

Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор)

А. В. Понасенко¹, М. Ю. Синицкий^{1,2}, М. В. Хуторная¹, О. Л. Барбараш¹

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

² Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН,
Россия, 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10

Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review)

Anastasia V. Ponasenko¹, Maxim Yu. Sinitsky^{1,2}, Maria V. Khutornaya¹, Olga L. Barabash¹

¹ Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease
6 Sosnovy boulevard, Kemerovo 650002, Russia

² Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of RAS,
10 Leningradskiy Pr., Kemerovo 650065, Russia

Системная воспалительная реакция (СВР) — типовая системная реакция организма на тканевое повреждение и необходимое условие структурно-функционального восстановления поврежденной ткани. СВР, возникающая у пациентов в интра- и послеоперационном периодах кардиохирургических вмешательств, является естественной реакцией организма, однако в ряде случаев имеет место чрезмерная генерация провоспалительных импульсов, изменяющая характер воспаления и усугубляющая тканевое повреждение. Массивное высвобождение медиаторов воспаления приводит к дисфункции различных органов и систем и может служить одной из основных причин летальных исходов в послеоперационном периоде. Существуют свидетельства роли системного воспаления в патогенезе атеросклероза. Таким образом, оценка предрасположенности пациентов к характеру развивающегося в послеоперационном периоде системного воспалительного ответа поможет прогнозировать риск развития послеоперационных осложнений воспалительного генеза или тяжесть их течения, и подобрать специфическую терапию для конкретного пациента. В данном обзоре анализируется информация о роли полиморфизма генов, кодирующих цитокины и белки, вовлеченные в патогенез системного воспалительного ответа, в формировании индивидуальной предрасположенности к развитию системного воспаления неинфекционного генеза у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, а также в модификации его тяжести и последствий.

Ключевые слова: системный воспалительный ответ; воспаление; реваскуляризация; цитокины; индивидуальная предрасположенность

The systemic inflammatory response syndrome is a typical systemic reaction to tissue injury and an important factor for structural and functional regeneration of the damaged tissue. The systemic inflammatory response syndrome developed in patients in the postoperative period after cardiac surgeries is a natural body reaction; however, in some cases there is an excessive generation of pro-inflammatory factors that can change the nature of inflammation and worsen the tissue damage. The massive release of inflammatory mediators leads to dysfunction of various organs and systems and can become one of main causes of lethal outcomes in the postoperative period. There is evidence of the contribution of the systemic inflammation to the pathogenesis of atherosclerosis. Therefore, an assessment of patient's susceptibility to the systemic inflammatory response may contribute to predicting disease risks and severity as well as choosing a specific therapy for a given patient. This review analyzes the information about the contribution of the polymorphism of genes encoding cytokines and proteins involved in the pathogenesis of the systemic inflammatory response in the development of individual susceptibility to the non-infectious systemic inflammatory response in patients after cardiac surgeries, as well as in modification of its severity and consequences.

Keywords: systemic inflammatory response syndrome; inflammation; revascularization; cytokines; individual susceptibility

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-48-59

Адресс для корреспонденции:

Максим Синицкий
E-mail: max-sinitsky@rambler.ru

Correspondence to:

Maxim Sinitsky
E-mail: max-sinitsky@rambler.ru

Стратегия поиска

В данный обзор включены данные релевантных статей, описывающих геномные маркеры системной воспалительной реакции (СВР) неинфекционного генеза, возникающего в результате кардиохирургических вмешательств, опубликованных до декабря 2016 г. и представленных в базах данных PubMed и Google Scholar. Поисковые запросы задавались посредством следующих сочетаний слов: для русскоязычных публикаций — «системный воспалительный ответ», «системное воспаление», «СВО», «полиморфизм(-ы)», «генотип(-ы)»; для англоязычных публикаций — «systemic inflammatory response», «systemic inflammation», «SIRS», «polymorphism(-s)», «genotype(-s)».

Введение

Согласно Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире [1]. В России в структуре смертности ССЗ занимают первое место (удельная смертность составляет 57%, почти 20% людей из этого числа умирают в трудоспособном возрасте). Наиболее значимыми формами сердечно-сосудистой патологии (с позиций заболеваемости и смертности) являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт — с ними связано более 70% всех смертей сердечно-сосудистого генеза [2].

В практике кардиохирургии наиболее часто выполняемой операцией является открытая реваскуляризация миокарда — коронарное шунтирование (КШ) с использованием различных трансплантатов (артериальных и венозных) [3]. Такие вмешательства выполняются как с использованием искусственного кровообращения (ИК), так и на работающем сердце [4]. Проблема развития СВР при КШ является крайне актуальной, так как системное воспаление закономерно развивается при выполнении хирургических вмешательств, особенно при использовании ИК. В раннем послеоперационном периоде СВР — это компенсаторный механизм адаптации в ответ на кардиохирургическое вмешательство, вне зависимости от способа его обеспечения [3], и его проявления регрессируют в среднем через 12 часов после окончания операции. Однако наиболее тяжелые формы СВР могут приводить к летальному исходу [5]. Развитие СВР при операциях, проводящихся в условиях ИК, обусловлено широким спектром повреждающих факторов: контактом крови с чужеродной неэндотелизированной поверхностью аппарата ИК, хирургической травмой, ишемией и последующей реперфузией органов, повреждением легких, вызванных аппаратом ИК, гипотермией, воздействием инфузионных сред, частым использованием донорских трансфузий, транслокацией микрофлоры из желудочно-кишечного тракта [5, 6]. Кроме

Search strategy

This review includes the data from relevant articles describing genomic predictors of the non-infectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS) resulting from cardiac surgeries, published before December, 2016, and archived in the PubMed and Google Scholar databases. The search was performed by the following word combinations: for articles in Russian — «системный воспалительный ответ», «системное воспаление», «СВО», «полиморфизм(-ы)», «генотип(-ы)»; for articles in English — «systemic inflammatory response», «systemic inflammation», «SIRS», «polymorphism (-s)», «genotype (-s)».

Introduction

According to the World Health Organization report, cardiovascular diseases (CVD) are the most common cause of death worldwide [1]. In the Russian Federation CVD take the first place among all diseases (the mortality rate is 57%, almost 20% of these patients die in the working age). Coronary artery disease (CAD) and stroke are the most important forms of CVD related to morbidity and mortality, because they comprise at least 70% of all CVD-related deaths [2].

Open myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting (CABG) using different grafts (arterial and venous) is the most common intervention in the cardiac surgery [3]. Such interventions are performed using both cardiopulmonary bypass (CPB) and off-pump coronary artery bypass surgery [4]. The problem of the SIRS in CAD patients is very urgent, because the systemic inflammation is a natural phenomenon in surgical interventions, especially those applying the CPB. In the early postoperative period, the SIRS acts as a compensatory mechanism of adaptation as a result of a cardiac surgery regardless of the intervention method [3] which persists for up to 12 hours after surgery; however, the most severe forms of the SIRS may lead to lethal outcomes [5]. In surgeries performed with CPB, the SIRS may be triggered by a wide range of factors such as blood contact with foreign non-endothelial surfaces of the heart-lung machine, surgical trauma, ischemia and reperfusion injury, lung injury caused by the heart-lung machine, hypothermia, exposure to infusion fluids, frequent donor transfusions, flora translocation from the gastrointestinal tract [5, 6]. In addition, the intravascular systemic inflammation contributing to the pathogenesis of atherosclerosis underlying the coronary heart disease is discussed.

Therefore, the problem of assessment of individual susceptibility to the SIRS development is very topical and important for evaluation of the prognosis in the postoperative period in patients with CVD.

Pathogenesis of systemic inflammatory response. The development of systemic inflammation is determined by several factors, including systemic alteration of the systemic inflammatory response, deple-

того, активно обсуждается внутрисосудистая системная воспалительная реакция, играющая важную роль в патогенезе атеросклероза, лежащего в основе коронарной болезни сердца.

Таким образом, проблема оценки индивидуальной предрасположенности к развитию СВР представляет особый интерес и является важной для оценки прогнозов в послеоперационном периоде у пациентов с ССЗ.

Патогенез системного воспалительного ответа. Типовой патологический процесс системного воспаления формируют несколько феноменов: системная воспалительная реакция системной альтерации, истощение факторов противовоспалительной резистентности, дистресс-реакции нейроэндокринной системы и системное микротромбообразование [7]. Помимо тканевого повреждения, на характер и выраженность СВР могут влиять ишемия (с последующей реперфузией) и липополисахариды клеточной стенки микроорганизмов.

Отдельные авторы ключевую роль в патогенезе СВР отводят эндотоксину или липополисахариду (ЛПС), источником которого является сапрофитная грамотрицательная микрофлора желудочно-кишечного тракта. Некоторое количество кишечного эндотоксина постоянно проникает в лимфатическую систему и кровь из воротной вены [8]. Отсутствие токсических реакций на наличие в системном кровотоке (СК) ЛПС объясняется наличием в организме антиэндотоксических систем, связывающих и значительно снижающих активность ЛПС. При развитии инфекционных процессов, стрессе, патологических процессах неинфекционного генеза, увеличивается проникновение интестинального ЛПС в СК, что приводит к истощению факторов антиэндотоксинового иммунитета и снижению титра антиэндотоксиновых антител [9].

Циркулирующий в СК ЛПС взаимодействует с находящимся в плазме липополисахаридсвязывающим протеином (LBP), образуя комплекс LBP-ЛПС. Рецептором для комплекса LBP-ЛПС и ЛПС является кластер дифференцировки (CD), сродство которого с комплексом LBP-ЛПС намного сильнее, чем с несвязанным ЛПС. CD в той или иной степени экспрессируется на мембране всех клеток организма, особенно обильно на мембране моноцитов, макрофагов, нейтрофилов. Данный рецептор присутствует в плазме в растворимом виде. Задачей CD является презентация ЛПС и LBP-ЛПС следующему рецептору комплемента, который обеспечивает трансмембранную передачу сигнала внутрь клетки [9].

Известно, что ЛПС индуцирует секрецию цитокинов, являющихся неотъемлемой составляющей воспалительного процесса. Цитокины опосредованно влияют на функциональную активность и стимуляцию/ингибирование клеток. Накопление цитокинов в крови многими учеными рассматривается как фактор развития СВР. Роль цитокинов

в развитии СВР заключается в нарушении регуляции анти-воспалительных факторов, дистресс-реакции нейроэндокринной системы и системного микротромбообразования [7]. В дополнение к повреждению тканей, ишемия (последующая реперфузия) и липополисахариды (LPS) бактериальной клеточной стенки могут повлиять на характер и тяжесть СВР.

Некоторые авторы придают ключевую роль в развитии СВР эндотоксину, или LPS, источником которого является грамотрицательная сапрофитная микрофлора желудочно-кишечного тракта. Некоторое количество кишечного эндотоксина постоянно проникает в лимфатическую систему и кровь из воротной вены [8]. Отсутствие токсических реакций на LPS в системном кровотоке может быть объяснено наличием в организме систем, которые связывают и значительно снижают активность LPS. В развитии СВР, с развитием инфекционных процессов, стрессом, неинфекционными патологическими процессами, проникновением кишечного LPS в системный кровоток, что приводит к истощению анти-эндотоксического иммунитета и снижению титра анти-эндотоксических антител [9].

Циркулирующий LPS взаимодействует с липополисахаридсвязывающим протеином (LBP) в плазме и образует комплекс LBP-LPS. Кластер дифференцировки (CD) молекулы, CD14, имеет с комплексом LBP-LPS более сильное сродство, чем с свободным LPS, и является рецептором для комплекса LBP-LPS и LPS. CD14 в той или иной степени экспрессируется на мембране всех клеток, особенно на мембране моноцитов, макрофагов и нейтрофилов. Этот рецептор присутствует в плазме в растворимой форме. Функцией CD14 является презентация LPS и LBP-LPS следующему рецептору комплемента, который обеспечивает трансмембранную передачу сигнала внутрь клетки [9].

Известно, что LPS индуцирует секрецию цитокинов, которые являются важным компонентом воспаления. Цитокины опосредованно влияют на функциональную активность и стимуляцию/ингибирование клеток. Накопление цитокинов в крови считается фактором, способствующим развитию СВР. Вклад цитокинов в патогенез СВР сложен и неоднозначен: они могут проявлять как синергические (наиболее вероятно в патологии) и антагонистические эффекты. Взаимодействие различных цитокинов и сложная синхронизация их действия в системном кровотоке способствуют развитию широкого спектра патологических изменений в случае СВР. Функциональные состояния клеток, органов и систем пациента до развития патологического процесса, индивидуальная способность продуцировать определенные цитокины вносят значительный вклад в развитие этих изменений [9–12].

Цитокины индуцируют миграцию иммунных клеток в очаг воспаления. В этом случае цитокины активируют сосудистый эндотелий. Активированные эндотелиальные клетки продуцируют большие количества теплового шока белков (HSP) и других воспалительных медиаторов. HSP представлены различными ингибиторными белками, образующимися в результате интраклеточной диссоциации

в патогенезе СВР сложна и неоднозначна — они могут проявлять синергический (что наиболее вероятно в условиях патологии) и антагонистический эффекты. Взаимодействие различных цитокинов и сложная синхронизация их поступления в СК способствуют развитию широкого спектра патологических изменений при СВР, важную роль в появлении которых имеет функциональное состояние клеток-мишеней, органов и систем пациента до развития патологического процесса, индивидуальные способности продуцировать те или иные цитокины [9–12].

Цитокины вызывают миграцию иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления. При этом цитокинами активируется эндотелий сосудов. Активированная эндотелиальная клетка, кроме цитокинов и прочих воспалительных медиаторов, в большом количестве продуцирует белки теплового шока (БТШ). БТШ представлены различными ингибиторными белками, образующимися в результате внутриклеточной диссоциации активированного эндотелиоцита. БТШ, подобно ЛПС, в свою очередь способны инициировать процесс продукции провоспалительных цитокинов [13].

Существуют исследования, демонстрирующие значимую роль в развитии СВР такого патофизиологического процесса, как ишемия, сопровождающей КШ, проводимого в условиях аппаратного искусственного кровообращения (ИК). В процессе проявления ишемии регистрируются повышенная транслокация ЛПС, увеличенная продукция цитокинов, лейкостаз, гиперактивация гранулоцитов, активация системы комплемента, повреждения эндотелия, что часто приводит к возникновению полиорганной дисфункции, развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, нередко заканчивающихся полиорганной недостаточностью. Одним из первых в борьбу с гипоксией включается механизм продукции эндотелинов. В ответ на гипоксию эндотелиальными клетками высвобождаются эндотелины (сосудосуживающие вещества), а наибольшим вазоконстрикторным эффектом обладает эндотелин-1. Он связывается со специфическими рецепторами, находящимися на поверхности клеток гладкой мускулатуры, вызывая вазоконстрикцию. Несмотря на то, что эндотелины быстро выводятся из СК, местная констрикция сохраняется из-за медленного распада эндотелинов на клеточном уровне [12].

Активирование провоспалительными цитокинами эндотелиальных клеток влечет за собой нарушение в свертывающей системе крови: из эндотелиальных клеток высвобождается тканевой тромбопластин (III фактор свертывания крови) и активируется внешний механизм формирования протромбиназы при участии VII плазменного фактора и ионов Ca^{+} . Под влиянием протромбиназы в присутствии фактора V происходит протеолитическое расщепление протромбина, благодаря чему

activated endotheliocytes. Like LPS, HSP can initiate the production of pro-inflammatory cytokines [13].

There are studies demonstrating a significant contribution of ischemia accompanying CABG conducted under CPB to the development of SIRS. During ischemia, increased translocation of LPS, production of cytokines, leukostasis, hyperactivation of granulocytes, activation of the complement system, endothelial damage can be registered that often leads to MODS and the development of disseminated intravascular coagulation. The mechanism of endothelin production is the first factor to fight the hypoxia. In response to hypoxia endothelins (vasoconstrictors) are expressed by endothelial cells, and the endothelin-1 has the most pronounced vasoconstrictor effect. It binds to specific receptors on the membrane of smooth muscle cells and initiates vasoconstriction. Despite the fact that the endothelins are promptly eliminated from the circulation, the local constriction retained due to the slow degradation of endothelin at the cellular level [12].

Activation of endothelial cells by pro-inflammatory cytokines leads to dysfunction in the blood coagulation system: endothelial cells express tissue thromboplastin (III coagulation factor); the external mechanism of prothrombinase generation (involving plasma factor VII and Ca^{+}) is activated. Prothrombinase in the presence of factor V induces proteolytic disintegration of prothrombin and its transformation into thrombin which has a coagulating activity. Thrombin participates in many reactions such as polymerization of fibrin, activation of thrombocytes, and generation of nitric oxide by endothelium. The excess of thrombin is removed by antithrombin III, but most of it is bound with specific endothelial receptor, thrombomodulin. Thrombomodulin determines the rate and direction of the hemostasis process. Thrombin binds with thrombomodulin forming antiplatelet and antithrombotic complex that prevents coagulation and inhibits fibrinolysis [14].

Under physiological conditions, the endothelial cells maintain the thromboresistance of vascular wall not only due to thrombomodulin, but also due to the formation of other natural anticoagulants. If the SIRS develops, activated endothelial cells lose thrombomodulin due to high concentration of thrombin in the blood. At that, there is a decreased expression of other important natural anticoagulants, which is accompanied by disseminated intravascular coagulation of blood, which leads to the hypercoagulation phase followed by hypocoagulation [14–15].

Therefore, the severity of the SIRS and complications caused by discoordination of stimulated inflammatory signals in response to the damaging agent depends on not pro-inflammatory mediators alone, but also on a chain of pathological events including changes in the inflammation, hemostasis, endothelial and neuroendocrine systems. The SIRS model is presented [16].

появляется фермент тромбин, обладающий свертывающей активностью. Тромбин участвует во многих реакциях, начиная с полимеризации фибрина и активации тромбоцитов до выделения эндотелием оксида азота. Избыток тромбина удаляется анти-тромбином III, однако его большая часть связывается со специальным эндотелиальным рецептором — тромбомодулином. Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза. Тромбин, присоединившись к тромбомодулину, приобретает новые качества, образуя антиагрегантный и анти-тромботический комплекс, препятствующий свертыванию и тормозящий фибринолиз [14].

В физиологических условиях эндотелиальные клетки поддерживают тромборезистентность сосудистой стенки не только благодаря тромбомодулину, но и за счет образования других естественных антикоагулянтов. В случае развития СВР активированные эндотелиальные клетки теряют тромбомодулин из-за повышенной концентрации тромбина в СК. При этом наблюдается снижение экспрессии и других важных естественных антикоагулянтов, что сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, что приводит к возникновению фазы гиперкоагуляции с последующей гипокоагуляцией потребления [14–15].

Таким образом, выраженность и интенсивность СВР и осложнения, обусловленные дискоординацией стимулированных воспалительных импульсов в ответ на повреждающий агент, зависят не только от провоспалительных медиаторов, но обеспечивается цепью патологических событий, включающих изменения функционирования системы воспаления, гемостаза, эндотелиальной и нейроэндокринной систем.

Схема формирования СВР представлена по ссылке [16].

Крайней степенью выраженности осложненного СВР является полиорганная недостаточность, развивающаяся в 1–2% случаев всех кардиохирургических вмешательств с летальностью, достигающей 78%. Почки и легкие являются главными мишенями для постоперативной СВР. Нарушение функционирования данных органов проявляется после практически любых кардиологических операций, а почечная и легочная недостаточность являются причиной большинства послеоперативных летальных исходов [5] и ассоциируются с неблагоприятным кардиоренальным прогнозом после операции КШ [17].

Ассоциации системного воспаления с полиморфизмом генов цитокинов у пациентов с ССЗ. Ключевыми биологическими маркерами с доказанной клинической прогностической значимостью для развития СВР признаны цитокины (IL6, IL8, IL10, TNF- α) и острофазный С-реактивный белок (СРБ) [18,19]. Таким образом, наиболее перспективными предикторами повышенного индивидуального риска развития СВР является полимор-

Multiple organ failure, which develops in 1–2% of all cases of cardiac surgery with mortality rates reaching 78%, is an extremely severe manifestation of SIRS. The kidneys and lungs are the main targets of the post-operative SIRS. Disorders in these organs develop after almost all cardiac surgeries; and renal and pulmonary failure are the most common causes of post-operative lethal outcomes [5] and are associated with a negative cardio-renal prognosis after CABG [16, 17].

Associations of cytokine gene polymorphisms with SIRS in CVD patients. Such cytokines as IL6, IL8, IL10, TNF-alpha and acute-phase C-reactive protein (CRP) represent the key biomarkers of the SIRS with a confirmed prognostic significance for SIRS development [18, 19]. Therefore, polymorphic variants in the genes controlling activity of cytokines are the most promising genome predictors of the increased individual risk of SIRS development. Their study may help in prediction of the risk of the disorder or its severity, as well as in selection of a specific treatment of a certain patient [19].

It is necessary to differentiate between the infectious SIRS from the noninfectious one, which develops as a response to an injury, including that during cardiac surgery. Plenty of data on the effect of polymorphic variants of the genetic polymorphism on the development and severity of septic events [20–30] was accumulated; however, studies investigating genomic predictors of the noninfectious SIRS (including results of CABG results with CPB in CVD patients) are limited and contradictory.

Available studies are mainly based in the clinical data parameters. Pathogenetic studies intended to confirm the contribution of the genetic variability of genes controlling the main levels of pathogenesis in the risk of quick SIRS progression after CABG with CPB are few. H. Tomasdottir et al. [31] studied the relationship between cardiovascular risks with altered pro-inflammatory mediator levels (interleukins and cytokines) and the variability in the intron region of the TNF- β +252G>A gene (biallelic loci TNFB1B2). In this research 95 donors undergoing routine cardiac surgery were investigated. It demonstrated that patients homozygous for the TNFB2 allele displayed larger peak concentrations of TNF-alpha (11.3 ± 1.3 versus 7.8 ± 0.7 pg/ml; $P=0.013$) and IL6 (153 ± 27 versus 87 ± 7 pg/ml; $P=0.010$) when compared with patients homozygous or heterozygous for TNFB1. At the same time, the TNFB2 homozygotes had a higher incidence of left ventricular dysfunction (31% versus 9%; $P=0.029$; OR=3.84 [95% CI, 1.40–24.3]), postoperative pulmonary dysfunction (24% versus 6%; $P=0.016$; OR=5.21 [95% CI, 1.49–18.3]), and a lower pulmonary oxygenation index (29 ± 1.9 versus 36.1 ± 1.8 ; $P=0.013$). Therefore, patients homozygous for the TNFB2 allele may develop a severe SIRS with an increased risk of cardiopulmonary complications after cardiac surgery.

Similar results were obtained by British researchers investigating 96 patients who underwent

физм генов, контролирующих активность цитокинов. Их изучение может помочь прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения, и подбирать специфическую терапию для конкретного пациента [19].

Следует дифференцировать СВР инфекционного генеза, от неинфекционной СВР, развивающейся в ответ на травму, в том числе, и при проведении кардиохирургических манипуляций. Накоплено достаточно данных о влиянии генетического полиморфизма на развитие и тяжесть септических явлений [20–30], в то время как исследования, описывающие геномные предикторы развития СВР неинфекционной природы (как результат КШ, проводимого в условиях ИК у пациентов с ССЗ), весьма ограничены и противоречивы.

Имеющиеся исследования, в основном, опираются на показатели клинических данных. Патогенетических исследований, направленных на подтверждение роли генетической вариабельности генов, контролирующих основные звенья патогенеза, в рисках высоких темпов прогрессирования СВР после операции КШ в условиях ИК крайне мало. Например, Н. Tomasdottir et al. (2003) [31] оценили взаимосвязь рисков развития сердечно-легочных осложнений с изменением концентрации медиаторов воспаления (цитокины и интерлейкины) и вариабельностью в интроне гена TNF- β +252G>A (биаллельный локус TNFB1B2). В исследование включено 95 доноров, перенесших рутинную операцию на сердце. Установлено, что у пациентов, гомозиготных по аллелю TNFB2, пиковые концентрации TNF- α и IL6 статистически значимо выше (11,3 \pm 1,3 против 7,8 \pm 0,7 пг/мл, $p=0,013$ и 153 \pm 27 против 87 \pm 7 пг/мл; $p=0,010$) по сравнению с пациентами, гомозиготным или гетерозиготным по TNFB1. В тоже время, гомозиготы TNFB2 имеют более высокую частоту дисфункции левого желудочка (31% против 9%, $p=0,029$; ОШ=3,84; 95%ДИ 1,40–24,3), послеоперационной легочной дисфункции (24% против 6%; $p=0,016$; ОШ=5,21; 95%ДИ 1,49–18,3), и низкий индекс оксигенации (29 \pm 1,9 по сравнению с 36,1 \pm 1,8; $p=0,013$). Таким образом, после проведения кардиохирургических вмешательств, у носителей гомозиготного генотипа TNFB2 может развиваться выраженная СВР с повышенным риском формирования осложнений со стороны сердца и легких.

Сходные результаты показаны в работе британских исследователей, изучивших 96 пациентов, подвергнутых коронарной реваскуляризации. Пациенты, гомозиготные по аллелю А гена TNF- α G-308A, характеризовались статистически значимым превышением циркулирующего TNF- α ($p=0,009$), что в свою очередь, стимулирует более выраженную СВР и повышает риск неблагоприятного исхода после проведения кардиохирургических операций [32]. В тоже время, в одном из исследований русской популяции было установлено протективное влияние

coronary revascularization. Patients homozygous for the A allele (the TNF- α G-308A gene) had higher circulating levels of TNF-alpha ($P=0.009$), which in turn caused a severe SIRS and increased the risk of adverse outcomes [32]. At the same time, a similar study performed in a Russian population found that the A allele (TNF-alpha G-308A gene) had a protective effect (OR=0.33 [95% CI, 0.15–0.75], $P<0.05$) and the G allele was associated with a higher risk of postoperative complications after CABG in the elderly (>60 years) patients (OR=6.20 [95% CI, 1.07–35.69], $P<0.05$) [33]. A.V. Efremov et al. showed that the G allele (TNF- α G-308A gene) and the C allele (IL1 β C+3953T gene) were individual risk factors contributing to the severity of chronic heart failure [34]. These results demonstrate the contradictory role of the TNF- α gene in the formation of individual susceptibility to SIRS development and postoperative complications which may be related to genetic characteristics of the studied populations.

M. Gaudino et al. (2003) [35] studied 111 patients after CABG and evaluated postoperative circulation IL6 levels and the development of postoperative renal and pulmonary complications in patients with the IL6 gene -174GC polymorphism (rs1800795). The carriers of the homozygous genotype for allele G had increased the levels of IL-6 in serum ($P<0.0001$) and postoperative impairment of renal and pulmonary function (the mean respiratory index in 6 and 12 hours was 2.9 \pm 0.8 and 2.8 \pm 0.3 versus 2.1 \pm 0.5 and 1.3 \pm 0.1, respectively ($P<0.0001$), the mean duration of the mechanical ventilation was 22.5 \pm 2.1 versus 12.7 \pm 6.7 hours ($P<0.01$)) [35]. In contrast, E. Wypasek et al. found a decrease of circulating CRP and IL6 in the carriers of -174G allele of the IL6 gene in patients after CABG [36].

The risk of complications after CABG with CPB has been studied in 126 patients from France. A large panel of genes has been studied: LTA (252A>G), TNF (-308G>A), IL6 (-597G>A, -572G>C, -174G>C), IL10 (-592C>A, 117C>T) и APOE (Cys112Arg, Arg158Cys). It demonstrated that single nucleotide replacements in genes of IL6 cytokines -572G>C и IL10 -592C>A may be used as markers of reduced resistance to the development of the postoperative SIRS. The dominant model G/C+C/C of the IL6 -572G>C gene and the dominant genotype C/C in the IL10 -592C>A gene is associated with clinical endpoints ($P=0.032$ and $P=0.009$, respectively), as well as with increased serum level of IL10 within 24 hours after surgery ($P=0.017$) [37].

In another study, peak concentration of IL6 within 6 hours after CABG were significantly higher ($P=0.03$) in carriers of the -572C allele as compared to the -572G allele (355 \pm 67 vs. 216 \pm 13 pg/mL) as well as in carriers of the -174G/C genotype as compared to carriers of the -174G/G genotype (287 \pm 31 and 227 \pm 15 pg/ml, $P=0.04$) of the IL6 gene [38].

Therefore, interleukins and the tumor necrosis factor are the most studied factors in relation to the

носительства аллеля А гена TNF- α (rs1800629) (ОШ=0,33; 95%ДИ 0,15–0,75; $p<0,05$) и увеличение риска возникновения послеоперационных осложнений после КШ у пожилых (старше 60 лет) пациентов при носительстве аллеля G (ОШ=6,2; 95%ДИ 1,07–35,69; $p<0,05$) [33]. В работе А. В. Ефремова и соавт. установлено, что аллель G полиморфного локуса G-308A гена TNF- α и аллель С полиморфного локуса С+3953Т гена IL1 β являются факторами индивидуального повышенного риска развития и тяжести течения хронической сердечной недостаточности [34]. Данные результаты свидетельствуют о противоречивой роли гена TNF- α в формировании индивидуальной предрасположенности к развитию СВР и послеоперационных осложнений, и, вероятно, могут быть связаны с генетическими особенностями изученных популяций.

В работе М. Gaudino et al. (2003) [35] была проведена оценка содержания циркулирующего IL6, а также наличие и тяжесть дисфункций легкого и почек у носителей различных полиморфных вариантов гена IL6 -174G>C (rs1800795) у 111 пациентов, перенесших КШ. Носительство гомозиготного генотипа по аллелю G оказалось ассоциировано с повышением концентрации циркулирующего IL6 ($p<0,0001$) и постоперативным ухудшением функций почек и легких (средний респираторный индекс на 6 и 12 часах составил $2,9\pm 0,8$ и $2,8\pm 0,3$ против $2,1\pm 0,5$ и $1,3\pm 0,1$, $p<0,0001$; средняя продолжительность механической вентиляции легких составила $22,5\pm 2,1$ против $12,7\pm 6,7$ часов, $p<0,01$). Напротив, в работе Е. Wyrasek et al. было установлено снижение концентрации циркулирующего IL6 и CRP у носителей аллеля -174G гена IL6 у пациентов после проведения КШ [36].

Риск развития осложнений после проведения КШ в условиях ИК изучался у 126 пациентов из Франции. Была изучена значительная панель генов – LTA (252A>G), TNF (-308G>A), IL6 (-597G>A, -572G>C, -174G>C), IL10 (-592C>A, 117C>T) и APOE (Cys112Arg, Arg158Cys). Показано, что однонуклеотидные замены в генах цитокинов IL6 -572G>C и IL10 -592C>A могут служить маркерами сниженной резистентности пациентов к развитию постоперативного СВР. Доминантная модель G/C+C/C гена IL6 -572G>C и доминантный генотип C/C гена IL10 -592C>A ассоциированы с клиническими конечными точками ($p=0,032$ и $p=0,009$ соответственно), а также с повышенными уровнем циркулирующего IL10 в плазме в течение 24 часов после операции ($p=0,017$) [37].

В другом исследовании пиковые концентрации IL6 в течение 6 часов после проведения КШ были статистически значимо превышены ($p=0,03$) у носителей аллеля -572C по сравнению с носителями аллеля -572G (355 ± 67 против 216 ± 13 пг/мл), а также у носителей генотипов -174C/C в сравнении с генотипом -174G/G (287 ± 31 и 227 ± 15 пг/мл, $p=0,04$) гена IL6 [38].

formation of individual susceptibility to the development of SIRS after cardiac surgeries. In addition, there is evidence of the contribution of macrophages migration inhibitory factor (MIF) to the development of systemic inflammation. MIF induces inhibition of migration of phagocytic cells and is involved in their mobilization in the focus of inflammation. Along with TNF- α and IL1 it participates in the endotoxic shock reaction cascade and possibly controls the level of TNF- α . The effect of the MIF gene -173G>C polymorphism on plasma concentration of MIF in 45 patients undergoing revascularization intervention in CPB and in 34 on-pump patients was studied. In patients with CPB, the increased concentration of circulating MIF in the carriers of heterozygotes of the studied gene was detected, while in the second group of patients no significant difference in this index was observed [39].

Contribution of gene polymorphism to cell adhesion, hemostasis and vascular reactivity to the SIRS in CVD patients. It is known that inflammation and oxidative cascades caused by ischemia and reperfusion primarily affect the endothelium [12]. Activation of the endothelium and leukocytes during reperfusion produces pro-coagulant and pro-inflammatory effects, which ultimately result in endothelial dysfunction and disability to regulate local circulation. The greatest effect of the endothelial injury after ischemia/reperfusion occurs at the microcirculatory level. As a result of the activation, endothelial cells express certain surface molecules, including selectins (P- and E-selectins), which contribute to their interactions with blood neutrophils [16].

J.P. Mathew et al. [40] examined the contribution of biologic pathways gene polymorphisms regulating inflammation, adhesive cell interaction, hemostasis and vascular reactivity to complications after CABG with CPB. A prospective study examined 443 patients who underwent CABG with CPB. The genetic panel consisted of 37 nucleotide polymorphisms. It was found that minor alleles of the CRP gene 1059G/C и SELP 1087G/A were associated with an improvement of the cognitive deficit in European Americans (OR=0.37, 95% CI 0.16–0.78; $P=0.013$ and OR=0.51, 95% CI 0.30–0.85; $P=0.011$, respectively). CRP levels of and the degree of platelet activation were also significantly lower in patients carrying even one minor allele of CRP genes 1059G/C and SELP 1087G/A.

The association between various polymorphic variants in the endothelin-1 (END1) gene and CVD was demonstrated thus permitting to use it as a prognostic marker. A. Mansur et al. (2015) [41] tried to explain the importance of the relevance of the EDN1 polymorphisms for long-term survival in patients undergoing cardiac surgery with CPB. They performed a prospective study of 455 Caucasian patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and followed up for 5 years. The obtained genotypes

Таким образом, интерлейкины и фактор некроза опухолей являются наиболее изученными в контексте формирования индивидуальной предрасположенности к развитию СВР при кардиохирургических вмешательствах. Помимо этого, существуют данные о роли фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), в развитии системного воспаления. MIF вызывает торможение миграции фагоцитирующих клеток, участвует в их мобилизации в очаг воспаления. Наряду с TNF- α и IL1 он участвует в каскаде реакций эндотоксического шока, возможно, контролируя уровень TNF- α . Было проведено исследование влияния полиморфизма гена MIF в вариабельном сайте -173G>C на содержание данного цитокина в плазме крови у 45 пациентов, подвергнутых реваскуляризации в условиях ИК, и у 34 — на работающем сердце. В группе пациентов с ИК было обнаружено повышение концентрации циркулирующего MIF у носителей гетерозигот по изученному гену, в то время как во второй группе пациентов значимых различий по данному показателю отмечено не было [39]

Роль полиморфизма генов клеточной адгезии, гемостаза и сосудистой реактивности в развитии СВР у пациентов с ССЗ. Известно, что воспалительный и окислительный каскады, вызванные ишемией и реперфузией, прежде всего, затрагивают эндотелий [12]. Активация эндотелия и лейкоцитов в процессе реперфузии оказывает прокоагулянтный и провоспалительный эффект, который в конечном итоге приводит к дисфункции эндотелия и неспособности регулирования местного кровотока. Наибольший эффект травмы эндотелия после ишемии/реперфузии, происходит на микроциркуляторном уровне. В результате активации эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности молекулы, способствующие их взаимодействию с нейтрофилами крови, в том числе и селектины (P- и E-селектины) [16].

Роль полиморфизма генов биологических путей, регулирующих воспаление, адгезионное взаимодействие клеток, гемостаз и сосудистую реактивность в связи с осложнениями, возникающими после КШ в условиях ИК, изучалась J.P.Mathew et al. [40]. В проспективном исследовании обследовано 443 пациентов, перенесших КШ с ИК. Генетическая панель состояла из 37 однонуклеотидных полиморфизмов. Обнаружено, что минорные аллели генов CRP 1059G/C и SELP 1087G/A связаны со снижением когнитивного дефицита (ОШ=0,37; 95%ДИ 0,16–0,78; $p=0,013$ и ОШ=0,51; 95%ДИ 0,30–0,85; $p=0,011$ соответственно). Концентрации CRP и степень активации тромбоцитов были также значительно ниже у пациентов, имевших даже одну минорную аллель генов CRP 1059G/C и SELP 1087G/A.

Подтверждена связь полиморфных вариантов гена эндотелина-1 (EDN1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что позволяет использовать его

and inferred haplotypes were analyzed for their associations with the five-year mortality rate (primary endpoint). The EDN1 gene T-1370G and K198N (rs5370) major alleles were registered in the study group in 83% and 77% of cases, respectively. The cardiovascular risk factors were equally distributed in patients with different genotype variants. The five-year mortality rate did not differ between different EDN1 T-1370G and K198N genotypes and haplotypes. A haplotype analysis revealed that carriers of the GT haplotype of EDN1 T-1370G G/K198N T had a higher risk of cardiovascular mortality than non-carriers ($P=0.0008$); however, this difference did not reach significance after adjusting for multiple testing. The authors concluded that the EDN1 polymorphism cannot be used as a prognostic marker for long-term survival in patients undergoing cardiac surgery with CPB [41].

J. Hinz et al. (2013) [42] analyzed the influence of the eNOS 894G/T gene variable site polymorphism on early clinical outcome in patients who underwent cardiac surgery with CPB. 500 Caucasian patients were enrolled in the study. The authors demonstrated that there was no significant difference between groups with different surgery outcomes (immediate and delayed complications) in EuroSCORE, SAPS II and APACHE II scoring; the cardiovascular risk factors were distributed equally among carriers of different genotypes of the eNOS 894G/T site. The early postoperative course was relatively the same in different genotype carriers; however, the ICU stay was significantly longer in the GT genotype carriers ($P=0.001$). The five-year follow-up demonstrated no significant differences in the mortality rates between the groups. Based on the obtained results the authors concluded that this polymorphism can not be used as a marker to identify high risk groups in heterogeneous patient population undergoing a cardiac surgery with CPB [42]. A summary of all genes described in this review is presented in Table.

Concluding the results of the literature search, we found that there was a very limited number of articles describing non-infectious SIRS in patients undergoing a cardiovascular surgery, including CABG, who are carriers of different alleles in genes involved in the inflammatory response [31–40]. At the same time, the problem of the contribution of gene polymorphisms in the SIRS development has been studied well in patients with various stages of sepsis [20–30] and in patients with severe trauma [21, 25, 26, 29, 30]. Studies carried out in CVD patients were mostly focused on genes encoding a variety of cytokines, of which TNF- α and IL6 were the most studied ones, but the data obtained by different researchers are contradictory. For example, one study demonstrated the effects of a «risk» genotype AA of the TNF- α gene (rs1800629) [32], whereas in other studies [33, 34], on the contrary, the protective influence of this genotype was reported. Similar results were demonstrated for the -174G>C (rs1800795) locus of the IL-6 gene: one study found a

Ассоциации между полиморфизмом ряда генов и СВР неинфекционного генеза у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.**Association between gene polymorphisms and non-infectious SIRS patients undergoing cardiovascular surgeries.**

Gene	Loci	Sample size (population)	«Risk» genotype	Reference
<i>TNF-α</i>	G-308A (rs1800629)	96 (UK)	AA	Bittar et al. 2006 [32]
<i>TNF-α</i>	G-308A (rs1800629)	81 (Russia)	GG, GA	Ponassenko et al. 2013 [33]
<i>TNF-α</i>	G-308A (rs1800629)	226 (Russia)	GG	Efremov et al. 2011 [34]
<i>TNF-β</i>	+252G>A (rs909253)	95 (Sweden)	TNFB2B2	Tomasdottir et al. 2003 [31]
<i>IL1β</i>	C+3953T (rs1143634)	226 (Russia)	CC	Efremov et al. 2011 [34]
<i>IL6</i>	-174G>C (rs1800795)	111 (Italy)	GG	Gaudino et al. 2003 [35]
<i>IL6</i>	-174G>C (rs1800795)	179 (Poland)	GC+CC	Wypasek et al. 2010 [36]
<i>IL6</i>	-174G>C (rs1800795)	168 (UK)	CC	Brull et al. 2001 [38]
<i>IL6</i>	-572G>C (rs1800796)	126 (France)	GC+CC	Jouan et al. 2012 [36]
<i>IL6</i>	-572G>C (rs1800796)	168 (UK)	GC+CC	Brull et al. 2001 [38]
<i>IL10</i>	-592C>A (rs180087)	126 (France)	CC	Jouan et al. 2012 [37]
<i>MIF</i>	-173G>C (rs755622)	79 (Germany)	GC	Lehmann et al. 2006 [39]
<i>CRP</i>	1059G>C (rs1800947)	443 (USA)	GG	Mathew et al. 2007 [40]

Примечание. Gene – ген; Loci – локус; Sample size (population) – объем выборки (популяции); «Risk» genotype – рисковый генотип; Reference – ссылка.

в качестве прогностического маркера. В исследовании A. Mansur et al. (2015) [41] предпринята попытка обосновать значимость полиморфизма EDN1 для долгосрочного прогноза выживания у пациентов, перенесших на кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК. Исследование являлось проспективным, и срок наблюдения за 455 пациентов европеоидной расы, перенесших операции на сердце с ИК, составил 5 лет. Были проанализированы ассоциации генотипов и возможных гаплотипов с уровнем смертности за 5 лет (первичная конечная точка). Мажорные аллели EDN1 T-1370G и K198N (rs5370) встречались в группе обследования в 83% и 77% случаев, соответственно. Установлено, что факторы сердечно-сосудистого риска равномерно распределены у лиц с различными вариантами генотипов. Уровень смертности за 5 лет не отличался между разными сочетаниями генотипов и гаплотипов EDN1 T-1370G и K198N. Анализ гаплотипов показал, что носители GT гаплотипа EDN1 T-1370G/ K198N имели более высокий риск сердечно-сосудистой смерти, чем неносители ($p=0,0008$); однако, эта разница не достигла значения после корректировки на множественность сравнения. Авторы заключили, что полиморфизм гена EDN1 не может использоваться как прогностический маркер при составлении долгосрочных прогнозов выживания у пациентов, перенесших кардиохирургические операции в условиях ИК.

В работе J. Hinz et al. (2013) [42] проанализировано влияние полиморфизма варибельного сайта eNOS 894 G/T на клинические исходы у пациентов, перенесших операции на сердце в условиях ИК. В исследование было включено 500 европеоидов. Авторы продемонстрировали, что между группами с разными исходами оперативного вмешательства (осложнения на госпитальном и отдаленном этапах наблюдения) нет существенных различий по значениям шкал EuroSCORE, SAPS II и

«risk» effect of the G/G genotype [35], and some others found a protective one [36, 38]. Studies of another allelic variant of the IL6 gene (rs1800796) performed in patients with CVD in France [37] and the UK [38] showed similar results about the connection of C allele and increased risk of SIRS.

In addition to these well-studied genes, there are also some works describing genes *TNF-β* [31], *IL1β* [36], *IL10* [37], *MIF* [39] and *CRP* [40] as predictors of SIRS development and complications after cardiac surgery. The authors of these studies point to the fact that there are common ways of genetic polymorphism influence on the postoperative period after cardiac surgeries with CPB.

Conclusion

Therefore, the study of polymorphism of genes encoding proteins involved in systemic inflammation after revascularization intervention is promising for identification of risk groups in CVD patients and the development of preventive strategy that can help reduce the severity of SIRS in patients undergoing cardiac surgeries. Detection of genomic predictors of SIRS is highly urgent for applied cardiology and cardiac surgery (for improving positive outcomes after CABG), as well as for basic science (obtaining of new knowledge about the contribution of gene polymorphisms involved in regulation of homeostasis to non-infectious SIRS).

Acknowledgments. We are particularly indebted to the Anton G. Kutikhin, MD, (Laboratory of Genome Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia) and Arseniy G. Yuzhalin (Oxford Institute for Radiation Oncology, Oxford, UK) for their valuable comments and assistance in preparing this review.

APACHE II, сердечно-сосудистые факторы риска равномерно распределены между носителями раз-

личных генотипов сайта eNOS 894 G/T. Характеристики раннего послеоперационного периода довольно равномерны у носителей различных генотипов, однако средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии значимо больше у носителей генотипа GT ($p=0,001$). При этом при наблюдении пациентов в течение 5 лет значимых различий в уровне смертности между носителями различных генотипов отмечено не было. На основании полученных данных авторы сделали вывод о невозможности использования данного генетического маркера в качестве предикативного для идентификации группы высокого риска в гетерогенной популяции индивидумов, перенесших операции на сердце в условиях ИК [42]. Краткая информация по всем описанным в данном обзоре генам представлена в таблице.

Подводя итоги литературного поиска, установили, что работ, которые бы описывали СВР неинфекционной природы у пациентов, перенесших кардиохирургические операции, в том числе и КШ, и являющихся носителями различных аллельных вариантов генов, так или иначе задействованных в воспалительном ответе, немного [31–40]. Вместе с тем, проблема вклада полиморфизма генов в развитие СВР достаточно хорошо изучена на примере пациентов с различными стадиями септического процесса [20–30], а также у пациентов с тяжелыми травмами [21, 25, 26, 29, 30]. Исследования, проведенные на выборках больных ССЗ, в основном посвящены генам, кодирующим различные цитокины, среди которых наибольшей изученностью характеризуются TNF- α и IL6, причем данные, полученные разными исследователями, достаточно противоречивы. Так, в одном исследовании показаны рискованные эффекты генотипа AA гена TNF- α (rs1800629) [32], тогда как в ряде других работ [33, 34], наоборот, сообщается о протективных свойствах данного генотипа. Аналогичные результаты также показаны для локуса -174 G>C (rs1800795) гена IL6 — в одном исследовании был обнаружен рискованный эффект генотипа G/G [35], а в ряде других — протективный [36, 38]. Исследования другого аллельного варианта гена IL6

(rs1800796), выполненные у пациентов с ССЗ из Франции [37] и Великобритании [38], показали сходные результаты о связи носительства аллеля С и повышения риска развития СВР.

Помимо вышеперечисленных генов, характеризующихся наибольшей изученностью, встречаются также единичные работы, посвященные использованию в качестве предикторов развития СВР и осложнений после кардиохирургических операций таких генов, как TNF- β [31], IL1 β [36], IL10 [37], MIF [39] и CRP [40]. Авторы всех перечисленных исследований указывают на то, что существуют общие закономерности влияния генетических вариаций различных функциональных систем белков на течение послеоперационного периода после проведения кардиохирургических вмешательств в условиях ИК.

Заключение

Таким образом, изучение полиморфизма генов, кодирующих белки, участвующие в системном воспалении после проведения кардиохирургических вмешательств, в том числе и реваскуляризирующих процедур, довольно перспективно для идентификации групп риска и разработки системы профилактических мер, что может помочь снизить риски развития и тяжести течения СВР у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. Определение геномных предикторов СВР является чрезвычайно актуальным как для прикладной кардиологии и кардиохирургии (в контексте повышения благоприятных исходов после КШ), так и для фундаментальной науки (получение новых знаний о роли полиморфизма генов взаимосвязанных систем регулирования гомеостаза в системном воспалении неинфекционного генеза).

Благодарности. Авторы выражают благодарность с.н.с. лаборатории геномной медицины, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово, Россия) Кутихину А. Г. и сотруднику Оксфордскому институту радиационной онкологии (г. Оксфорд, Великобритания) Южалину А. Е. за ценные комментарии и помощь в написании данного обзора.

Литература

1. *GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators*. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117-171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. PMID: 25530442
2. www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls
3. *Pennington D.G.* The impact of new technology on cardiothoracic surgical practice. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (1): 10-18. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.031. PMID: 16368328
4. *Черных М.А., Невейцева О.А., Таланова В.Ф.* Операция аортокоронарного шунтирования — этап подготовки студентов ко всероссийской олимпиаде по хирургии. *Вестн. СМУС Челябинской обл.* 2016; 1 (12): 48-51.
5. *Барбараш Л.С., Григорьев Е.В.* Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. Кемерово: Кузбассвузиздат; 2013: 149.
6. *Радишвилко А.С.* Профилактика осложнений после операций с искусственным кровообращением (дайджест публикаций). *Комплексные*

References

1. *GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators*. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117-171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. PMID: 25530442
2. www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls
3. *Pennington D.G.* The impact of new technology on cardiothoracic surgical practice. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (1): 10-18. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.031. PMID: 16368328
4. *Chernykh M.A., Neveitseva O.A., Talanova V.F.* Coronary Artery Bypass Surgery (CABS) — stage training students to all-russian olympiad on surgery. *Vestnik SMUS Chelyabinskoi Oblasti*. 2016; 1 (12): 48-51. [In Russ.]
5. *Barbarash L.S., Grigoryev E.V.* Systemic inflammatory response in cardiac surgery. Кемерово: Kuzbassvuzizdat; 2013: 149. [In Russ.]
6. *Radiwilkko A.S.* Prevention of complications after surgery with cardiopulmonary bypass. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistyykh Zabole-*

- проблемы серд.-сосуд. заболеваний. 2016; 5 (3): 117-123. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-117-123
7. Dos Santos E.R., Lopes C.T., Maria V.L., de Barros A.L. Risk factors for decreased cardiac output after coronary artery bypass grafting: a prospective cohort study. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2016; pii: 1474515116681373. DOI: 10.1177/1474515116681373. PMID: 27888199
 8. Tabei T., Ito H., Usui K., Kuroda S., Kawahara T., Terao H., Fujikawa A., Makiyama K., Yao M., Matsuzaki J. Risk factors of systemic inflammation response syndrome after endoscopic combined intrarenal surgery in the modified Valdivia position. *Int. J. Urol.* 2016; 23 (8): 687-692. DOI: 10.1111/iju.13124. PMID: 27184104
 9. Belhaj A. Actual knowledge of systemic inflammation reaction during cardiopulmonary bypass. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2012; 7 (3): 165-169. DOI: 10.2174/157489012803832784. PMID: 23016709
 10. Афанасьева А.Н., Одинцова И.Н., Удут В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия. *Анестезиология и реаниматология.* 2007; 4: 67-71. PMID: 17929493
 11. Ашиткова Н.В., Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Солдатова И.Г., Беляева И.Д., Эверстова Т.Н., Кыштымов М.В., Давыдова Н.В., Продеус А.П., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина 2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций. *Педиатрия.* 2009; 87 (3): 80-85.
 12. Wheeler D.S., Wong H.R., Shanley T.P. Science and practice of pediatric critical care medicine. London: Springer; 2009: 195.
 13. Кириус Н.И., Артамонов Р.Г., Смирнов И.Е. Оксид азота и хронические болезни пищеварительного тракта у детей. *Педиатрия.* 2007; 86 (5): 113-116.
 14. Adams A.J. Targeting the endothelium. *Signa Vitae.* 2010; 5: 17-23. DOI: 10.22514/SV51.092010.4
 15. Hennes O., Bein B. Severe systemic inflammation response syndrome after minimal invasive extracorporeal circulation. *Anaesthesia.* 2008; 63 (6): 674-675. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05550.x. PMID: 18477287
 16. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. СПб.: Питер; 2003: 853.
 17. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Прогностическое значение дисфункции почек в ближайшем и отдаленном периоде после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология.* 2015; 55 (11): 73-78. DOI: 10.18565/cardio.2015.11.73-78. PMID: 27125109
 18. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс. *Цитокины и воспаление.* 2008; 7 (4): 3-10.
 19. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6 (2): 103-108. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108
 20. Ризванова Ф.Ф., Пиквуза О.И., Файзуллина Р.А., Гаифуллина Р.Ф., Ризванов А.А., Кравцова О.А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина.* 2010; 45: 41-43.
 21. Agbeko R.S., Fidler K.J., Allen M.L., Wilson P., Klein N.J., Peters M.J. Genetic variability in complement activation modulates the systemic inflammatory response syndrome in children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010; 11 (5): 561-567. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181d900ba. PMID: 20351616
 22. Bosques-Padilla F.J., Vázquez-Elizondo G., González-Santiago O., Del Follo-Martínez L., González O.P., González-González J.A., Maldonado-Garza H.J., Garza-González E. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis and risk of persistent systemic inflammatory response syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2015; 349 (3): 206-211. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000392. PMID: 25545390
 23. Bronkhorst M.W., Lomax M.A., Vossen R.H., Bakker J., Patka P., van Lieshout E.M. Risk of infection and sepsis in severely injured patients related to single nucleotide polymorphisms in the lectin pathway. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (13): 1818-1826. DOI: 10.1002/bjs.9319. PMID: 24227370
 24. Bronkhorst M.W., Boyé N.D., Lomax M.A., Vossen R.H., Bakker J., Patka P., Van Lieshout E.M. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor pathway increase susceptibility to infections in severely injured trauma patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74 (3): 862-870. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827e1534. PMID: 23425749
 25. Kornblit B., Munthe-Fog L., Madsen H.O., Strøm J., Vindeløv L., Garred P. Association of HMGB1 polymorphisms with outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R83. DOI: 10.1186/cc6935. PMID: 18577209
 26. Kothari N., Bogra J., Abbas H., Kohli M., Malik A., Kothari D., Srivastava S., Singh P.K. Tumor necrosis factor genopolymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock. *Cytokine.* 2013; 61 (2): 676-681. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.11.016. PMID: 23317877
 27. Michalek J., Svetlikova P., Fedora M., Klimovic M., Klapacova L., Bartosova D., Elbl L., Hrstkova H., Hubacek J.A. Bactericidal permeability increasing protein gene variants in children with sepsis. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (12): 2158-2164. DOI: 10.1007/s00134-007-0860-3. PMID: 17898994
 28. Michalek J., Svetlikova P., Fedora M., Klimovic M., Klapacova L., Bartosova D., Hrstkova H., Hubacek J.A. Interleukin-6 gene variants and the risk of sepsis development in children. *Hum. Immunol.* 2007; 68 (9): 756-760. DOI: 10.1016/j.humimm.2007.06.003. PMID: 17869650
 29. vanii. 2016; 5 (3): 117-123. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-117-123. [In Russ.]
 7. Dos Santos E.R., Lopes C.T., Maria V.L., de Barros A.L. Risk factors for decreased cardiac output after coronary artery bypass grafting: a prospective cohort study. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2016; pii: 1474515116681373. DOI: 10.1177/1474515116681373. PMID: 27888199
 8. Tabei T., Ito H., Usui K., Kuroda S., Kawahara T., Terao H., Fujikawa A., Makiyama K., Yao M., Matsuzaki J. Risk factors of systemic inflammation response syndrome after endoscopic combined intrarenal surgery in the modified Valdivia position. *Int. J. Urol.* 2016; 23 (8): 687-692. DOI: 10.1111/iju.13124. PMID: 27184104
 9. Belhaj A. Actual knowledge of systemic inflammation reaction during cardiopulmonary bypass. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2012; 7 (3): 165-169. DOI: 10.2174/157489012803832784. PMID: 23016709
 10. Афанасьева А.Н., Одинцова И.Н., Удут В.В. Endogenous intoxication and systemic inflammatory response syndromes: similarity and differences. *Anesthesiology i Reanimatologiya.* 2007; 4: 67-71. PMID: 17929493. [In Russ.]
 11. Ashitkova N.V., Volodin N.N., Degtyareva M.V., Soldatova I.G., Belyaeva I.D., Everstova T.N., Kyshtymov M.V., Davydova N.V., Prodeus A.P., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Efficacy of recombinant human interleukin 2 in the treatment of neonatal sepsis and severe neonatal infections. *Pediatrya.* 2009; 87 (3): 80-85. [In Russ.]
 12. Wheeler D.S., Wong H.R., Shanley T.P. Science and practice of pediatric critical care medicine. London: Springer; 2009: 195.
 13. Kirnus N.I., Artamonov R.G., Smirnov I.E. Nitrogen oxide and chronic pathology of alimentary tract in children. *Pediatrya.* 2007; 86 (5): 113-116. [In Russ.]
 14. Adams A.J. Targeting the endothelium. *Signa Vitae.* 2010; 5: 17-23. DOI: 10.22514/SV51.092010.4
 15. Hennes O., Bein B. Severe systemic inflammation response syndrome after minimal invasive extracorporeal circulation. *Anaesthesia.* 2008; 63 (6): 674-675. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05550.x. PMID: 18477287
 16. Eryukhin I.A., Gelfand B.R., Shlyapnikov S.A. Surgical infections. Sankt-Peterburg: Piter; 2003: 853. [In Russ.]
 17. Iskenderov B.G., Sisina O.N. Predictive value of renal dysfunction for early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya.* 2015; 55 (11): 73-78. DOI: 10.18565/cardio.2015.11.73-78. PMID: 27125109. [In Russ.]
 18. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zhuravleva Yu.A., Solomatina L.V. Chronic systemic inflammation as typical pathological process. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2008; 7 (4): 3-10. [In Russ.]
 19. Puzryeva L.V., Safonov A.D. Cytokines genetic polymorphism: the past and the future. *Infektsiya i Immunitet.* 2016; 6 (2): 103-108. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108. [In Russ.]
 20. Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Faizullina R.A., Gaifullina R.F., Rizvanov A.A., Kravtsova O.A. Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes. *Prakticheskaya Meditsina.* 2010; 45: 41-43. [In Russ.]
 21. Agbeko R.S., Fidler K.J., Allen M.L., Wilson P., Klein N.J., Peters M.J. Genetic variability in complement activation modulates the systemic inflammatory response syndrome in children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010; 11 (5): 561-567. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181d900ba. PMID: 20351616
 22. Bosques-Padilla F.J., Vázquez-Elizondo G., González-Santiago O., Del Follo-Martínez L., González O.P., González-González J.A., Maldonado-Garza H.J., Garza-González E. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis and risk of persistent systemic inflammatory response syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2015; 349 (3): 206-211. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000392. PMID: 25545390
 23. Bronkhorst M.W., Lomax M.A., Vossen R.H., Bakker J., Patka P., van Lieshout E.M. Risk of infection and sepsis in severely injured patients related to single nucleotide polymorphisms in the lectin pathway. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (13): 1818-1826. DOI: 10.1002/bjs.9319. PMID: 24227370
 24. Bronkhorst M.W., Boyé N.D., Lomax M.A., Vossen R.H., Bakker J., Patka P., Van Lieshout E.M. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor pathway increase susceptibility to infections in severely injured trauma patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74 (3): 862-870. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827e1534. PMID: 23425749
 25. Kornblit B., Munthe-Fog L., Madsen H.O., Strøm J., Vindeløv L., Garred P. Association of HMGB1 polymorphisms with outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R83. DOI: 10.1186/cc6935. PMID: 18577209
 26. Kothari N., Bogra J., Abbas H., Kohli M., Malik A., Kothari D., Srivastava S., Singh P.K. Tumor necrosis factor genopolymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock. *Cytokine.* 2013; 61 (2): 676-681. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.11.016. PMID: 23317877
 27. Michalek J., Svetlikova P., Fedora M., Klimovic M., Klapacova L., Bartosova D., Elbl L., Hrstkova H., Hubacek J.A. Bactericidal permeability increasing protein gene variants in children with sepsis. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (12): 2158-2164. DOI: 10.1007/s00134-007-0860-3. PMID: 17898994
 28. Michalek J., Svetlikova P., Fedora M., Klimovic M., Klapacova L., Bartosova D., Hrstkova H., Hubacek J.A. Interleukin-6 gene variants and the risk of sepsis development in children. *Hum. Immunol.* 2007; 68 (9): 756-760. DOI: 10.1016/j.humimm.2007.06.003. PMID: 17869650
 29. Pappachan J.V., Coulson T.G., Child N.J., Markham D.J., Nour S.M., Pullet M.C., Rose-Zerilli M.J., de Courcey-Golder K., Barton S.J., Yang I.A., Hol-

29. Pappachan J.V., Coulson T.G., Child N.J., Markham D.J., Nour S.M., Pullett M.C., Rose-Zerilli M.J., de Courcey-Golder K., Barton S.J., Yang I.A., Holway J.W. Mortality in adult intensive care patients with severe systemic inflammatory response syndromes is strongly associated with the hypo-immune TNF-238A polymorphism. *Immunogenetics*. 2009; 61 (10): 657-662. DOI: 10.1007/s00251-009-0395-6. PMID: 19714324
30. Smithson A., Perello R., Aibar J., Espinosa G., Tassies D., Freire C., Castro P., Suarez B., Lozano F., Nicolas J.M. Genotypes coding for low serum levels of mannose-binding lectin are underrepresented among individuals suffering from noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17 (3): 447-453. DOI: 10.1128/CVI.00375-09. PMID: 20042521
31. Tomasdottir H., Hjartarson H., Ricksten A., Wasslavik C., Bengtsson A., Ricksten S.E. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (4): 944-949. DOI: 10.1213/01.ANE.0000078574.76915.11. PMID: 14500138
32. Bittar M.N., Carey J.A., Barnard J.B., Pravica V., Deiraniya A.K., Yonan N., Hutchinson I.V. Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (1): 132-138. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.037. PMID: 16368349
33. Понасенко А.В., Манько Ю.С., Головкин А.С. Взаимосвязь вариабельности генов регуляторных молекул воспаления с осложнениями раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Международ. науч.-исслед. журнал.* 2013; 7: 48-49.
34. Ефремов А.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Сафронов И.Д., Самсонова Е.Н., Пуштовцова М.Г. Полиморфизм генов ФНО- α , ИЛ-1 β , iNOS и особенности системной воспалительной реакции у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2011; 3: 63-66.
35. Gaudino M., Di Castelnuovo A., Zamparelli R., Andreotti F., Burzotta F., Iacoviello L., Gliaca F., Alessandrini F., Nasso G., Donati M.B., Maseri A., Schiavello R., Possati G. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126 (4): 1107-1112. DOI: 10.1016/S0022. PMID: 14566255
36. Wypasek E., Undas A., Sniezek-Maciejewska M., Kapelak B., Plicner D., Stepień E., Sadowski J. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6 -2174G>C gene polymorphism. *Ann. Clin. Biochem.* 2010; 47 (Pt 4): 343-349. DOI: 10.1258/acb.2010.090305. PMID: 20592333
37. Jouan J., Golmard L., Benhamouda N., Durrleman N., Golmard J.L., Ceccaldi R., Trinquart L., Fabiani J.N., Tartour E., Jeunemaitre X., Menasché P. Gene polymorphisms and cytokine plasma levels as predictive factors of complications after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144 (2): 467-473. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.022. PMID: 22264418
38. Brull D.J., Montgomery H.E., Sanders J., Dhamrait S., Luong L., Rumley A., Lowe G.D., Humphries S.E. Interleukin-6 gene -174g>c and -572g>c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21 (9): 1458-1463. DOI: 10.1161/hq0901.094280. PMID: 11557672
39. Lehmann L.E., Schroeder S., Hartmann W., Dewald O., Book M., Weber S.U., Schewe J.C., Stüber F. A single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is related to inflammatory response in coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30 (1): 59-63. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.01.058. PMID: 16527487
40. Mathew J.P., Podgoreanu M.V., Grocott H.P., White W.D., Morris R.W., Stafford-Smith M., Mackensen G.B., Rinder C.S., Blumenthal J.A., Schwinn D.A., Newman M.F.; PEGASUS Investigative Team. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (19): 1934-1942. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.080. PMID: 17498578
41. Mansur A., Steinau M., Popov A.F., Milenovic S., Bireta C., Weymann A., Schotola H., Wiese C.H., Beissbarth T., Tzvetkov M., Hinz J. Genetic polymorphisms in endothelin-1 as predictors for long-term survival and the cardiac index in patients undergoing on-pump cardiac surgery. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0131155. DOI: 10.1371/journal.pone.0131155. PMID: 26121692
42. Hinz J., Schöndorf D., Bireta C., Lipke C., Moerer O., Bergmann I., Wiese C.H., Mansur A., Schotola H., Sabashnikov A., Quintel M., Schoendube F.A., Popov A.F. The eNOS 894G/T gene polymorphism and its influence on early and long-term mortality after on-pump cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 8: 199. DOI: 10.1186/1749-8090-8-199. PMID: 24161078
- loway J.W. Mortality in adult intensive care patients with severe systemic inflammatory response syndromes is strongly associated with the hypo-immune TNF-238A polymorphism. *Immunogenetics*. 2009; 61 (10): 657-662. DOI: 10.1007/s00251-009-0395-6. PMID: 19714324
30. Smithson A., Perello R., Aibar J., Espinosa G., Tassies D., Freire C., Castro P., Suarez B., Lozano F., Nicolas J.M. Genotypes coding for low serum levels of mannose-binding lectin are underrepresented among individuals suffering from noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17 (3): 447-453. DOI: 10.1128/CVI.00375-09. PMID: 20042521
31. Tomasdottir H., Hjartarson H., Ricksten A., Wasslavik C., Bengtsson A., Ricksten S.E. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (4): 944-949. DOI: 10.1213/01.ANE.0000078574.76915.11. PMID: 14500138
32. Bittar M.N., Carey J.A., Barnard J.B., Pravica V., Deiraniya A.K., Yonan N., Hutchinson I.V. Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (1): 132-138. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.037. PMID: 16368349
33. Ponasenko A.V., Manko Yu.S., Golovkin A.S. Relationship polymorphisms in genes of regulatory molecules inflammation with sirs in early postoperative period in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Mezhdunarodnyi Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal.* 2013; 7: 48-49. [In Russ.]
34. Efremov A.V., Berezikova E.N., Shilov S.N., Safranov I.D., Samsonova E.N., Pustovetova M.G. Gene polymorphism of TNF- α , IL-1 β , iNOS and features systemic inflammatory response in patients with chronic heart failure. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya.* 2011; 3: 63-66. [In Russ.]
35. Gaudino M., Di Castelnuovo A., Zamparelli R., Andreotti F., Burzotta F., Iacoviello L., Gliaca F., Alessandrini F., Nasso G., Donati M.B., Maseri A., Schiavello R., Possati G. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126 (4): 1107-1112. DOI: 10.1016/S0022. PMID: 14566255
36. Wypasek E., Undas A., Sniezek-Maciejewska M., Kapelak B., Plicner D., Stepień E., Sadowski J. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6 -2174G>C gene polymorphism. *Ann. Clin. Biochem.* 2010; 47 (Pt 4): 343-349. DOI: 10.1258/acb.2010.090305. PMID: 20592333
37. Jouan J., Golmard L., Benhamouda N., Durrleman N., Golmard J.L., Ceccaldi R., Trinquart L., Fabiani J.N., Tartour E., Jeunemaitre X., Menasché P. Gene polymorphisms and cytokine plasma levels as predictive factors of complications after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144 (2): 467-473. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.022. PMID: 22264418
38. Brull D.J., Montgomery H.E., Sanders J., Dhamrait S., Luong L., Rumley A., Lowe G.D., Humphries S.E. Interleukin-6 gene -174g>c and -572g>c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21 (9): 1458-1463. DOI: 10.1161/hq0901.094280. PMID: 11557672
39. Lehmann L.E., Schroeder S., Hartmann W., Dewald O., Book M., Weber S.U., Schewe J.C., Stüber F. A single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is related to inflammatory response in coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30 (1): 59-63. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.01.058. PMID: 16527487
40. Mathew J.P., Podgoreanu M.V., Grocott H.P., White W.D., Morris R.W., Stafford-Smith M., Mackensen G.B., Rinder C.S., Blumenthal J.A., Schwinn D.A., Newman M.F.; PEGASUS Investigative Team. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (19): 1934-1942. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.080. PMID: 17498578
41. Mansur A., Steinau M., Popov A.F., Milenovic S., Bireta C., Weymann A., Schotola H., Wiese C.H., Beissbarth T., Tzvetkov M., Hinz J. Genetic polymorphisms in endothelin-1 as predictors for long-term survival and the cardiac index in patients undergoing on-pump cardiac surgery. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0131155. DOI: 10.1371/journal.pone.0131155. PMID: 26121692
42. Hinz J., Schöndorf D., Bireta C., Lipke C., Moerer O., Bergmann I., Wiese C.H., Mansur A., Schotola H., Sabashnikov A., Quintel M., Schoendube F.A., Popov A.F. The eNOS 894G/T gene polymorphism and its influence on early and long-term mortality after on-pump cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 8: 199. DOI: 10.1186/1749-8090-8-199. PMID: 24161078

Received 01.03.17

Поступила 01.03.17