



# Влияние метода анестезии на тяжесть оксидантного стресса при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения

О. Н. ГЕРАСИМЕНКО<sup>1</sup>, О. А. ГРЕБЕНЧИКОВ<sup>1,2</sup>, Ю. В. СКРИПКИН<sup>1</sup>, О. Р. ОНИЩЕНКО<sup>2</sup>, В. В. ЛИХВАНЦЕВ<sup>1,2</sup>, А. М. ОВЕЗОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

<sup>2</sup>Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** изучить влияние выбора метода анестезии на тяжесть течения оксидантного стресса у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).

**Материалы и методы.** Случайным образом (seed 6556 от 04.01.2016, [www.randomization.com](http://www.randomization.com)) пациенты рандомизированы в группы ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана (ИИПА) ( $n = 65$ ) или тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила (ТВА) ( $n = 66$ ). Изучена динамика содержания в плазме крови больных маркеров оксидантного стресса: карбонилированных белков, нитротирозина, окисленных форм липопротеинов низкой плотности – окси-ЛПНП.

**Результаты.** На критически важном этапе – «24 ч после окончания операции» – наблюдали статистически значимые отличия между группами ИИПА и ТВА в содержании карбониллов: 0,88 (0,79–0,96) нмоль/мг белка при ТВА против 0,81 (0,75–0,91) нмоль/мг при ИИПА,  $p = 0,01$ , уровнях окси-ЛПНП:  $0,96 \pm 0,40$  мг/мл против  $0,83 \pm 0,33$  мг/мл соответственно,  $p = 0,04$ . Нитротирозин не проявил диагностической значимости.

**Заключение.** Высказано предположение о наличии у севофлурана антиоксидантных свойств, что может быть расценено как положительное качество ИИПА при АКШ с ИК.

**Ключевые слова:** оксидантный стресс, карбонилированные белки, нитротирозин, окси-ЛПНП, аортокоронарное шунтирование, ингаляционная анестезия, ТВА

**Для цитирования:** Герасименко О. Н., Гребенчиков О. А., Скрипкин Ю. В., Онищенко О. Р., Лихванцев В. В., Овезов А. М. Влияние метода анестезии на тяжесть оксидантного стресса при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 7-14. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-7-14

## The impact of anesthesia method on the severity of oxidative stress during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass

O. N. GERASIMENKO<sup>1</sup>, O. A. GREBENCHIKOV<sup>1, 2</sup>, YU. V. SKRIPKIN<sup>1</sup>, O. R. ONISCHENKO<sup>2</sup>, V. V. LIKHVANTSEV<sup>1,2</sup>, A. M. OVEZOV<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to investigate the impact of anesthesia method on the severity of oxidative stress in patients after coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass.

**Subjects and methods.** Patients were randomized (seed 6556 as of 04.01.2016, [www.randomization.com](http://www.randomization.com)) to Volatile Induction and Maintenance Anesthesia (VIMA) with Sevoflurane group ( $n = 65$ ) and Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Fentanyl (TIVA) group ( $n = 66$ ). The changes in oxidative stress markers in blood plasma were studied: carbonylated proteins, nitrotyrosine, oxidized forms of low-density lipoproteins – oxy-LDL.

**Results.** At the critical stage with 24 hours after the surgery, statistically significant differences in the carbonyls blood levels were found between VIMA with Sevoflurane and TIVA with Propofol groups: 0.88 (0.79–0.96) nmol/mg protein (nmol/mg) in TIVA group vs 0.81 (0.75–0.91) nmol/mg in VIMA group,  $p = 0.01$ ; and oxy-LDL levels  $0.96 \pm 0.40$  mg/ml vs  $0.83 \pm 0.33$  mg/ml, respectively,  $p = 0.04$ . Nitrotyrosine demonstrated no diagnostic value.

**Conclusion.** It has been suggested that sevoflurane possesses antioxidant properties that can be regarded as a positive quality of VIMA in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass.

**Key words:** oxidative stress, carbonylated proteins, nitrotyrosine, oxy-LDL, coronary artery bypass grafting, inhalation anesthesia, TIVA

**For citations:** Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Onischenko O.R., Likhvantsev V.V., Ovezov A.M. The impact of anesthesia method on the severity of oxidative stress during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 7-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-7-14

Для корреспонденции:

Герасименко Олег Николаевич  
E-mail: [ol.gerasimencko2013@yandex.ru](mailto:ol.gerasimencko2013@yandex.ru)

Correspondence:

Oleg N. Gerasimenko  
Email: [ol.gerasimencko2013@yandex.ru](mailto:ol.gerasimencko2013@yandex.ru)

Развитие искусственного кровообращения (ИК) привело к революционному прорыву в кардиохирургии и внесло огромный вклад в улучшение исходов оперативных вмешательств на сердце [13, 19]. Считается, что значимую роль в патогенезе послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов в кардиохирургии принадлежит окси-

дантному стрессу (ОС), развивающемуся отчасти вследствие использования ИК. На протяжении последних десятилетий предпринимались попытки минимизировать последствия ОС, вызванного вмешательствами в условиях ИК [15]. В качестве маркеров, позволяющих оценить выраженность окислительного повреждения, использовали ма-

лоновый диальдегид, производные тирозина, эндогенные антиоксиданты [5, 26]. Однако ни один из предлагаемых маркеров не обладал идеальными диагностическими характеристиками, поэтому ряд биохимических показателей, способных оценивать степень выраженности ОС, пополняется новыми кандидатными маркерами. Одним из них являются карбонилы. Белки первыми подвергаются окислительному повреждению, происходит карбонилирование их аминокислотных остатков, т. е. в них появляются альдегидные (СОН) или кетонные (СО) группы. Продукты окисления полиненасыщенных жирных кислот также могут модифицировать белки, образуя белковые карбонилы [14]. Умеренно карбонилированные белки могут разрушаться протеазами, а значительно карбонилированные белки создают нерастворимые комплексы, устойчивые к действию протеолитических ферментов и повреждающие клетки и ткани [16]. Представляет интерес недавнее исследование, которое показало связь уровня карбонилированных белков в плазме крови и частоты развития послеоперационных осложнений – системной воспалительной реакции, острого почечного повреждения и острой сердечной недостаточности – в кардиохирургии. Нитротирозин, наряду с карбонилированными белками, представляет интерес в качестве нового маркера выраженности ОС. Показано, что после ишемии-реперфузии в миокарде образуется пероксинитрит, который затем поступает в кровоток [17, 18]. При реакции активных форм азота с аминокислотным остатком тирозина, входящим в состав разнообразных белков, образуется нитротирозин. Таким образом, нитротирозин является индикатором продукции активных форм азота при различных клинических состояниях. Так же как и в случае с белковыми карбонилами, использование ИК приводит к значительному повышению уровня нитротирозина [24]. Анализ бронхоальвеолярного лаважа и плазмы пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) после кардиохирургических операций подтвердил наличие тяжелого окислительного стресса, в том числе наличие высокого уровня хлортирозина, нитротирозина [11, 22, 25, 29]. Один из перспективных маркеров ОС – окси-ЛПНП (ОxLDL) – окисленная форма липопротеинов низкой плотности (окси-ЛПНП), образующаяся интраваскулярно, способствует накоплению пенистых клеток, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза. Основным источником ОxLDL – липопротеины низкой плотности, окисляемые миелопероксидазой нейтрофилов и других миелоидных клеток, а также другими ферментами, способствующими окислению остатков аминокислот в молекуле белка. Циркулирующие молекулы окси-ЛПНП являются молекулярными маркерами развития заболевания коронарных сосудов [20]. Молекулы (DAMPs – damage-associated molecular pattern), образующиеся при гибели клеток, представляют собой внутриклеточные белки, липиды, АТФ и ДНК (ядерную и митохондриальную) [28],

являются косигналами в развитии оксидантного дистресса, сосудистых нарушений и индукции воспаления со стороны клеток иммунной системы. Предполагается, что количественное определение окси-ЛПНП в крови пациентов при операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) с ИК позволит выявить группы риска для стратификации больных с развивающимся ОС в целях оптимизации профилактики развития сосудистых, органических и иммунологических нарушений в послеоперационном периоде.

Для уменьшения негативных последствий ОС предлагались различные методы – от введения антиоксидантов [31] до применения тепловой кровяной кардиоopleгии [10]. На сегодняшний день имеются некоторые экспериментальные свидетельства, не лишённые противоречий того, что ингаляционная индукция и поддержание анестезии на основе севофлурана (ИИПА) способны предотвратить развитие или ослабить проявления ОС [3, 4, 6, 26], развившегося вследствие ишемии/реперфузии. Клинические работы в указанном направлении носят единичный характер [7, 17].

Цель исследования: изучить влияние метода анестезии на тяжесть течения ОС у пациентов после АКШ в условиях ИК.

## Материал и методы

Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование влияния ИИПА в сравнении с тотальной внутривенной анестезией (ТВА) на основе пропофола на степень выраженности ОС при операциях АКШ с ИК. Исследование получило одобрение локального этического комитета ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» (протокол № 10 от 15 декабря 2016 г.).

*Общая характеристика пациентов и методов исследования.* Исследование проводилось в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» с сентября 2016 г. по сентябрь 2019 г. Всем пациентам, соответствующим критериям включения/исключения и подписавшим информированное согласие, присваивался порядковый номер, и они автоматически включались в исследование.

### *Критерии включения:*

1. Предполагаемая операция: АКШ или маммарокоронарное шунтирование в условиях ИК, в том числе в комбинации с резекцией постинфарктной аневризмы левого желудочка по поводу ишемической болезни сердца.
2. Физический статус ASA II–IV по классификации Американского общества анестезиологов [9].
3. Возраст от 18 до 70 лет.
4. Информированное согласие пациента на участие в исследовании.

### *Критерии исключения:*

1. Прием пациентом препаратов производных сульфонилмочевины.
2. Инфаркт или инсульт в предшествующие 6 мес.

3. Фракция изгнания левого желудочка менее 30%.

4. Морбидное ожирение с индексом массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>.

В зависимости от метода анестезии все больные разделены на 2 группы согласно протоколу рандомизации (seed 6556 от 04.01.2016, www.randomization.com).

*Анестезия и интенсивная терапия.* Все пациенты проходили плановое обследование и подготовку к операции. Вечером накануне операции больные прекращали прием антикоагулянтов и гипотензивных препаратов, за исключением бета-блокаторов. Аспирин и статины продолжали принимать вплоть до утра в день операции. С целью премедикации вводили внутримышечно диазепам в дозе 10 мг.

1-я группа ( $n = 66$ ): ТВА на основе пропофола и фентанила с искуственной вентиляцией легких (ИВЛ). Выполняли преоксигенацию через лицевую маску 100%-ным O<sub>2</sub> в течение 5 мин. Индукцию проводили внутривенным введением пропофола 1,5–2,0 мг/кг, фентанила 2,5–4,0 мкг/кг, миорелаксацию – рокурония бромидом 0,6 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли непрерывной инфузией пропофола (5–8 мг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>) и фентанила (5–7 мкг/кг в 1 мин) под контролем биспектрального индекса (BIS), поддерживая его значение на уровне 40–55 ед. В период проведения ИК вводили пропофол со скоростью 5 мг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup> и фентанил – 5 мкг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>. Тотальную миоплегию поддерживали болюсами рокурония бромида в дозе 0,15 мг/кг.

2-я группа ( $n = 65$ ): ингаляционная индукция и поддержание анестезии (севофлуран и фентанил) с ИВЛ. Анестезию проводили по методике без предварительного заполнения контура анестетиком, с постепенным увеличением концентрации для индукции. Индукционная доза фентанила составляла 1,5–2,5 мкг/кг. После достижения значения МАК 1,2–1,4 (при разнице в концентрации анестетика на вдохе и выдохе не более 0,5 об. %) оценивали состояние зрачков и значение BIS, после чего интубировали трахею. После интубации трахеи начинали ИВЛ в режиме нормовентиляции по объему, поток газонаркотической смеси уменьшали до 2 л/мин, концентрацию кислорода в дыхательной смеси – до 40%. Значение концентрации севофлурана на испарителе устанавливали в пределах 1,5–2 об. %. В доперфузионный период поддержание анестезии осуществляли подачей газонаркотической смеси с содержанием севофлурана 1,0–1,4 МАК и инфузией фентанила 3–5 мкг/(кг · ч<sup>-1</sup>). С началом параллельного ИК начинали подачу 1,5–2 об. % севофлурана через испаритель, встроенный в контур аппарата ИК, одновременно снижая концентрацию на испарителе наркозного аппарата до 1 об. %. Также в контур аппарата ИК вводили фентанил 200 мкг и рокурония бромид 50 мг. При достижении расчетной скорости перфузии прекращали подачу анестетика в контур наркозного аппарата. На протяжении этапа ИК на испарителе в контуре ИК поддерживали 1,5–2 об. % севофлурана под контролем BIS

(40–50 н. е.), а скорость введения фентанила снижали до 1,5–2,0 мкг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>. Перед завершением ИК, после снижения расчетной скорости перфузии до 50%, возобновляли подачу севофлурана в дозе 1 об. % через испаритель наркозного аппарата. Одновременно прекращали подачу анестетика в контур ИК. После завершения ИК ингаляцию севофлурана продолжали со значением на испарителе 1 об. %. При отсутствии прогрессирующей артериальной гипотензии, после возобновления ингаляционной анестезии, концентрацию севофлурана увеличивали до 1,5–2,0 об. %, поддерживая в пределах 0,7–1,0 МАК под контролем BIS. Скорость введения фентанила оставляли прежней – до 2 мкг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>.

При наличии показаний в обеих группах применяли поддержку норадреналином 0,04–0,10 мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup> и/или добутамином 3–5 мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>.

Во время операции всем больным осуществляли мониторинг безопасности в следующем объеме:

1. ЭКГ в 5 отведениях с подсчетом частоты сердечных сокращений, анализом характера ритма, аритмий и девиаций сегмента ST аппаратом IntelliVue MP 60 (Philips, Нидерланды).

2. Артериальное давление неинвазивным и инвазивным методом аппаратом IntelliVue MP 60 через катетер, установленный в лучевой или бедренной артерии.

3. Показатели сердечной деятельности: центральное венозное давление, давление в легочной артерии, давление заклинивания в легочной артерии, сердечный выброс с использованием катетера Свана – Ганца.

4. Плетизмография с пульсоксиметрией аппаратом IntelliVue MP 60.

5. Показатели внешнего дыхания и легочной механики (ДО, Рпик, Рср, МОД, комплаенс) аппаратом DrägerPrimus (DrägerMedical AG & Co.KG, Германия).

6. Состав газонаркотической смеси (FiO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, Et<sub>ANEST</sub>) анализирующим блоком аппарата DrägerPrimus.

7. Биспектральный индекс аппаратом BIS Vista (Aspect Medical Systems, США).

8. Термометрия (назофарингеальная).

9. Церебральная оксиметрия аппаратом InVoxOximeter (Somanetics, США).

10. Время активированного свертывания крови аппаратом Mini II (HelenaLaboratories, США).

11. Общий анализ крови аппаратом Advia 60 (Siemens, США) и газовый состав артериальной и смешанной венозной крови аппаратом ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания) каждые 30 мин.

ИК проводили с использованием аппарата Jostra HL20 с мембранным оксигенатором в режиме умеренной гипотермии (32°C) и расчетной скоростью перфузии 2,4–2,6 л/мин. Для кардиopleгии применяли раствор Custodiol. Во время ИК среднее артериальное давление поддерживали в пределах 70–90 мм рт. ст. В случаях его снижения меньше указанных значений осуществляли инфузию норэпинефрина.

После окончания операции пациентов переводили в отделение кардиореанимации, где продолжали мониторинг и коррекцию жизненно важных параметров.

**Методы исследования.** Уровень карбонилированных белков, нитротирозина и окси-ЛПНП определяли на следующих этапах: 1) сразу после индукции анестезии; 2) в течение 5 мин после окончания операции; 3) через 24 ч после окончания операции; 4) через 72 ч после окончания операции.

Уровень карбонилированных белков в плазме крови измерен с помощью метода спектрофотометрии (результаты выражены в виде нмоль карбонильных групп на миллиграмм белка плазмы). Уровень нитротирозина и окси-ЛПНП – методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA.

**Статистический анализ.** Предварительно для оценки нормальности распределения величин количественных параметры анализировали на нормальность распределения с использованием тестов Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для сравнения нормально распределенных количественных величин с равными дисперсиями (по критерию Левена) применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения тех параметров, которые не имели нормального распределения, использовали U-критерий Манна – Уитни. Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применяли ранговый дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным анализом с использованием непараметрического теста Вилкоксона и поправки Бонферрони.

Для анализа динамики показателей с распределением, отличным от нормального, осуществляли ранговый дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным анализом с использованием непараметрического теста Вилкоксона. Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ). Параметры, которые не соответствовали нормальному распределению, представлены медианой с межквартильным интервалом ( $Me$  25–75%).

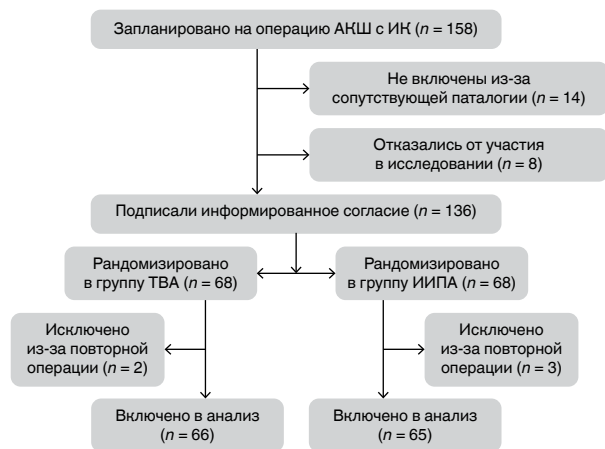
Различия принимались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalcSoftwarebyba).

**Результаты исследования**

Всего обследован 131 пациент: 65 пациентов в группе ИИПА и 66 пациентов в группе ТВА (рис.). Ввиду отсутствия различий по имеющимся демографическим и некоторым клиническим показателям (табл. 1) представленные группы можно считать сравнимыми, а полученные результаты – статистически значимыми.

*Сравнительная оценка динамики маркеров окислительного стресса*

Уровни содержания карбонилированных пептидов в плазме крови пациентов сравниваемых групп после индукции анестезии не различались (табл. 2).



**Рис.** Диаграмма формирования групп сравнения  
**Fig.** The chart for compared groups formation

**Таблица 1.** Демографические и исходные клинические показатели

**Table 1.** Demographic data and initial clinical rates

Показатель	Значения показателей в группах		p
	ТВА (n = 66)	ИИПА (n = 65)	
Пол (мужской), n (%)	56 (84,8)	58 (89,2)	0,6
Возраст, лет	61,1 ± 8,8	60,9 ± 8,2	0,9
Масса тела, кг	86,2 ± 8,2	87,4 ± 8,5	0,4
ФИЛЖ, %	55,1 ± 7,3	54,3 ± 6,1	0,5
ПИКС, n (%)	52 (78,8)	49 (75,4)	0,8
Аритмия, n (%)	5 (7,6)	6 (9,2)	0,7
Сахарный диабет, n (%)	13 (19,7)	10 (15,4)	0,6
Длительность операции, мин	210,5 ± 56,3	215,9 ± 51,7	0,57
Время ИК, мин	110,8 ± 33,6	117,6 ± 31,1	0,23
Госпитальная летальность, n (%)	3 (4,5)	1 (1,5)	0,62
Годовая летальность, n (%)	8 (12,2)	6 (9,2)	0,49

*Примечание:* данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение; ИИПА – ингаляционная индукция и поддержание анестезии; ИК – искусственное кровообращение; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; ТВА – тотальная внутривенная анестезия

На момент окончания операции (табл. 2) их уровень значимо возрастал по отношению к исходу в группах ИИПА и ТВА. Межгрупповые отличия статистически незначимы.

Через 24 ч после окончания операции (табл. 2) отмечался дальнейший незначительный рост уровня карбониллов и появилась значимая разница их уровня в крови в группах сравнения.

Через 72 ч после окончания операции (табл. 2) отмечены снижение уровня карбониллов и отсутствие разницы в группах ИИПА и ТВА. В то же время через 72 ч после операции уровень карбониллов в крови оставался значимо выше исходного ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Периоперационная динамика маркеров окислительного стресса

*Table 2.* Peri-operative changes of oxidative stress markers

Показатель	Значения показателей в группах		
	ТВА (n = 66)	ИИПА (n = 65)	p
Карбонилы, нмоль/мг			
Исход	0,67 (0,58–0,76)	0,68 (0,58–0,77)	0,54
Конец операции	0,85 (0,71–0,94)	0,8 (0,71–0,89)	0,38
Через 24 ч	0,88 (0,79–0,96)	0,81 (0,75–0,91)	0,01
Через 72 ч	0,76 (0,70–0,83)	0,77 (0,64–0,86)	0,93
Нитротирозины, нмоль/л			
Исход	11,3 ± 1,9	10,9 ± 2,1	0,23
Конец операции	12,1 ± 2,3	11,9 ± 2,5	0,62
Через 24 ч	12,6 ± 2,8	12,1 ± 2,5	0,28
Через 72 ч	12,1 ± 3,4	11,9 ± 2,9	0,83
Окси-ЛПНП, мг/мл			
Исход	0,72 ± 0,41	0,79 ± 0,40	0,19
Конец операции	0,85 ± 0,35	0,81 ± 0,32	0,52
Через 24 ч	0,96 ± 0,40	0,83 ± 0,33	0,04
Через 72 ч	0,81 ± 0,33	0,79 ± 0,32	0,67

*Примечание:* данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение и в виде медианы и межквартильного интервала; ИИПА – ингаляционная индукция и поддержание анестезии; окси-ЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности; ТВА – тотальная внутривенная анестезия

При оценке динамики уровня нитротирозина в крови пациентов, оперированных на коронарных сосудах в условиях ИК, не отмечено его разницы ни на изученных этапах периоперационного периода, ни в группах сравнения (табл. 2).

Уровень окси-ЛПНП в плазме крови пациентов после индукции анестезии значимо не различался в группах сравнения (табл. 2). Первые отличия появились на этапе «24 ч после окончания операции». В связи с неравномерным ростом обсуждаемого показателя по отношению к исходному в сравниваемых группах появилась разница в величине содержания окси-ЛПНП в сторону увеличения в группе ТВА.

Через 72 ч после окончания операции отмечены снижение уровня окси-ЛПНП и отсутствие межгрупповых различий.

### Обсуждение

В представленном исследовании отмечен рост маркеров индикаторов тяжести течения ОС в обеих группах, однако данный процесс проходил неравномерно в группах с ИИПА и ТВА. На этапе «24 ч после окончания операции» различия носили статистически значимый характер, что может указывать на наличие у севофлурана большей антиоксидантной активности. Большей, так как слабая антиоксидантная активность ранее была показана и для пропофола [21, 30]. В отношении севофлурана подобные данные до настоящего времени отсутствовали [23, 27].

Различия носили статистически значимый характер и в отношении динамики содержания карбонилированных пептидов, и в отношении окси-ЛПНП,

что, несомненно, повышает достоверность полученных результатов.

Изменения уровня нитротирозинов не носили статистически значимого характера. Ранее некоторые авторы уже отмечали слабые диагностические возможности данного теста [2].

Традиционно считается, что значимую роль в патогенезе послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов в кардиохирургии играет ОС [1]. В недавних исследованиях показана связь маркеров ОС и органических нарушений в послеоперационном периоде [8, 12].

Полученные данные позволяют предположить, что использование методики ИИПА на основе севофлурана при операциях реваскуляризации миокарда с применением ИК приводит к снижению ОС, по крайней мере в 1-е сут послеоперационного периода. В дальнейшем указанные отличия нивелируются, однако одних суток может быть достаточно для развития осложнений, обусловленных ОС. Данная гипотеза, однако, нуждается в подкреплении результатами соответствующего РКИ.

### Выводы

1. В 1-е сут после операции АКШ в условиях ИК содержание карбонил и окси-ЛПНП у пациентов группы ИИПА было статистически значимо ниже по сравнению с их содержанием у пациентов группы ТВА.

2. Нитротирозин не проявил диагностической ценности как кандидатный маркер ОС в обеих исследуемых группах.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Гребенчиков О. А., Лихванцев В. В., Плотников Е. Ю. и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии // *Анестезиология и реаниматология*. – 2014. – № 3. – С. 59–67. PMID: 25306686.
- Гребенчиков О. А., Филипповская Ж. С., Забелина Т. С. и др. Определение нитротирозина не позволяет оценить степень выраженности оксидантного стресса и прогнозировать вероятность развития ранних осложнений послеоперационного периода // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2017. – № 2. – С. 77–84. DOI: 10.21688-1681-3472-2017-2-77-84.
- Козлов И. А., Кричевский Л. А., Дзыбинская Е. В. и др. Влияние севофлурана на центральную и внутрисердечную гемодинамику // *Альманах анестезиологии и реаниматологии*. – 2007. – № 7. – С. 33–34.
- Лихванцев В. В., Скрипкин Ю. В., Ильин Ю. В. и др. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков // *Вестник интенсивной терапии*. – 2013. – № 3. – С. 44–51.
- Мещеряков А. В., Козлов И. А., Рузайкина Т. И. и др. Перекисное окисление липидов при операциях на открытом сердце // *Анестезиология и реаниматология*. – 1990. – № 1. – С. 19–28.
- 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. DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
- Мороз В. В., Борисов К. Ю., Гребенчиков О. А. и др. Анестетическое preconditioning миокарда и некоторые биохимические маркеры сердечной и коронарной недостаточности после операций аортокоронарного шунтирования // *Общая реаниматология*. – 2013. – № 5. – С. 29–35. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-29.
- Филипповская Ж. С., Герасименко О. Н., Зиновкин Р. А. и др. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – № 6. – С. 13–21. DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-6-13-21.
- ASA Physical Status Classification System, October 2014. Available at: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Accessed August 20, 2020.
- Baikoussis N.G., Papakonstantinou N.A., Verra C. et al. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery // *Ann. Cardiac Anaesth.* – 2015. – Vol. 18. – № 4. – P. 555–564. DOI: 10.4103/0971-9784.166465.
- Callister M.E., Burke-Gaffney A., Quinlan G.J. et al. Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61, № 6. – P. 521–527. doi:10.1136/thx.2005.053041.
- Du S., Zeng X., Tian J. et al. Advanced oxidation protein products in predicting acute kidney injury following cardiac surgery // *Biomarkers*. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 206–211. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1062917.
- Edmunds L.H. Cardiopulmonary bypass after 50 years // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, № 16. – P. 1603–1606. doi: 10.1056/NEJMp048212.
- Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // *Free Radic. Biol. Med.* – 1991. – № 11. – P. 81–128. DOI: 10.1016/0891-5849(91)90192-6.
- Guo-han C., Guo J., Hong X. et al. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients // *Coronary Artery Dis.* – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 48–53. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835aab95.
- Hawkins C.L., Davies M.J. Generation and propagation of radical reactions on proteins // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. – Vol. 1504. – P. 196–219 DOI: 10.1016/S0005-2728(00)00252-8.
- Hayashi Y., Sawa Y., Fukuyama N. et al. Leukocyte-depleted terminal blood cardioplegia provides superior myocardial protective effects in association with myocardium-derived nitric oxide and peroxynitrite production for patients undergoing prolonged aortic crossclamping for more than 120 minutes // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 126. – P. 1813–1821. DOI: 10.1016/s0022-5223(03)01282-0.
- Hayashi Y., Sawa Y., Ohtake S. et al. Peroxynitrite formation from human myocardium after ischemia-reperfusion during open heart operation // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72. – P. 571–576. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)02668-6.
- Kirklin J.K., McGiffin D.C. Early complications following cardiac surgery // *Cardiovasc. Clin.* – 1987. – Vol. 17, № 3. – P. 321–343. PMID: 3555815.
- Kita T., Kume N., Minami M. et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 947. – P. 199–205. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x.
- Grebentchikov O.A., Likhvantsev V.V., Plotnikov E.Yu. et al. Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion syndrome development and its targeted therapy. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2014, no. 3, pp. 59-67. (In Russ.) PMID: 25306686.
- Grebentchikov O.A., Filippovskaya ZH.S., Zabelina T.S. et al. Nitrotyrosine testing does not allow assessing the severity of oxidative stress and predicting early complications in the postoperative period. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2017, no. 2, pp. 77-84. (In Russ.) doi: 10.21688-1681-3472-2017-2-77-84.
- Kozlov I.A., Krichevskiy L.A., Dzybinskaya E.V. et al. The effect of sevoflurane on central and intracardiac hemodynamics. *Almanakh Anesteziologii i Reanimatologii*, 2007, no. 7, pp. 33-34. (In Russ.)
- Likhvantsev V.V., Skripkin Yu.V., Iyin Yu.V. et al. Mechanisms of action and main effects of halogenated anesthetics. *Vestnik Intensivnoy Terapii*, 2013, no. 3, pp. 44-51. (In Russ.)
- Mescheryakov A.V., Kozlov I.A., Ruzaykina T.I. et al. Lipid peroxidation in open heart surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 1990, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.)
- 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.) doi 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
- Moroz V.V., Borisov K.Yu., Grebentchikov O.A. et al. Anesthetic pre-conditioning of myocardium and some biochemical markers of cardiac and coronary failure after aortocoronary bypass. *Obshchaya Reanimatologiya*, 2013, no. 5, pp. 29-35. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2013-5-29.
- Filippovskaya Zh.S., Gerasimenko O.N., Zinovkin R.A. et al. Oxidative stress and early post-operative complications in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, no. 6, pp. 13-21. (In Russ.) DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-6-13-21.
- ASA Physical Status Classification System, October 2014. Available at: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Accessed August 20, 2020.
- Baikoussis N.G., Papakonstantinou N.A., Verra C. et al. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery. *Ann. Cardiac Anaesth.*, 2015, vol. 18, no. 4, pp. 555-564. doi: 10.4103/0971-9784.166465.
- Callister M.E., Burke-Gaffney A., Quinlan G.J. et al. Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury. *Thorax*, 2006, vol. 61, no. 6, pp. 521–527. doi:10.1136/thx.2005.053041.
- Du S., Zeng X., Tian J. et al. Advanced oxidation protein products in predicting acute kidney injury following cardiac surgery. *Biomarkers*, 2014, vol. 20, no. 3, pp. 206-211. doi: 10.3109/1354750X.2015.1062917.
- Edmunds L.H. Cardiopulmonary bypass after 50 years. *New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, no. 16, pp. 1603–1606. doi: 10.1056/NEJMp048212.
- Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.*, 1991, no. 11, pp. 81-128. doi: 10.1016/0891-5849(91)90192-6.
- Guo-han C., Guo J., Hong X. et al. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coronary Artery Dis.*, 2013, vol. 24, no. 1, pp. 48–53. doi: 10.1097/MCA.0b013e32835aab95.
- Hawkins C.L., Davies M.J. Generation and propagation of radical reactions on proteins. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2001, vol. 1504, pp. 196–219 DOI: 10.1016/S0005-2728(00)00252-8.
- Hayashi Y., Sawa Y., Fukuyama N. et al. Leukocyte-depleted terminal blood cardioplegia provides superior myocardial protective effects in association with myocardium-derived nitric oxide and peroxynitrite production for patients undergoing prolonged aortic crossclamping for more than 120 minutes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003, vol. 126, pp. 1813-1821. doi: 10.1016/s0022-5223(03)01282-0.
- Hayashi Y., Sawa Y., Ohtake S. et al. Peroxynitrite formation from human myocardium after ischemia-reperfusion during open heart operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, vol. 72, pp. 571-576. doi: 10.1016/S0003-4975(01)02668-6.
- Kirklin J.K., McGiffin D.C. Early complications following cardiac surgery. *Cardiovasc. Clin.*, 1987, vol. 17, no. 3, pp. 321-343. PMID: 3555815,
- Kita T., Kume N., Minami M. et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001, vol. 947, pp. 199-205. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x.

21. Kokita N., Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart // *Anesthesiology*. - 1996. - Vol. 84, № 1. - P. 117-127. DOI: 10.1097/0000542-199601000-00014.
21. Kokita N., Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology*, 1996, vol. 84, no. 1, pp. 117-127. doi: 10.1097/0000542-199601000-00014.
22. Lamb N. J., Gutteridge J. M., Baker C. et al. Oxidative damage to proteins of bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute respiratory distress syndrome: evidence for neutrophil-mediated hydroxylation, nitration, and chlorination // *Crit. Care Med.* - 1999. - Vol. 27, № 9. - P. 1738-1744. doi: 10.1097/00003246-199909000-00007.
22. Lamb N.J., Gutteridge J.M., Baker C. et al. Oxidative damage to proteins of bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute respiratory distress syndrome: evidence for neutrophil-mediated hydroxylation, nitration, and chlorination. *Crit. Care Med.*, 1999, vol. 27, no. 9, pp. 1738-1744. doi: 10.1097/00003246-199909000-00007.
23. Likhvantsev V. V., Landoni G., Levikov D. I. et al. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2016. - Vol. 30, № 5. - P. 1221-1227. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.
23. Likhvantsev V.V., Landoni G., Levikov D.I. et al. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2016, vol. 30, no. 5, pp. 1221-1227. doi: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.
24. Matata B. M., Sosnowski A. W., Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation // *Ann. Thorac. Surg.* - 2000. - Vol. 69. - P. 785-791. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01420-4.
24. Matata B.M., Sosnowski A.W., Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, vol. 69, pp. 785-791. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01420-4.
25. Nashef S. A., Roques F., Sharples L. D. et al. EuroSCORE II // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2012. - Vol. 41, № 4. - P. 734-745. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
25. Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D. et al. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2012, vol. 41, no. 4, pp. 734-745. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
26. Ochoa J. J., Vilchez M. J., Mataix J. et al. Oxidative stress in patients undergoing cardiac surgery: comparative study of revascularization and valve replacement procedures // *J. Surg. Research*. - 2003. - Vol. 111, № 2. - P. 248-254. DOI: 10.1016/S0022-4804(03)00106-9.
26. Ochoa J.J., Vilchez M.J., Mataix J. et al. Oxidative stress in patients undergoing cardiac surgery: comparative study of revascularization and valve replacement procedures. *J. Surg. Research*, 2003, vol. 111, no. 2, pp. 248-254. doi: 10.1016/S0022-4804(03)00106-9.
27. Pagel P.S. The discovery of myocardial preconditioning using volatile anesthetics: a history and contemporary clinical perspective // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2018. - Vol. 32, № 3. - P. 1112-1134. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.029.
27. Pagel P.S. The discovery of myocardial preconditioning using volatile anesthetics: a history and contemporary clinical perspective. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 1112-1134. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.029.
28. Piccinini A. M., Midwood K. S. DAMPenning inflammation by modulating TLR signalling // *Mediators Inflamm.* - 2010. - Vol. 2010. - P. 672395 doi: 10.1155/2010/672395.
28. Piccinini A.M., Midwood K.S. DAMPenning inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm.*, 2010, vol. 2010, pp. 672395 doi: 10.1155/2010/672395.
29. Quinlan G. J., Lamb N. J., Evans T. W. et al. Plasma fatty acid changes and increased lipid peroxidation in patients with adult respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* - 1996. - Vol. 24, № 2. - P. 241-246. DOI: 10.1097/00003246-199602000-00010.
29. Quinlan G.J., Lamb N.J., Evans T.W. et al. Plasma fatty acid changes and increased lipid peroxidation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 1996, vol. 24, no. 2, pp. 241-246. doi: 10.1097/00003246-199602000-00010.
30. Sayin M. M., Ozatamer O., Taşöz R. et al. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery // *Br. J. Anaesth.* - 2002. - Vol. 89, № 2. - P. 242-246. DOI: 10.1093/bja/ae1173.
30. Sayin M.M., Ozatamer O., Taşöz R. et al. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2002, vol. 89, no. 2, pp. 242-246. doi: 10.1093/bja/ae1173.
31. Türker F. S., Doğan A., Ozan G. et al. Change in free radical and antioxidant enzyme levels in the patients undergoing open heart surgery with cardiopulmonary bypass // *Oxid. Med. Cell. Longev.* - 2016. - Vol. 2. - P. 1783728. doi: 10.1155/2016/1783728.
31. Türker F.S., Doğan A., Ozan G. et al. Change in free radical and antioxidant enzyme levels in the patients undergoing open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016, vol. 2, pp. 1783728. doi: 10.1155/2016/1783728.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,  
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.  
Тел.: 8 (499) 674-07-09.  
E-mail: moniki@monikiweb.ru

**Герасименко Олег Николаевич**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации.  
Тел.: 8 (495) 631-05-91.  
E-mail: ol.gerasimencko2013@yandex.ru

**Скрипкин Юрий Вольдемарович**

кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
Тел.: 8 (499) 674-07-09.  
E-mail: skripkin62@gmail.com

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

M.F. Vladimirsky Moscow  
Regional Research Clinical Institute,  
61/2, Schepkina St.,  
Moscow, 129110.  
Phone: +7 (499) 674-07-09.  
Email: moniki@monikiweb.ru

**Oleg N. Gerasimenko**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Phone: +7 (495) 631-05-91.  
Email: ol.gerasimencko2013@yandex.ru

**Yury V. Skripkin**

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Phone: +7 (499) 674-07-09.  
Email: skripkin62@gmail.com

**Овезов Алексей Мурадович**

доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующий отделением анестезиологии (наука), заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.

Тел.: 8 (495) 631-05-91.

E-mail: amolex@mail.ru

**Aleksey M. Ovezov**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher, Head of Anesthesiology Unit (Research), Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Phone: +7 (495) 631-05-91.

Email: amolex@mail.ru

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»,  
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, с. 2.

Тел.: 8 (495) 694-27-08.

E-mail: niior@fnkcr.ru

Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation,

25, Build. 2, Petrovka St., Moscow, 107031.

Phone: +7 (495) 694-27-08.

Email: niior@fnkcr.ru

**Гребенчиков Олег Александрович**

доктор медицинских наук, заведующий лабораторией органопroteкции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии.

Тел.: 8 (495) 641-30-06.

E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

**Oleg A. Grebenchikov**

Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory for Organ Protection in Critical States, General Reanimatology Research Institute.

Phone: +7 (495) 641-30-06.

Email: oleg.grebenchikov@yandex.ru

**Онищенко Ольга Романовна**

кандидат психологических наук,  
проректор ИВДПО.

E-mail: oniolga@yandex.ru

**Olga R. Onischenko**

Candidate of Psychological Sciences, Pro-Rector of Institute of Higher Professional Education and Professional Development.

Email: oniolga@yandex.ru

**Лихванцев Валерий Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель руководителя НИИ общей реаниматологии.

Тел.: 8 (495) 641-30-06.

E-mail: lik0704@gmail.com

**Valeriy V. Likhvantsev**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Head of General Reanimatology Research Institute.

Phone: +7 (495) 641-30-06.

Email: lik0704@gmail.com