

ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ АНЕСТЕЗИИ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ



Р. Э. Якубцевич¹, К. О. Кротков²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

Введение. В настоящее время кардиоанестезиология – одна из наиболее активно развивающихся областей современной медицины. Благодаря новым методам лечения, значительно расширился контингент пациентов, которым возможно выполнение кардиохирургического вмешательства. Основные проблемы, приводящие к гемодинамическим осложнениям, – эндотелиальная дисфункция и клеточная гипоксия.

Цель. Предоставить данные о влиянии клиничко-лабораторных факторов эндотелиальной дисфункции и клеточной гипоксии на развитие гемодинамических осложнений во время анестезии при кардиохирургических вмешательствах.

Материал и методы. Представлен обзор и анализ литературных данных 49 источников.

Результаты. Лабораторными маркерами эндотелиальной дисфункции, приводящей к развитию основных гемодинамических осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях, являются MPC-1, CPB, NO, TNF- α , ИЛ-6, гомоцистеин.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии клеточных маркеров (MPC-1, CPB, NO, TNF- α , ИЛ-6, гомоцистеин) и клиничко-лабораторных факторов эндотелиальной дисфункции не только на развитие основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и их осложнений. Раннее изучение данных маркеров может улучшить анестезиологическое пособие во время проведения кардиохирургических операций, а также уменьшить осложнения в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: кардиоанестезиология, гемодинамические осложнения, клеточные маркеры, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Влияние клиничко-лабораторных факторов на развитие гемодинамических осложнений во время анестезии при кардиохирургических вмешательствах / Р. Э. Якубцевич, К. О. Кротков // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 4. С. 367-375. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-367-375>

Тяжелый исходный физический статус, комплексное воздействие периоперационных факторов (операционный стресс, повреждающие факторы искусственного кровообращения (ИК) и большая частота развития осложнений определяют относительно высокую летальность в кардиохирургии [1]. И хотя совершенствование хирургической техники привело к значимому снижению количества периоперационных осложнений и летальности за последние 15 лет [2], они все еще остаются существенно выше, чем в других областях хирургии [3].

Среди прочих осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы лидирующие позиции занимают острая сердечная недостаточность (ОСН), острый инфаркт миокарда и жизнеугрожающие аритмии (составляют около 20%) [4]. Отмечено, что системная воспалительная реакция в раннем послеоперационном периоде развивается у 71% пациентов после операций на клапанах сердца, у 48% – после аортокоронарного шунтирования без применения ИК и у 45% – после аортокоронарного шунтирования с ИК. Острое почечное повреждение развивается у 47% пациентов после операций на клапанах сердца, у 24% – после аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения, у 32% – после аортокоронарного шунтирования с ИК [5].

Клиничко-лабораторные факторы, рассмотренные ниже, могут быть причастны к фор-

мированию гемодинамических осложнений при анестезии во время кардиохирургических вмешательств.

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1)

У пациентов с ожирением MCP-1 связывается с хемокиновым рецептором 2 CC (CCR2), чтобы инициировать разного рода опосредованные моноцитами провоспалительные сигналы и хемоаттрактантную активность моноцитов, облегчая миграцию последних в субэндотелий. Там он соединяется с окисленным липопротеином низкой плотности с образованием пенных клеток, затем – жирной полосы, которая может трансформироваться в возможную атеросклеротическую бляшку [6]. MCP-1 – основной хемоаттрактант для моноцитов, Т-лимфоцитов и базофилов, которые играют жизненно важную роль в привлечении данных лейкоцитов из кровообращения в поврежденную ткань. Поэтому было отмечено, что MCP-1 – один из основных маркеров, участвующих в патогенезе нескольких состояний, связанных с инфильтрацией мононуклеарных клеток. Некоторые исследования показали, что снижение уровня MCP-1 уменьшает вероятность развития атеросклероза [7]. MCP-1 играет также жизненно важную роль в активации воспалительных маркеров в эндотелии сосудов, включая стимулированную секрецию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и синтез молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [8]. Индукция моноцитов

и нейтрофилов MCP-1 вносит значительный вклад в коагуляцию за счет экспрессии других воспалительных маркеров и тканевых факторов, которые активируются во время воспаления [8]. Проникновение макрофагов в жировую ткань – основной фактор воспаления, связанно с эндотелиальной дисфункцией [9].

С-реактивный белок (СРБ)

Некоторыми исследователями показано, что высокий уровень СРБ у здоровых лиц выступает фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, поскольку он играет важную роль в регуляции синтеза eNOS [10, 11]. СРБ снижает скорость процесса фибринолиза и способствует синтезу ингибитора активатора плазминогена (РАИ), стимулирует высвобождение моноцитарного тканевого фактора, который снижает концентрацию NO, простаглицлина и таким образом увеличивает адгезию тромбоцитов [10]. СРБ может выступать в качестве медиатора атеросклеротической бляшки за счет ингибирования белков системы комплемента [10, 11, 12].

Оксид азота (NO)

Снижение выработки NO также оказывает влияние на способность эритроцитов к деформации, тем самым приводит к повышению вязкости крови. Оксид азота синтезируется в процессе конверсии L-аргинина в L-цитруллин под действием NO-синтазы (NOS). Известно несколько изоформ NOS, имеющих сходную структуру: две конститутивные (эндотелиальная – eNOS, нейрональная – nNOS) и одна индуцибельная (iNOS). Важную роль в функционировании NOS играют ко-факторы: флавинадениндинуклеотид, флавинаденинмононуклеотид, гем, тетрагидриоптерин и комплекс кальций/кальмодулин. Основной формой NO-синтазы в нормальной сосудистой стенке является eNOS. Экспрессия и активность eNOS зависит от целого ряда разных факторов, в том числе генетических (аллельный полиморфизм гена eNOS). Уменьшение биодоступности NO может быть вызвано снижением экспрессии eNOS эндотелиальных клеток [13], нехваткой субстрата или ко-факторов для eNOS [14], присутствием ингибитора NOS [15] и изменением клеточной передачи сигналов, а также ускоренным расщеплением NO под действием активных форм кислорода [16]. Наиболее изучены однонуклеотидные замены T786C в промоторной области гена eNOS и G894T в 7 экзоне. Замена T786C приводит к снижению транскрипции гена eNOS и, следовательно, к уменьшению продукции eNO-синтазы эндотелиальными клетками. У носителей аллеля T786C повышен риск спонтанного спазма коронарных артерий, атеросклероза, нарушения вегетативной регуляции при наличии сердечной недостаточности.

Фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α)

Согласованность выводов исследователей касается ключевой роли в патогенезе ИБС одного из важнейших провоспалительных цитокинов – TNF-α, возрастание концентрации кото-

рого при острых и хронических воспалительных процессах сочетается как с проатерогенными нарушениями профиля липидов, так и со снижением чувствительности к инсулину, нарушением толерантности к глюкозе. TNF-α угнетает синтез апоА-1 (Аполипопротеина А1) в гепатоцитах, что приводит к уменьшению содержания в крови липопротеидов высокой плотности [17]. TNF-α индуцирует апоптоз клеток гладкой мускулатуры сосудов, что ведет к дестабилизации атеросклеротических бляшек, ингибируя экспрессию коннексинов [18]. Синтез TNF-α макрофагами в 2 раза активнее стимулируется атерогенными липопротеидами низкой плотности [19]. TNF-α обеспечивает взаимодействие эндотелиальных клеток и лейкоцитов, способствуя процессам адгезии и миграции [20, 21]. Однако большинство авторов не отмечают прямой корреляции сывороточного уровня TNF-α со степенью атеросклеротического поражения сосудов.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6)

Интерлейкин-6 играет важную роль в возникновении и прогрессировании ССЗ. Сывороточный ИЛ-6 представляет собой основной стимулятор острофазовых реакций, сопровождающихся повышенной вязкостью крови и увеличением числа и активности тромбоцитов. Активация моноцитов посредством ИЛ-6 способствует депонированию фибриногена в сосудистой стенке, что также повышает риск развития сосудистой дисфункции и ИБС. Наряду с этим ИЛ-6 снижает активность липопротеинлипазы, повышая тем самым поглощение липидов макрофагами и ускоряя процессы атерогенеза. ИЛ-6 стимулирует также ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники, активация которой вносит свой вклад в развитие ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности [22]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что кардиомиоциты и эндотелиальные клетки продуцируют ИЛ-6. Повышение уровня ИЛ-6 может вызывать бессимптомную церебральную или миокардиальную ишемию и гипоксию. Увеличение уровня ИЛ-6 в свою очередь сопровождается появлением и нестабильностью атеросклеротических бляшек в связи с активацией лейкоцитов и эндотелиальных клеток или за счет индукции синтеза разных цитокинов [23]. Содержание ИЛ-6 может повышаться локально в атеросклеротических бляшках, тогда как гладкомышечные клетки сосудов выступают в качестве основного источника гиперпродукции ИЛ-6 [24]. Этот цитокин способствует воспалению гладкомышечных сосудистых клеток (в том числе экспрессии белков острой фазы, пролиферации и миграции клеток) и активации клеток эндотелия (индуцируя экспрессию белков хемоаттрактанта и молекул адгезии, рекрутирующих иммунные клетки в субинтимальное пространство). Наряду с этим ИЛ-6 активирует миграцию и дифференцировку макрофагов, что может ускорять атерогенез [24]. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови коррелирует не только со степенью субклинического атеросклероза, но

и с эндотелиальной дисфункцией и жесткостью артерий. ИЛ-6 способствует также дестабилизации атеросклеротических бляшек с дисфункцией микрососудистого кровотока и неблагоприятными исходами в условиях острой ишемии [25]. Синтез ИЛ-6 усиливается в области коронарной окклюзии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. ИЛ-6 может также продуцироваться кардиомиоцитами в условиях локальной гипоксии в жизнеспособной пограничной зоне реперфузионных инфарктов [25]. Повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке сопряжены с развитием ИБС, острыми нарушениями мозгового кровообращения и смертью от ССЗ [26, 27]. Вместе с тем концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови здоровых людей может быть предиктором возникновения ССЗ в будущем. Так, в одном из мета-анализов отмечено, что при каждом увеличении на одно стандартное отклонение логарифма содержания ИЛ-6 в крови риск последующих сосудистых нарушений возрастал на 25% [28]. Уровень ИЛ-6 в крови значимо коррелирует с возникновением ССЗ как при наличии, так и при отсутствии сахарного диабета. По данным крупного мета-анализа, изучавшего однонуклеотидный полиморфизм (SNP) рецептора ИЛ-6 Asp358A1a, обнаружено, что носительство данного полиморфизма снижало риск развития ИБС на 3,4% для каждой копии гена [29]. Полученные результаты могут свидетельствовать о причинно-следственной связи в передаче сигналов ИЛ-6 и ИБС. Вместе с тем установлено, что утяжеление сердечной недостаточности связано с CG-генотипом ИЛ-6 (174G/C), а также с концентрацией ИЛ-6 (независимо от фракции выброса левого желудочка) [30].

В крупном исследовании BIOSTAT-CHF с участием 2329 пациентов примерно у половины (56%) из них содержание ИЛ-6 в плазме крови было выше нормы [31]. Увеличение концентрации N-концевого натрийуретического пептида, прокальцитонина и гепсидина наряду с более молодым возрастом, дефицитом железа, фибрилляцией предсердий и фракцией выброса левого желудочка более 40% предсказывало повышение уровня ИЛ-6. Этот цитокин в свою очередь, независимо от других показателей, позволял прогнозировать наступление первичной конечной точки (смерти от всех причин наряду с госпитализациями по поводу хронической сердечной недостаточности в течение 2 лет), а также смерти от ССЗ и других патологических процессов [31]. Результаты исследований по изучению взаимосвязи содержания ИЛ-6 в сыворотке крови и смертности пациентов оказались противоречивыми [22]. В исследованиях отмечено, что повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке крови дают ценную информацию для оценки риска долгосрочной сердечно-сосудистой смертности при инфаркте миокарда и могут служить мощным предиктором летальных исходов как от ССЗ, так и от всех иных причин [22, 32, 33]. Уровень ИЛ-6 в плазме крови у пациентов с острой сердечной недостаточностью может предсказывать наступление летального исхода как в крат-

ковременной, так и в долгосрочной перспективе [34, 35]. Установлена положительная связь между концентрацией циркулирующего ИЛ-6 и риском смерти от ССЗ [22]. В исследовании с участием нескольких тысяч жителей Восточной Европы в возрасте старше 65 лет обнаружено, что уровень ИЛ-6 с годами увеличивается как у тех, кто никогда не страдал ССЗ, сахарным диабетом 2 типа или онкологическими процессами, так и в подгруппе лиц с разными возраст-ассоциированными заболеваниями [36]. Надо сказать, что среди «успешно стареющих» людей уровень ИЛ-6 был ниже по сравнению с аналогичным показателем у остальных участников исследования. Более высокие показатели ИЛ-6 были связаны с худшими физическими параметрами и когнитивными способностями, при этом более длительная выживаемость сопряжена с более низкими концентрациями ИЛ-6. Таким образом, низкое содержание ИЛ-6 отражает в известной мере хорошие показатели физических и когнитивных способностей, а также меньший риск смерти [36].

Гомоцистеин

Гомоцистеин известен как независимый фактор риска развития атеросклероза [37]. Атеросклероз определяется как непрерывное воспалительное повреждение интимы артерий с повышенной проницаемостью для плазмы, отложением липидов плазмы в бляшках, фиброзом и кальцификацией бляшек. Гомоцистеин может опосредовать формирование сердечно-сосудистых заболеваний несколькими разными механизмами, такими как его неблагоприятное воздействие на эндотелий сосудов и гладкомышечные клетки с результирующими изменениями в субклинической структуре, и на функции артерий [38]. Некоторые из предполагаемых механизмов этих эффектов включают увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальную дисфункцию, окислительное повреждение, увеличение синтеза коллагена и ухудшение эластического материала артериальной стенки [38]. Изучение влияния гомоцистеина на экспрессию СРБ и исследование родственного механизма в гладкомышечных клетках сосудов (ГКС) показало, что гомоцистеин значительно индуцирует экспрессию мРНК и белков СРБ в ГКС как *in vitro*, так и *in vivo* [37]. Гомоцистеин усиливал экспрессию субъединицы NR1 (N-метил-D-аспаратного рецептора (NMDAR)), в то время как МК-801 снижал индуцированную гомоцистеином экспрессию СРБ в VSMCs. Исследование показало, что гомоцистеин способен инициировать воспалительный ответ в гладкомышечных клетках сосудов, стимулируя выработку СРБ, которая опосредуется сигнальным путем NMDAR-ROS-ERK1/2/p38-NF-κB. Эти результаты дали новые доказательства роли гомоцистеина в патогенезе атеросклероза [37]. В разных исследованиях *in vitro* доказано, что гомоцистеин вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Он также играет определенную роль в повыше-

нии активности ГМГ-КоА-редуктазы, которая в свою очередь увеличивает синтез холестерина [39]. Повышенный уровень холестерина способствует развитию атеросклероза и, следовательно, является фактором риска развития ИБС. Установлено, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови значительно выше у лиц с ИБС, чем у лиц без данного заболевания. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови положительно коррелировало с тяжестью ИБС [39]. Считается, что роль гомоцистеина в эндотелиальной дисфункции опосредуется такими механизмами, как окислительный стресс, активация ядерного фактора- κB (NF- κB), воспаление и ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [40]. В то же время в нескольких наблюдательных исследованиях сообщалось о слабых положительных ассоциациях между общей концентрацией гомоцистеина и толщиной комплекса интимы-медии сонной артерии в недиабетической популяции, и лишь немногие перекрестные исследования рассматривают эту ассоциацию в контексте сахарного диабета [40]. При многофакторном анализе сохранялись значимые корреляции между возрастом, диастолическим артериальным давлением и функцией почек. Общий уровень гомоцистеина в плазме также коррелировал с измерениями толщины комплекса интимы-медии общей и внутренней сонной артерий [40]. Исследователи сообщили о значимой связи концентрации гомоцистеина в сыворотке крови с разными показателями артериальной жесткости, такими как пульсовое давление и жесткость аорты, оцениваемыми по скорости каротидно-бедренной пульсовой волны (ПВ) в общей популяции [38]. Установлено, что каротидно-бедренная ПВ достоверно выше в группе с высоким содержанием гомоцистеина, чем в группе с нормальным его содержанием ($p=0,01$), однако не было никакой разницы в каротидно-лучевой ПВ между группой с высоким содержанием гомоцистеина и группой с нормальным его содержанием [38]. Линейный регрессионный анализ показал, что уровень гомоцистеина достоверно связан с каротидно-бедренной ПВ ($p<0,001$), тогда как с каротидно-лучевой ПВ никакой связи не обнаружено [38]. Возможные механизмы, объясняющие связь между гипергомоцистеинемией и жесткостью аорты, еще не полностью установлены. Основные гипотезы, основанные на данном исследовании, заключаются в том, что гомоцистеин играет потенциальную роль в ремоделировании артериальной стенки, что приводит к повреждению сосудов [38]. Это исследование, как и предыдущее, также показало, что повышенный уровень гомоцистеина может усиливать окислительный стресс и воспаление эндотелиальных клеток сосудов, снижать выработку и биодоступность оксида азота (сильного расслабляющего фактора) эндотелием [38]. Существуют также убедительные доказательства того, что окисление – это часть механизма, приписываемого повышению уровня гомоцистеина и атеросклерозу [39].

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция включает спектр патологических состояний, связанных с дисбалансом между эндотелиальными веществами, опосредующими вазодилатацию, антимитогенными и антитромбогенными свойствами, и веществами, обладающими сосудосуживающим, протромботическим и пролиферативным потенциалом [41]. В частности, участие NO и эндотелина-1 как типичных веществ, синтезируемых эндотелием, в патогенезе коронарного спазма артерий как на эпикардиальном, так и на микрососудистом уровне подтверждается разными экспериментами на животных и клиническими исследованиями. Кроме того, иммуногистологические данные в биоптатах эндокарда симптоматических пациентов с беспрепятственными коронарными артериями выявили повышенное расширение активированных эндотелиальных клеток, что указывает на нарушение целостности эндотелия у пациентов со спазмом микрососудов [42].

Эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, в поддержании баланса между протромботической и профибринолитической активностью. Свои эффекты эндотелий оказывает посредством выделения ряда вазоактивных веществ. К основным эндотелий-зависимым вазодилаторам относятся оксид азота, простагландин и брадикинин. Они также регулируют местные процессы гемостаза и тормозят рост гладкомышечных клеток сосудов. Вазоконстрикторы, такие как эндотелин, тромбоксан A2 и ангиотензин II, способствуют атерогенезу. Нарушение баланса между эндотелиальными факторами релаксации и констрикции рассматривается как дисфункция эндотелия. Целый ряд состояний, признанных факторами риска атеросклероза, тем или иным образом приводят к эндотелиальной дисфункции. В связи с этим актуально использование показателей функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений у лиц с факторами риска атеросклероза еще до появления клинических признаков заболевания, а также назначения патогенетической терапии на данном этапе, что позволит улучшить прогноз у пациентов [12].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как основной механизм формирования гипертонической болезни (ГБ) и ее осложнений, а также служит количественным маркером ее прогрессирования [43]. По данным ряда исследований, эндотелий вовлекается в патологический процесс на самых ранних стадиях ГБ [44]. Л. А. Лапшиной и соавторами [45] отмечено, что уровень эндотелина-1 в плазме крови у пациентов при начальных стадиях ГБ достоверно превышает таковой у здоровых лиц. У пациентов же с ГБ 2 и 3 стадии уровень эндотелина-1 и его предшественника повышается в десятки раз. В ряде клинических исследований не только при ГБ, но и при других патологических состояниях продемонстрировано увеличение уровня эндоте-

лина-1 [43, 46, 47]. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови наиболее высока у пациентов с АГ, сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у пациентов, перенесших мозговую инсульт или транзиторные ишемические атаки [12]. При острой ишемии миокарда уровень эндотелина-1 в крови повышается еще в большей степени. В ходе ряда экспериментальных и клинических исследований также установлено увеличение уровня эндотелина-1 в плазме крови при хронической сердечной недостаточности [48, 49].

Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии кли-

нико-лабораторных факторов эндотелиальной дисфункции (МРС-1, СРБ, NO, TNF-А, ИЛ-6, гомоцистеин) на развитие основных заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений. Следовательно, они могут быть причастны к формированию гемодинамических осложнений при анестезии во время кардиохирургических вмешательств и при ведении кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде. Тем самым ранняя диагностика и изучение основных элементов клеточной гипоксии позволит снизить развитие гемодинамических осложнений при кардиохирургических оперативных вмешательствах.

Литература

1. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery / L. Ball [et al.] // *Current Opinion in Critical Care*. – 2016. – Vol. 4, № 22. – P. 386-392. – doi: 10.1097/MCC.0000000000000319.
2. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference / G. Landoni [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2011. – Vol. 55, № 3. – P. 259-266. – doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02381.x.
3. EuroSCORE II / S. Nashef [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2012. – Vol. 41, № 4. – P. 734-744. – doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
4. Cardiac dysfunction in the CABG patient / S. Siribaddana // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 166-171. – doi: 10.1016/j.coph.2012.01.010.
5. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии / Ж. С. Филипповская [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 13-21. – doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-13-21.
6. Monocyte chemoattractant protein-1 induces endothelial cell apoptosis in vitro through a p53-dependent mitochondrial pathway / X. Zhang [et al.] // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. – 2011. – Vol. 43, № 10. – P. 787-795. – doi: 10.1093/abbs/gmr072.
7. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review / Y. I. Tichelaar [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – Vol. 107, № 5. – P. 827-837. – doi: 10.1160/TH11-09-0611.
8. Monocyte chemoattractant protein-1 contributes to gut homeostasis and intestinal inflammation by composition of IL-10-producing regulatory macrophage subset / Y. Takada [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 184, № 5. – P. 2671-2676. – doi: 10.4049/jimmunol.0804012.
9. Cell Type-Specific Roles of NF-κB Linking Inflammation and Thrombosis / M. Mussbacher [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 85. – doi: 10.3389/fimmu.2019.00085.
10. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk / B. C. Teixeira [et al.] // *Jornal Vascular Brasileiro*. – 2014. – Vol. 13, № 2. – P. 108-115. – doi: 10.1590/jvb.2014.054.
11. The Vascular Endothelium and Human Diseases / P. Rajendran [et al.] // *Int Journal of Biological Sciences*. – 2013. – Vol. 9, № 10. – P. 1057-1069. – doi: 10.7150/ijbs.7502.
12. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е. Н. Воробьева [и др.] // *Acta Biologica Sibirica*. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 21-40. – <http://dx.doi.org/10.14258/abs.v2i1-4.923>.
13. Infectious and inflammatory stimuli decrease endothelial nitric oxide synthase activity in vitro / S. Cardaropolis [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2003. – Vol. 21, № 11. – P. 2103-2110. – doi: 10.1097/00004872-200311000-00020.
14. Depletion of NADP(H) due to CD38 activation triggers endothelial dysfunction in the postischemic heart / L. A. Reyes [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2015. – Vol. 112, № 37. – P. 11648-11653. – doi: 10.1073/pnas.1505556112.
15. von Willebrand factor antagonizes nitric oxide synthase to promote insulin resistance during hypoxia / B. Singh [et al.] // *Biochemistry*. – 2014. – Vol. 53, № 1 – P. 115-126. – doi: 10.1021/bi401061e.
16. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia / K. Matsubara [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 4600-4614. – doi: 10.3390/ijms16034600.
17. Механизмы развития сердечнососудистой патологии при остеоартрозе / В. Н. Коваленко [и др.] // *Украинский кардиологический журнал*. – 2016. – № 5. – С. 67-82.
18. TNFalpha regulates apoptosis of human vascular smooth muscle cells through gap junctions / M. Tang [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 1407-1411. – doi: 10.3892/mmr.2017.6106.
19. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis / Y. V. Bobryshev [et al.] // *BioMed Research International*. – 2016. – Vol. 2016. – Art. nr. 9582430. – doi: 10.1155/2016/9582430.
20. Цитокины про и противовоспалительной субпопуляций макрофагов и их значение в формировании и стабилизации атеросклеротических бляшек в сонных артериях человека / В. С. Шишкина [и др.] // *Кардиологический вестник*. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 62-70.
21. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания / С. С. Дунаевская [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 108-118. – doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118.
22. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease /

- D. Su [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – Vol. 2013. – Art. 726178. – doi: 10.1155/2013/726178.
23. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in patients with type-2 diabetes without structural heart disease / T. Shinohara [et al.] // *The Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. – 2012. – Vol. 3. – Art. 209. – doi: 10.4172/2155-9880.1000209.
 24. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications / D. Qu [et al.] // *Br J Pharmacol*. – 2014. – Vol. 171, № 15. – P. 3595-3603. – doi:10.1111/bph.12713.
 25. From CRP to IL-6 to IL-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection / P. M. Ridker // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118, № 1. – P. 145-156. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
 26. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review / J. Danesh [et al.] // *PLoS Med*. – 2008. – Vol. 5, № 4. – P. e78. – doi: 10.1371/journal.pmed.0050078.
 27. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein cholesterol with incident coronary heart disease: Cardiovascular Health Study / D. M. Tehrani [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 231, № 2. – P. 246-251. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.036.
 28. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / S. Kaptoge [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35, № 9. – P. 578-589. – doi: 10.1093/eurheartj/ehz367.
 29. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies / N. Sarwar [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9822. – P. 1205-1213. – doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
 30. Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure / V. Eskandari [et al.] // *Irish Journal of Medical Science*. – 2018. – Vol. 187, № 2. – P. 359-368. – doi: 10.1007/s11845-017-1680-2.
 31. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study / G. Markousis-Mavrogenis [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 8. – P. 965-973. – doi: 10.1002/ejhf.1482.
 32. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals / S. Giovannini [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2011. – Vol. 59, № 9. – P. 1679-1685. – doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x.
 33. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review / J. Danesh [et al.] // *PLoS Med*. – 2008. – Vol. 5, № 4. – Art. 78. – doi: 10.1371/journal.pmed.0050078.
 34. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events / A. Hamzic-Mehmedbasic // *Medical Archives*. – 2016. – Vol. 70, № 4. – P. 252-255. – doi: 10.5455/medarh.2016.70.252-255.
 35. Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short- and long-term mortality in patients with acute heart failure / R. Pudil [et al.] // *Acta Medica (Hradec Králové)*. – 2010. – Vol. 53, № 4. – P. 225-228.
 36. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study / M. Puzianowska-Kuźnicka [et al.] // *Immunity & Ageing*. – 2016. – Vol. 13. – Art. 21. – doi: 10.1186/s12979-016-0076-x.
 37. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells / X. Pang [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 236, № 4. – P. 73-81. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.021.
 38. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study / S. Zhang [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 32-38. – doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007.
 39. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease / V. Shenov [et al.] // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 339-344. – doi: 10.1007/s12291-013-0373-5.
 40. DCCT/EDIC Research Group. 15: plasma total homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: a prospective study / A. Basu [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 236, № 1. – P. 188-195. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.001.
 41. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice / A. J. Flammer [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, № 1. – P. 753-767. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
 42. Biopsy-confirmed endothelial cell activation in patients with coronary microvascular dysfunction / H. Lindemann [et al.] // *Journal of Coronary Artery Disease*. – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 216-222. – doi: 10.1097/MCA.0000000000000599.
 43. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // *Казанский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659-665. – doi: 10.17750/КМЖ2015-659.
 44. Эндотелиальная дисфункция при стабильной стенокардии и инфаркте миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / М. А. Попова [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 68-74. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-6-68-74>.
 45. Эндотелиальная дисфункция при начальных стадиях артериальной гипертензии и способы ее немедикаментозной коррекции / Л. А. Лапшина [и др.] // *Украинский терапевтический журнал*. – 2001. – № 3. – С. 39-42.
 46. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature / T. Münzel [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 2. – P. 212-229. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.035.
 47. Endothelium-derived essential signals involved in pancreas organogenesis / D. Talavera-Adame // *World Journal of Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 40-49. – doi: 10.5493/wjem.v5.i2.40.
 48. Зимницкая, О. В. Плазменные маркеры эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни (обзор литературы) / О. В. Зимницкая, М. М. Петрова, Д. С. Каскаева // *В мире научных открытий*. – 2015. – № 4 (64). – С. 204-230. – doi: 10.12731/wsd-2015-4-12.
 49. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension / E. Gkaliagkousi [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2015. – Vol. 17, № 11. – Art. 85. – doi: 10.1007/s11906-015-0596-3.

References

1. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):386-392. doi: 10.1097/MCC.0000000000000319.
2. Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, Rodseth RN, Biondi-Zoccai G, Silvey G, Salvi L, Camporesi E, Comis M, Conte

- M, Bevilacqua S, Cabrini L, Cariello C, Caramelli F, De Santis V, Del Sarto P, Dini D, Forti A, Galdieri N, Giordano G, Gottin L, Greco M, et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(3):259-266. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02381.x.
3. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-744. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
 4. Siribaddana S. Cardiac dysfunction in the CABG patient. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(2):166-171. doi: 10.1016/j.coph.2012.01.010.
 5. Filippovskaja ZhS, Gerasimenko ON, Grebenchikov OA, Zinovkin RA, Larkov RN, Ulitkina ON, Skripkin YuV, Likhvantsev VV. Oksidantnyj stress i rannije oslozhneniya posleoperacionnogo perioda v kardiokirurgii [Oxidative stress and early post-operative complications in cardiac surgery]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* [Messenger of Anesthesiology and Resuscitation]. 2016;13(6):13-21. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-13-21. (Russian).
 6. Zhang X, Liu X, Shang H, Xu Y, Qian M. Monocyte chemoattractant protein-1 induces endothelial cell apoptosis in vitro through a p53-dependent mitochondrial pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2011;43(10):787-95. doi: 10.1093/abbs/gmr072.
 7. Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):827-837. doi: 10.1160/TH11-09-0611.
 8. Takada Y, Hisamatsu T, Kamada N, Kitazume MT, Honda H, Oshima Y, Saito R, Takayama T, Kobayashi T, Chinen H, Mikami Y, Kanai T, Okamoto S, Hibi T. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Contributes to Gut Homeostasis and Intestinal Inflammation by Composition of IL-10-Producing Regulatory Macrophage Subset. *The Journal of Immunology.* 2010;184(5):2671-2676. doi: 10.4049/jimmunol.0804012.
 9. Mussbacher M, Salzman M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, Hohensinner P, Basilio J, Petzelbauer P, Assinger A, Schmid JA. Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Linking Inflammation and Thrombosis. *Front Immunol.* 2019;10:85. doi: 10.3389/fimmu.2019.00085.
 10. Teixeira, Bruno Costa; Lopes, André Luiz; Macedo, Rodrigo Cauduro Oliveira; Correa, Cleiton Silva; Ramis, Thiago Rozales; Ribeiro, Jerri Luiz; Reischak-Oliveira, Alvaro. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *Jornal Vascular Brasileiro.* 2014;13(2):108-115. doi: 10.1590/jvb.2014.054.
 11. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-1069. doi:10.7150/ijbs.7502.
 12. Vorobyeva EN, Vorobyev RI, Sharlaeva EA, Fomicheva ML, Sokolova GG, Kazizaeva AS, Batanina IA. Disfunkcija jendotelija pri serdechno-sosudistyh zabolevanijah: faktory riska, metody diagnostiki i korekcii [Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: Risk factors, methods of diagnostic, and correction]. *Acta Biologica Sibirica.* 2016;2(1):21-40. <http://dx.doi.org/10.14258/abs.v2i1-4.923>. (Russian).
 13. Cardaropoli S, Silvagno F, Morra E, Pescarmona GP, Todros T. Infectious and inflammatory stimuli decrease endothelial nitric oxide synthase activity in vitro. *Journal of hypertension.* 2003;21(11):2103-2110. doi: 10.1097/00004872-200311000-00020.
 14. Reyes LA, Boslett J, Varadharaj S, De Pascali F, Hemann C, Druhan LJ, Ambrosio G, El-Mahdy M, Zweier JL. Depletion of NADP(H) due to CD38 activation triggers endothelial dysfunction in the posts ischemic heart. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(37):11648-11653. doi: 10.1073/pnas.1505556112.
 15. Singh B, Biswas I, Garg I, Sugadev R, Singh AK, Dey S, Khan GA. von Willebrand factor antagonizes nitric oxide synthase to promote insulin resistance during hypoxia. *Biochemistry.* 2014;53(1):115-126. doi: 10.1021/bi401061e.
 16. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):4600-4614. doi: 10.3390/ijms16034600.
 17. Kovalenko VM, Talaieva TV, Kozlyuk AS, Bratus VV. Mehanizmy razvitiya serdechno-sosudistoj patologii pri osteoartroze [Mechanisms of development of cardiovascular pathology in osteoarthritis]. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal* [Ukrainian Journal of Cardiology]. 2016;5:67-82. (Russian).
 18. Tang M, Fang J. TNF α regulates apoptosis of human vascular smooth muscle cells through gap junctions. *Mol Med Rep.* 2017;15(3):1407-1411. doi: 10.3892/mmr.2017.6106.
 19. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, Nikiforov NG, Orekhov AN. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9582430. doi: 10.1155/2016/9582430.
 20. Shishkina VS, Chelombitko MA, Efremova YuE, Fedorov AV, Ilyinskaya OP, Tararak EM. Citokiny pro i antivozpalitelnoj subpopuljacii makrofagov i ih znachenie v formirovanii i stabilizacii ateroskleroticheskijh bljashkek v sonnyh arterijah cheloveka [Cytokines of pro- and anti-inflammatory macrophages subpopulations and their role in formation and stabilization of atherosclerotic plaques in human carotid arteries]. *Kardiologicheskij vestnik* [Russian Cardiology Bulletin]. 2014;9(4):62-70. (Russian).
 21. Dunaevskaya SS, Vinnik YuS. Razvitie jendotelialnoj disfunkcii pri obliterirujushhem ateroskleroze sosudov nizhnih konechnostej i markery prognozirovaniya techenija zabolevanija [Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease]. *Bjulleten sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2017;16(1):108-118. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118. (Russian).
 22. Su D, Li Z, Li X, Chen Y, Zhang Y, Ding D, Deng X, Xia M, Qiu J, Ling W. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. *Mediators. Inflamm.* 2013;2013:726178. doi: 10.1155/2013/726178.
 23. Shinohara T, Takahashi N, Okada N, Ayabe R, Kondo H, Yufu K, Nakagawa M, Hara M, Saikawa T. Interleukin-6 as an Independent Predictor of Future Cardiovascular Events in Patients with Type-2 Diabetes without Structural Heart Disease. *J Clin Exp Cardiol.* 2012;3:209. doi: 10.4172/2155-9880.1000209.
 24. Qu D, Liu J, Lau CW, Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br J Pharmacol.* 2014;171(15):3595-3603. doi: 10.1111/bph.12713.
 25. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel

- Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145-156. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
26. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, Wensley F, Higgins JP, Lennon L, Eiriksdottir G, Rumley A, Whincup PH, Lowe GD, Gudnason V. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med.* 2008;5(4):78. doi: 10.1371/journal.pmed.0050078.
 27. Tehrani DM, Gardin JM, Yanez D, Hirsch CH, Lloyd-Jones DM, Stein PK, Wong ND. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2013;231(2):246-251. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.036.
 28. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, Di Angelantonio E, Gudnason V, Rumley A, Lowe GD, Jørgensen T, Danesh J. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(9):578-89. doi: 10.1093/eurheartj/eh367.
 29. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, Gorman DN, Gao P, Saleheen D, Rendon A, Nelson CP, Braund PS, Hall AS, Chasman DI, Tybjaerg-Hansen A, Chambers JC, Benjamin EJ, Franks PW, Clarke R, Wilde AA, Trip MD, Steri M, Witteman JC, Qi L, van der Schoot CE, de Faire U, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012;379(9822):1205-13. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
 30. Eskandari V, Amirzargar AA, Mahmoudi MJ, Rahnemoon Z, Rahmani F, Sadati S, Rahmati Z, Gorzin F, Hedayat M, Rezaei N. Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure. *Ir J Med Sci.* 2018;187(2):359-368. <https://doi.org/10.1007/s11845-017-1680-2>
 31. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos GS, van der Harst P, Lang CC, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, Zannad F, Zwinderman AH, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Kakkor R, Voors AA, van der Meer P. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):965-973. doi: 10.1002/ejhf.1482.
 32. Giovannini S, Onder G, Liperoti R, Russo A, Carter C, Capoluongo E, Pahor M, Bernabei R, Landi F. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(9):1679-1685. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x.
 33. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, Wensley F, Higgins JP, Lennon L, Eiriksdottir G, Rumley A, Whincup PH, Lowe GD, Gudnason V. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Medicine.* 2008;5(4):78. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050078>.
 34. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory Cytokines as Risk Factors for Mortality after Acute Cardiac Events. *Med Arch.* 2016;70(4):252-255. doi: 10.5455/med-arch.2016.70.252-255.
 35. Pudil R, Tichý M, Andráš C, Reháček V, Bláha V, Vojáček J, Palicka V. Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short- and long-term mortality in patients with acute heart failure. *Acta medica (Hradec Králové).* 2010;53(4):225-228.
 36. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarż M, Wieczorowska-Tobis K, Nadrowski P, Chudek J, Slusarczyk P, Skalska A, Jonas M, Franek E, Mossakowska M. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun Ageing.* 2016;13:21. doi: 10.1186/s12979-016-0076-x.
 37. Pang X, Liu J, Zhao J, Mao J, Zhang X, Feng L, Han C, Li M, Wang S, Wu D. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2014;236(1):73-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.021
 38. Zhang S, Bai YY, Luo LM, Xiao WK, Wu HM, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11(1):32-38. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007.
 39. Shenoy V, Mehendale V, Prabhu K, Shetty R, Rao P. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem.* 2014;29(3):339-344. doi: 10.1007/s12291-013-0373-5.
 40. Basu A, Jenkins AJ, Stoner JA, Thorpe SR, Klein RL, Lopes-Virella MF, Garvey WT, Lyons TJ. DCCT/EDIC Research Group. Plasma total homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: a prospective study. *Atherosclerosis.* 2014;236(1):188-195. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.001.
 41. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Lüscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;7;126(6):753-767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
 42. Lindemann H, Petrovic I, Hill S, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Schäufele T, Klingel K, Sechtum U, Ong P. Biopsy-confirmed endothelial cell activation in patients with coronary microvascular dysfunction. *Coron Artery Dis.* 2018;29(3):216-222. doi: 10.1097/MCA.0000000000000599.
 43. Melnikova YuS, Makarova TP. Jendotelialnaja disfunkcija kak centralnoe zveno patogeneza hronicheskikh boleznej [Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis]. *Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan medical journal]*. 2015;96(4):659-665. doi: 10.17750/KMJ2015-659. (Russian).
 44. Popova MA, Terentyeva NN, Dolgoplova DA, Marenina TV. Jendotelialnaja disfunkcija pri stabilnoj stenokardii i infarkte miokarda v sochetanii s hronicheskoy obstruktivnoj boleznju legkih [Endothelial dysfunction in stable angina and myocardial infarction combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Byulleten sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2015;14(6):68-74. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-6-68-74>. (Russian).
 45. Lapshina LA, Molodin VI, Shevchenko OS. Jendotelialnaja disfunkcija pri nachalnyh stadijah arterialnoj gipertenzii i sposoby ee nemedikamentoznoj korrekcii [Endothelial dysfunction in the initial stages of arterial hypertension and methods of its non-drug correction]. *Ukrainskij terapevticheskij zhurnal [Ukrainian therapeutic journal]*. 2001;3:39-42. (Russian).
 46. Münzel T, Camici GG, Maack C, Bonetti NR, Fuster V, Kovacic JC. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):212-229. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.035.

47. Talavera-Adame D, Dafoe DC. Endothelium-derived essential signals involved in pancreas organogenesis. *World J Exp Med.* 2015;5(2):40-49. doi: 10.5493/wjem.v5.i2.40.
48. Zimnitskaya OV, Petrova MM, Kaskaeva DS. Plazmennye markery jendotelialnoj disfunkcii pri gipertonicheskoj bolezni (obzor literatury) [Plasma markers of endothelial dysfunction in hypertension (review)]. *V mire nauchnyh otkrytij* [In the world of scientific discoveries]. 2015;4(64):204-230. doi: 10.12731/wsd-2015-4-12. (Russian).
49. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(11):85. doi: 10.1007/s11906-015-0596-3.

THE INFLUENCE OF CLINICAL AND LABORATORY FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF HEMODYNAMIC COMPLICATIONS DURING ANESTHESIA IN CARDIAC SURGERY

R. E. Yakubtsevich¹, K. O. Kratkou²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

Background. Currently, cardioanesthesiology is one of the most actively developing areas of modern medicine. Thanks to new methods of treatment, the contingent of patients for whom it became possible to undergo cardiac surgery has significantly expanded. The main problems that lead to hemodynamic complications are endothelial dysfunction and cellular hypoxia.

Purpose. To present data on the influence of clinical and laboratory factors of endothelial dysfunction and cellular hypoxia on the development of hemodynamic complications during anesthesia in cardiac surgery.

Material and methods. The review and analysis of literature data from 49 sources is presented.

Results. The laboratory markers of endothelial dysfunction leading to the development of major hemodynamic complications in cardiovascular diseases are MPC-1, CRP, NO, TNF- α , IL-6, homocysteine.

Conclusion. The data obtained indicate a significant effect of cell markers (MPC-1, CRP, NO, TNF- α , IL-6, homocysteine) as well as clinical and laboratory factors of endothelial dysfunction not only on the development of major diseases of the cardiovascular system, but also on their complications. An early study of these markers can improve anesthesia during cardiac surgery as well as reduce complications in the postoperative period.

Keywords: cardioanesthesiology, hemodynamic complications, cell markers, endothelial dysfunction.

For citation: Yakubtsevich RE, Kratkou KO. Influence of clinical and laboratory factors on the development of hemodynamic complications during anesthesia with cardiac surgery. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(4):367-375. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-367-375>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах/About the authors

*Якубцевич Руслан Эдуардович / Yakubtsevich Ruslan, e-mail: jackruslan@tut.by, ORCID: 0000-0002-8699-8216

Кротков Кирилл Олегович / Kratkou Kirill, e-mail: k-krotkov@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 26.01.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 02.07.2021