этой же аминокислоты. Получая метиловую группу, гомоцистеин восстанавливается в метионин. Альтернативным вариантом метилирования гомоцистеина является инактивация его с помощью другого фермента – бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы, которая в основном протекает в печени и регулируется количеством холина. Последняя реакция не встречается в головном мозге, и поэтому гипергомоцистеинемия

Таблица 5. Изменения в содержании цистеина и таурина во время искусственного кровообращения в исследовательских группах

Table 5. Changes in cysteine and taurine levels during cardiopulmonary bypass in the studied groups

Группа десфлурана (n = 29)				
Показатели	Временные точки	локализация забора пробы		p* (между бассейнами)
		венозная магистраль	яремная вена	
Таурин, мкМ	до пережатия аорты	19 (16–26)	22 (19,0–23,3)	0,798
	после снятия зажима	16 (13–23)	20 (17,0–26,5)	0,272
p** (между точками)		< 0,001	0,169	
Цистеин, мкМ	до пережатия аорты	236 (174–264)	209 (167–233)	0,937
	после снятия зажима	244 (224–274)	230 (213–247)	0,859
p** (между точками)		0,022	0,012	
Группа севофлурана (n = 28)				
Таурин, мкМ	до пережатия аорты	31 (26–34)	31 (26,8–37,3)	0,125
	после снятия зажима	28 (24,5–32,5)	28,5 (22–35)	0,310
p** (между точками)		0,067	0,031	
Цистеин, мкМ	до пережатия аорты	151 (126–169)	152 (123–185)	0,927
	после снятия зажима	184 (162–235)	180 (157–218)	0,097
p** (между точками)		< 0,001	< 0,001	
Группа пропофола (n = 17)				
Таурин, мкМ	до пережатия аорты	26 (24–29)	28 (23–32)	0,729
	после снятия зажима	20 (18–23)	22 (19–26)	0,010
p** (между точками)		< 0,001	< 0,001	
Цистеин, мкМ	до пережатия аорты	201 (174–227)	199 (165–219)	0,427
	после снятия зажима	238 (217–258)	212 (205–261)	0,042
p** (между точками)		< 0,001	0,009	

Примечание: p – значение достоверности изменений показателей, полученное методом Вилкоксона; p\* – между разными бассейнами, p\*\* – между разными этапами

в нервной системе может развиваться быстрее, чем в других органах и тканях. В этом, вероятно, и кроется причина того, что в наших наблюдениях степень повышения уровня гомоцистеина в оттекающей от мозга крови оказалась выше, чем в общем кровотоке. Отмечено нами и различие в интенсивности прироста уровня гомоцистеина в зависимости от использованного анестетика. Обратило на себя внимание то, что, несмотря на самое значительное снижение уровня метионина в группе № 3 (пропофол), повышение в крови концентрации гомоцистеина у включенных в нее пациентов было минимальным. Это может быть объяснено либо большой активностью процесса реметилирования, в ходе которого гомоцистеин вновь превращается в метионин, либо активизацией других механизмов эндогенной инактивации гомоцистеина. Как уже отмечалось, один из таких механизмов заключается в его транссульфурировании с образованием цистеина, последующее окисление которого ведет к появлению таурина. Эти реакции характерны для большинства тканей, за исключением головного мозга. Поэтому и в наших наблюдениях уровень цистеина в крови, забранной из общего кровотока, оказался выше, чем в яремной вене. Повышение уровня цистеина после снятия зажима с аорты мы отметили во всех исследовательских

группах. Вместе с тем происходило это неодинаково: в 1-й группе (десфлуран) в крови, взятой из яремной вены, оно было примерно на 10%, во 2-й группе (севофлуран) – на 18%, а в 3-й (пропофол) – на 6,5%. Повышения концентрации таурина ни в одной из групп не обнаружено. Таким образом, можно предположить, что незначительное повышение уровня гомоцистеина при использовании пропофола связано не столько с активизацией цистатионинового пути выведения гомоцистеина, сколько с потреблением его в процессе реметилирования для восполнения запасов интенсивно расходуемого метионина. При использовании ингаляционных анестетиков цистатиониновый путь метаболизации гомоцистеина оказался более актуальным – степень прироста цистеина у пациентов первых двух групп оказалась выше, чем в группе № 3. Можно предположить, что менее интенсивное потребление метионина у этих пациентов не требовало значительного усиления реметилирования, поэтому для инактивации гомоцистеина были более активно задействованы процессы транссульфурирования. У нас недостаточно данных, чтобы полноценно судить о причине различий в степени потребления метионина при разных методиках анестезии. С од-

ной стороны, несмотря на стандартизацию критериев формирования групп, это может быть обусловлено различием в интенсивности повреждающих факторов ИК или повышенной восприимчивостью к ним мозговых клеток пациентов 3-й группы, с другой – нельзя игнорировать и возможность наличия у примененных анестетиков неодинаковой способности обеспечивать защиту от факторов агрессии. Реакции метилирования всегда сопровождаются восстановительными процессами в тканях, причем в нервной системе особенно интенсивно. Поэтому можно предположить, что уменьшенное потребление метионина во время ингаляционной анестезии связано с меньшим запросом клеток мозга на поддержание их деятельности, а это может быть следствием цитопротекторного действия данных анестетиков.

Полученная информация нам представляется весьма любопытной, поскольку она позволяет расширить спектр подходов к разработке стратегии

предупреждения делирия и когнитивных нарушений у пациентов в послеоперационном периоде.

## Выводы

1. Процесс ИК сопровождается снижением уровня метионина и повышением уровня гомоцистеина в крови.

2. При использовании пропофола, десфлурана и севофлурана процессы деметилирования/реметилирования протекают с неодинаковой интенсивностью. Наиболее выраженное снижение уровня метионина имеет место при анестезии пропофолом.

3. Процесс реметилирования гомоцистеина в метионин более активно реализуется при анестезии пропофолом, а не при использовании ингаляционных анестетиков, что может указывать на наличие у десфлурана и севофлурана цитопротективных свойств.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Профилактика, диагностика и лечение когнитивных расстройств, связанных с анестезией, в послеоперационном периоде», № государственной регистрации АААА-А18-118102590054-0.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests. The work was performed as a part of the state assignment on Prevention, Diagnosis and Treatment of Cognitive Disorders Associated with Anesthesia in the Post-operative Period, State Registration no. АААА-А18-118102590054-0.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жлоба А. А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – Т. 26, № 1. – С. 49–60. [https://www.lspbmgmu.ru/images/home/universitet/izdatelstvo/Kliniko-lab\\_konsil/2009/klk1262009.pdf](https://www.lspbmgmu.ru/images/home/universitet/izdatelstvo/Kliniko-lab_konsil/2009/klk1262009.pdf).
2. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С., Полушин Ю. С. Уровень гомоаргинина и баланс метионин-гомоцистеин у пациентов с ишемической болезнью сердца // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 9. – С. 516–524. <https://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2019/issue-9/1881-uroven-gomoarginina-i-balans-metionin-gomocistein-u-pacientov-s-ishemicheskoy-bolezn-yu-serdca/>
3. Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А. и др. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 23–31. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31>.
4. Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А. и др. Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков? // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 3. – С. 221–227. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-036>.
5. Полушин А. Ю., Одинак М. М., Янишевский С. Н. и др. Гипергомоцистеинемия – предиктор тяжести инсульта на фоне обширности повреждения мозгового вещества // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 89–94.
6. Полушин Ю. С., Молчан Н. С., Жлоба А. А. и др. Доперфузионный уровень лактата и лактат-пируватного соотношения как критерий прогноза развития постперфузионной сердечной недостаточности при операции реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 19–28. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-19-28>.
7. Alam A., Hana Z., Jin Z. et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment // E. BioMedicine. – 2018. – Vol. 37. – P. 547–556. <https://doi:10.1016/j.ebiom.2018.10.021>.
8. Avidan M. S., Evers A. S. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline // Anesthesiology. – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 255–258. <https://doi:10.1097/ALN.0000000000000958>.

## REFERENCES

1. Zhloba A.A. Laboratory diagnosis in hyperhomocysteinemia. *Kliniko-laboratory Konsilium*, 2009, vol. 26, no. 1, pp. 49–60. (In Russ.) [https://www.lspbmgmu.ru/images/home/universitet/izdatelstvo/Kliniko-lab\\_konsil/2009/klk1262009.pdf](https://www.lspbmgmu.ru/images/home/universitet/izdatelstvo/Kliniko-lab_konsil/2009/klk1262009.pdf).
2. Zhloba A.A., Subbotina T.F., Molchan N.S., Polushin Yu.S. Homocysteine level and methionine-homocysteine balance in patients with ischemic heart disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2019, vol. 64, no. 9, pp. 516–524. (In Russ.) <https://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2019/issue-9/1881-uroven-gomoarginina-i-balans-metionin-gomocistein-u-pacientov-s-ishemicheskoy-bolezn-yu-serdca/>
3. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A. et al. Impact of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane on the cardiac function in coronary artery bypass graft surgeries with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 23–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31>
4. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A. et al. Is it possible to augment myocardial protection during cardiopulmonary bypass by administration of inhalational anesthetics? *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*, 2019, vol. 47, no. 3, pp. 221–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-036>.
5. Polushin A.Yu., Odnak M.M., Yanishevskiy S.N. et al. Hyperhomocysteinemia as predictor of stroke severity on background of extensive brain substance injury. *Vestnik Rossiiskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*, 2013, vol. 4, no. 4, pp. 89–94. (In Russ.)
6. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A. et al. Pre-perfusion lactate level and lactate-pyruvate ratio as a prognostic criterion of development of post-perfusion cardiac failure during the myocardial revascularization surgery with the use of cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 4, pp. 19–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-19-28>.
7. Alam A., Hana Z., Jin Z. et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *E. BioMedicine*. 2018, vol. 37, pp. 547–556. <https://doi:10.1016/j.ebiom.2018.10.021>.
8. Avidan M.S., Evers A.S. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline. *Anesthesiology*, 2016, vol. 124, no. 2, pp. 255–258. <https://doi:10.1097/ALN.0000000000000958>.



9. Dash P.K., Hergenroeder G.W., Jeter C.B. et al. Traumatic brain injury alters methionine metabolism: implications for pathophysiology // *Front. Syst. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – P. 36. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00036>.
10. Dokkedal U., Hansen T.G., Rasmussen L.S. et al. Cognitive functioning after surgery in middle-aged and elderly danish twins // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 312–321. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000957>.
11. Ekdahl C.T., Claassen J.H., Bonde S. et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 11, № 23. – P. 13632–13637. <https://doi.org/10.1073/pnas.2234031100>.
12. Gao J., Cahill C.M., Huang X. et al. S-Adenosyl methionine and transmethylation pathways in neuropsychiatric diseases throughout life // *Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 156–175. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0593-0>.
13. Goulart V.A.M., Sena M.M., Mendes T.O. et al. Amino acid biosignature in plasma among ischemic stroke subtypes // *BioMed. Res. Int.* 2019. – Article ID 8480468. <https://doi.org/10.1155/2019/8480468>.
14. Kabil O., Motl N., Banerjee R. H2S and its role in redox signaling // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – Vol. 1844, № 8. – P. 1355–1366. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.01.002>.
15. Karas K.N. S-Adenosyl Methionine in the therapy of depression and other psychiatric disorders // *Drug Dev. Res.* – 2016. – Vol. 77, № 7. – P. 346–356. <https://doi.org/10.1002/ddr.21345>.
16. Miller D., Lewis S.R., Pritchard M.W. et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 8. – CD012317. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012317.pub2>.
17. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction // *Lancet*. – 1998. – Vol. 21, № 351 (9106). – P. 857–861. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07382-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07382-0).
18. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 18–30. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e>.
19. Moretti R., Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 231. <https://doi.org/10.3390/ijms20010231>.
20. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2020. – Vol. 33, №1. – P. 101–108. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000812>.
21. Schraag S., Pradelli L., Alsaleh A.J.O. et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis // *BMC Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 162. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0632-3>.
22. Vizcaychipi M.P. Post-operative cognitive dysfunction: pre-operative risk assessment and peri-operative risk minimization: a pragmatic review of the literature // *J. Intens. Crit. Care*. – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 13. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2929-6>.
23. Xiao Y., Su X., Huang W et al. Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.06.015>.
24. Yi P., Melnyk S., Pogribna M. et al. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, № 38. – P. 29318–29323. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002725200>.
9. Dash P.K., Hergenroeder G.W., Jeter C.B. et al. Traumatic brain injury alters methionine metabolism: implications for pathophysiology. *Front. Syst. Neurosci.*, 2016, vol. 10, pp. 36. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00036>.
10. Dokkedal U., Hansen T.G., Rasmussen L.S. et al. Cognitive functioning after surgery in middle-aged and elderly danish twins. *Anesthesiology*, 2016, vol. 124, no. 2, pp. 312–321. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000957>.
11. Ekdahl C.T., Claassen J.H., Bonde S. et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 11, no. 23, pp. 13632–13637. <https://doi.org/10.1073/pnas.2234031100>.
12. Gao J., Cahill C.M., Huang X. et al. S-Adenosyl methionine and transmethylation pathways in neuropsychiatric diseases throughout life. *Neurotherapeutics*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 156–175. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0593-0>.
13. Goulart V.A.M., Sena M.M., Mendes T.O. et al. Amino acid biosignature in plasma among ischemic stroke subtypes. *BioMed. Res. Int.*, 2019, Article ID 8480468. <https://doi.org/10.1155/2019/8480468>.
14. Kabil O., Motl N., Banerjee R. H2S and its role in redox signaling. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014, vol. 1844, no. 8, pp. 1355–1366. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.01.002>.
15. Karas K.N. S-Adenosyl Methionine in the therapy of depression and other psychiatric disorders. *Drug Dev. Res.*, 2016, vol. 77, no. 7, pp. 346–356. <https://doi.org/10.1002/ddr.21345>.
16. Miller D., Lewis S.R., Pritchard M.W. et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018, vol. 8, CD012317. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012317.pub2>.
17. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. *Lancet*, 1998, vol. 21, no. 351 (9106), pp. 857–861. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07382-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07382-0).
18. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2008, vol. 108, no. 1, pp. 18–30. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e>.
19. Moretti R., Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 231. <https://doi.org/10.3390/ijms20010231>.
20. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2020, vol. 33, no. 1, pp. 101–108. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000812>.
21. Schraag S., Pradelli L., Alsaleh A.J.O. et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 162. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0632-3>.
22. Vizcaychipi M.P. Post-operative cognitive dysfunction: pre-operative risk assessment and peri-operative risk minimization: a pragmatic review of the literature. *J. Intens. Crit. Care*, 2016, vol. 2, no. 2, pp. 13. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2929-6>.
23. Xiao Y., Su X., Huang W et al. Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2015, vol. 67, pp. 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.06.015>.
24. Yi P., Melnyk S., Pogribna M. et al. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 38, pp. 29318–29323. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002725200>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова»,  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

### Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.  
<https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg  
State Medical University,  
6-8, Lva Tolstogo St.,  
St. Petersburg, 197022

### Yury S. Polushin

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
<https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>.

**Субботина Татьяна Федоровна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимического мониторинга отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины.

<http://orcid.org/0000-0002-2278-8391>.

**Молчан Николай Сергеевич**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

<https://orcid.org/0000-0002-8472-2048>.

**Жлоба Александр Анатольевич**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины.

<http://orcid.org/0000-0003-0605-7617>.

**Tatiana F. Subbotina**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Biochemical Monitoring Laboratory of Biochemistry Department of Biomedicine Research Institute.

<http://orcid.org/0000-0002-2278-8391>.

**Nikolay S. Molchan**

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.

<https://orcid.org/0000-0002-8472-2048>.

**Aleksandr A. Zhloba**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Biochemistry Department of Biomedicine Research Institute.

<http://orcid.org/0000-0003-0605-7617>.