

Факторы воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиального повреждения при коронарном шунтировании у пациентов с одно – и многососудистым поражением коронарного русла

О. А. Рубаненко^{1,2}, О. В. Фатенков¹, С. М. Хохлунов^{1,2}, Н. А. Кириченко¹, Т. М. Кузьмина¹

¹ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара

² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», г. Самара

Абстракт

Цель. Оценить изменения факторов воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиального повреждения при проведении операции коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с одно – и многососудистым поражением коронарного русла.

Материалы и методы. Обследован 101 пациент, который распределен на 2 группы: в 1 группе – больные с однососудистым шунтированием (16 пациентов, 68,8% мужчин, средний возраст $59,1 \pm 8,2$ лет), во 2 группе – больные с многососудистым шунтированием (85 пациентов, 80% мужчин, средний возраст $62,2 \pm 7,7$ лет). Интерлейкин – 6 (ИЛ-6), интерлейкин – 8 (ИЛ-8), интерлейкин – 10 (ИЛ-10), С – реактивный белок (СРБ), фибриноген, супероксиддисмутаза (СОД), тропонин I изучали при поступлении и после операции на $3,8 \pm 1,4$ сутки.

Результаты. Уровень СРБ, ИЛ-8, ИЛ-10 после КШ повышается у пациентов обеих групп, при этом их концентрация оставалась в пределах нормальных значений. Уровень ИЛ-6 в послеоперационном периоде был значимо выше во 2 группе при сравнении с 1 группой ($59,0 \pm 29,4$ пг/мл против $34,3 \pm 28,2$ пг/мл, $p = 0,03$). Уровень СОД до реконструктивной операции в обеих группах был выше нормы, при этом во 2 группе уровень данного показателя был достоверно больше ($3128,0 \pm 2286,6$ Ед/г против $2389,0 \pm 1998,7$ Ед/г, $p = 0,03$). После КШ отмечалось значимое снижение концентрации СОД, при этом концентрация маркера оставалась высокой среди больных с многососудистым шунтированием ($1966,9 \pm 1635,1$ единиц/г против $1182,5 \pm 965,2$ единиц/г, $p = 0,03$). Среди пациентов обеих групп наблюдалось повышение уровня тропонина I после реваскуляризации миокарда, однако различия не достигли статистической значимости.

Заключение. Наша работа продемонстрировала достоверное увеличение уровня интерлейкина – 6, сохранение повышенной концентрации супероксиддисмутазы у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым шунтированием в раннем послеоперационном периоде, что подтверждает высокую активность факторов воспаления и антиоксидантной защиты при реконструктивных операциях. Уровень тропонина после коронарного шунтирования повышается, но различия недостоверны при сравнении исследуемых групп.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, воспаление, антиоксидант, тропонин.

Factors of inflammation, antioxidant protection and myocardial damage in coronary artery bypass graft in patients with single and multivessel coronary disease

O. A. Rubanenko^{1,2}, O. V. Fatenkov¹, S. M. Khokhlunov^{1,2}, O. A. Kirichenko¹, T. M. Kuzmina¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara regional cardiology centre, Samara, Russia

Abstract

Purpose. To estimate the dynamics of factors of inflammation, antioxidant protection and myocardial damage during coronary artery bypass surgery (CABG) in patients with single and multivessel coronary disease.

Methods. Studied were 101 patients who were divided into 2 groups: 1 group comprised 16 patients (68,8% males, mean age 59.1 ± 8.2 years) with single coronary disease, 2 group – 85 patients (80.0% males, mean age 62.2 ± 7.7 years) with multivessel coronary disease. Interleukin – 6 (IL-6), Interleukin – 8 (IL-8), Interleukin – 10 (IL-10), C – reactive protein (CRP), fibrinogen, superoxide dismutase (SOD), troponin I were studied on admission and after operation on 3.8 ± 1.4 days.

Results. The mean levels of C-reactive protein, interleukin – 8 and interleukin – 10 after CABG increased, but their concentration remained within normal range. Mean interleukin – 6 levels in postoperative period were significantly higher in patients of the 2 group comparing with the 1 group ($59,0 \pm 29,4$ pg/ml vs $34,3 \pm 28,2$ pg/ml, $p = 0,03$). Superoxide dismutase levels before operation in patients of the both groups were high, but in the 2 group the level of this indicator was significantly higher compared with the patients of the 1 group ($3128,0 \pm 2286,6$ u/g vs $2389,0 \pm 1998,7$ u/g, $p = 0,03$). After CABG we observed significant lowering of superoxide dismutase levels wherein in patients of the 2 group concentration of this indicator remained higher ($1966,9 \pm 1635,1$ u/g vs $1182,5 \pm 965,2$ u/g, $p = 0,03$). Troponin I levels increased after CABG in both groups but differences between groups were not significant.

Conclusion. Our work showed significant rising of interleukin – 6 and superoxidisedismutase level in early postoperative period, which demonstrated a high activity of factors of inflammation, antioxidant protection and myocardial damage during reconstructive operations. Troponin levels after CABG also rise but the differences between groups are not significant.

Keywords: coronary artery bypass graft, inflammation, antioxidant, troponin.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются главной причиной смертности в индустриально развитых странах и Российской Федерации. В основе ИБС лежит атеросклеротическое поражение венечных артерий, в патогенезе которого большое значение придается хроническому воспалительному компоненту [1]. Для пациентов с многососудистым поражением коронарного русла реконструктивные хирургические вмешательства остаются самыми эффективными методами лечения [2]. Ишемия и реперфузия во время пережатия аорты при искусственном кровообращении у больных с множественными шунтами обуславливают повреждение миокарда, что приводит к возникновению оксидативного стресса [3].

Некоторые авторы показали, что большее количество накладываемых шунтов способствует активной воспалительной реакции, что, в свою очередь, определяет возникновение периоперационных осложнений, в частности фибрилляции предсердий (ФП) [4, 5]. Однако в работе LotfiA. с соавт. (2011) показано, что ни количество шунтов, ни тип шунтов не влияют на риск развития аритмии [6], что соответствует мнению других авторов [7]. С другой стороны, HuebW. с соавт. (2010) выявил, что среди больных, подвергающихся реконструктивным операциям на работающем сердце, меньшее количе-

ство шунтов ассоциировалось с увеличением новых случаев послеоперационной ФП (ПОФП) [8].

Таким образом, учитывая противоречивые данные литературы, изучение влияния показателей воспаления, антиоксидантной защиты, миокардиального повреждения на развитие ранних послеоперационных осложнений при выполнении одно – и многососудистого коронарного шунтирования (КШ) является актуальным, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность проводимой дифференцированной фармакотерапии.

Цель

Определить влияние коронарного шунтирования в зависимости от объема хирургического вмешательства на факторы воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиального повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца и оценить распространенность фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде.

Пациенты и методы исследования

В исследование включен 101 пациент с ИБС, последовательно поступившие для выполнения операции КШ в ГБУЗ СОККД в период с 25.01.2015 по 30.06.2015 гг.

Критерии исключения: обострение ИБС, пороки сердца, выраженные нарушения функции печени

и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатии, системные заболевания соединительной ткани, инфекционные заболевания.

Всем больным выполнялось стандартное предоперационное обследование, включавшее лабораторные и инструментальные методы исследования. Эхокардиография проводилась на аппаратах Logiq – 5 и 7 (США) в М-, В-, D – режимах.

Интерлейкин – 6 (ИЛ-6), интерлейкин – 8 (ИЛ-8), интерлейкин – 10 (ИЛ-10), С – реактивный белок (СРБ), фибриноген, супероксиддисмутазу (СОД), тропонин I изучали при поступлении и после операции на $3,8 \pm 1,4$ сутки. Определение уровня цитокинов, СРБ проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (China) с помощью соответствующих тест – систем: интерлейкин-6 – ИФА – БЕСТ, интерлейкин-8 – ИФА – БЕСТ, интерлейкин-10 – ИФА – БЕСТ, СРБ – ИФА – БЕСТ (ЗАО «Вектор – Бест», Новосибирск, Россия). Значение фибриногена оценивалось с использованием коагулометра STA – COMPACT (Roche, Швейцария) по Clauss (1957). Определение СОД проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (China) с помощью тест-систем ИФА – СОД (ООО «Цитокин», Санкт – Петербург, Россия). Тропонин определялся системой иммунного анализа Assu TnI на иммунохимическом анализаторе UNICEL® DXI 600 ACCESS (Beckman Coulter, USA).

Пациенты были распределены на 2 группы: в 1 группе (16 пациентов, 68,8% мужчин, средний возраст $59,1 \pm 8,2$ лет) больные с однососудистым шунтированием, во 2 группе – больные с многососудистыми шунтами (85 пациентов, 80% мужчин, средний возраст $62,2 \pm 7,7$ лет).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами непараметрической статистики ввиду неподчинения данных закону нормального распределения. Среди методов непараметрической статистики для независимых переменных использовался критерий U Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов 1 и 2 групп представлена в таблице 1.

При оценке клинической картины выявлено, что стенокардия III функционального класса отмечалась преимущественно во 2 группе (62,3% против 25,0%, $p = 0,01$). Сахарный диабет встречался только во 2 группе (18,8%). Поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) наблюдалось только среди пациентов с многососудистым шунтированием (14,3%). Операция

на работающем сердце чаще проводилась в 1 группе больных (56,3% против 3,5%, $p = 0,001$). При анализе хирургических аспектов выявлено, что время искусственного кровообращения и время пережатия аорты были больше во 2 группе при сравнении с 1 группой ($60,2 \pm 15,7$ мин против $40,3 \pm 7,1$ мин, $p = 0,03$ и $35,4 \pm 12,0$ мин против $20,0 \pm 5,7$ мин, $p = 0,048$). Распространенность послеоперационной фибрилляции предсердий во 2 группе была достоверно выше, чем в 1 группе (31,7% против 12,5%, $p = 0,04$).

Из эхокардиографических параметров размер ЛП достоверно был больше во 2 группе по сравнению с 1 группой ($40,7 \pm 4,6$ мм против $37,9 \pm 1,6$ мм, $p = 0,046$). Количество шунтов во 2 группе составило в среднем $2,8 \pm 0,7$.

При сравнении медикаментозного лечения выявлено, что бета-адреноблокаторы и иАПФ/АРА чаще принимали пациенты с многососудистым шунтированием (80,0% против 50,0%, $p = 0,02$ и 77,6% против 37,5%, $p = 0,002$).

В нашей работе проводился анализ маркеров воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиального повреждения в динамике (таблица 2).

В послеоперационном периоде в обеих группах отмечается лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы до палочкоядерных клеток, повышение концентрации фибриногена, тропонина, при этом разница между представленными группами больных не выявлена, кроме концентрации лимфоцитов. Уровень СРБ, ИЛ-8, ИЛ-10 после КШ повышается у пациентов обеих групп, при этом их концентрация оставалась в пределах нормальных значений. Концентрация ИЛ-6 в послеоперационном периоде была значимо выше во 2 группе при сравнении с 1 группой ($59,0 \pm 29,4$ пг/мл против $34,3 \pm 28,2$ пг/мл, $p = 0,03$). Уровень ИЛ-10 в предоперационном периоде выше среди пациентов с однососудистым шунтированием ($10,5 \pm 9,5$ пг/мл против $6,4 \pm 4,3$ пг/мл). Концентрация СОД до реконструктивной операции в обеих группах был выше нормы, при этом во 2 группе уровень данного показателя была достоверно выше ($3128,0 \pm 2286,6$ Ед/г против $2389,0 \pm 1998,7$ Ед/г, $p = 0,03$). После КШ отмечалось значимое снижение концентрации СОД, при этом уровень маркера оставался высоким среди больных с многососудистым шунтированием ($1966,9 \pm 1635,1$ единиц/г против $1182,5 \pm 965,2$ единиц/г, $p = 0,03$). Среди других лабораторных тестов достоверных различий между пациентами обеих групп выявлено не было.

Обсуждение полученных результатов

Хирургическое лечение больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла в сравнении с медикаментозной терапией более эффективно улучшает качество жизни и увеличивает срок выживаемости больных [9]. В настоящее

Таблица 3. Связь полиморфизма гена TLR2 (rs3804099) с риском прогностически неблагоприятного показателя по шкале SYNTAX SCORE \geq 23 баллов

Показатель	I группа (n = 16)	II группа (n = 85)	p	
Мужчины, n (%)	11 (68,8%)	68 (80%)	0,1	
Возраст, лет	59,1 \pm 8,2	62,2 \pm 7,7	0,31	
Курение, n (%)	6 (37,5%)	32 (37,6%)	0,76	
ИМТ > 30, n (%)	4 (25%)	37 (43,5%)	0,81	
Функциональный класс стенокардии	I	-	-	
	II	12 (75,0%)	32 (37,6%)	0,006
	III	4 (25,0%)	53 (62,3%)	0,006
	IV	-	(1,2%)	0,88
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	11 (68,8%)	53 (62,3%)	0,28	
Давность ИБС, мес	38,8 \pm 25,5	68,4 \pm 60,1	0,05	
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (87,5%)	85 (100,0%)	0,8	
Функциональный класс ХСН	I	-	-	
	II	14 (87,5%)	71 (83,5%)	0,27
	III	2 (12,5%)	14 (16,5%)	0,25
	IV	-	-	-
Сахарный диабет, n (%)	-	16 (18,8%)	0,049	
Нарушение мозгового кровообращения, n (%)	2 (12,5%)	7 (8,2%)	0,40	
Атеросклероз артерий БЦС, n (%)	16 (100,0%)	84 (98,8%)	0,54	
Атеросклероз артерий н/к, n (%)	14 (87,5%)	64 (75,3%)	0,12	
Патология дыхательной системы*, n (%)	2 (12,5%)	10 (11,8%)	0,34	
Заболевания почек, n (%)	3 (18,8%)	32 (37,6%)	0,12	
Бета – адреноблокаторы, n (%)	8 (50,0%)	68 (80,0%)	0,02	
иАПФ/АРА, n (%)	6 (37,5%)	66 (77,6%)	0,002	
антагонисты кальция, n (%)	3 (18,8%)	23 (27,1%)	0,36	
нитраты, n (%)	7 (43,8%)	59 (69,4%)	0,047	
диуретики, n (%)	4 (25,0%)	27 (31,7%)	0,40	
статины, n (%)	10 (62,5%)	65 (76,5%)	0,19	
ацетилсалициловая кислота, n (%)	10 (62,5%)	72 (85,4%)	0,05	
клопидогрел, n (%)	8 (50,0%)	38 (44,7%)	0,45	
Размер ЛП, мм	38,9 \pm 1,6	40,7 \pm 4,6	0,046	
КСР ЛЖ, (мм)	33,6 \pm 5,9	36,4 \pm 7,4	0,24	
КДР ЛЖ, (мм)	52,1 \pm 5,2	53,4 \pm 6,9	0,55	
КСО ЛЖ, (мл)	52,7 \pm 23,4	57,4 \pm 22,4	0,63	
КДО ЛЖ, (мл)	123,0 \pm 31,0	128,3 \pm 29,0	0,67	
ФВ ЛЖ, %	60,3 \pm 12,7	57,2 \pm 9,6	0,34	
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI)	82,3 \pm 13,1	72,7 \pm 17,1	0,08	
Ствол ЛКА > 50%, n (%)	-	11 (14,3%)	0,02	
Операция на работающем сердце, n (%)	9 (56,3%)	3 (3,5%)	0,001	
Время пережатия аорты, мин	20,0 \pm 5,7	35,4 \pm 12,0	0,048	
Время искусственного кровообращения, мин	40,3 \pm 7,1	60,2 \pm 15,7	0,03	
Время ишемии, мин	9,0 \pm 1,4	14,2 \pm 8,0	0,07	
Количество шунтов	1	2,8 \pm 0,7	<0,001	
Послеоперационная фибрилляция предсердий	2 (12,5%)	27 (31,7%)	0,04	

Примечание: *Хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит; **Хронический пиелонефрит, мочекаменный диатез; $M \pm SD$ – среднее значение и стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БЦС – брахиоцефальный ствол; иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензиногена II; ЛП – левое предсердие; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛКА – левая коронарная артерия.

время в оперативном лечении ИБС применяются как реконструктивные вмешательства множественного КШ в условиях ИК и кардиоплегии, так и операции на работающем сердце [10].

В нашей работе больные с многососудистым шунтированием чаще имели III функциональный класс стенокардии. При этом у данных пациентов в 14,3% случаев наблюдалось поражение ствола ЛКА со стенозом более 50%. Наши данные соответствуют сведениям Dhurandhar V. с соавт. (2015) [11]. Многососудистое поражение венечных артерий может быть связано с наличием у 18,8% больных 2 группы сахарного диабета, который встречался только в представленной категории пациентов. Наши результаты совпадают с данными Акчурина Р.С. с соавт. (2012) [12].

Из эхокардиографических показателей размер ЛП достоверно различался между группами. Этот параметр был больше в группе больных с многососудистым шунтированием, что, вероятно, связано с наличием артериальной гипертензии у всех больных данной когорты.

В нашей работе ФП в послеоперационном периоде чаще встречалась в группе больных с многососудистым шунтированием. Обусловлено это тем, что во 2 группе реконструктивная операция в 96,5% случаев проводилась в условиях ИК. Среди пациентов 2 группы время ИК и время пережатия аорты были длительнее, что обусловлено количеством накладываемых шунтов ($2,8 \pm 0,7$). Показано, что ИК является агрессивным компонентом кардиохирургического вмешательства. Экстракорпоральное кровообращение способствует изменению проницаемости мембран кардиомиоцитов при выделении гуморальных факторов во время оперативного воздействия и травмы при канюляции предсердий [10]. Таким образом, в нашем исследовании в качестве предикторов развития ПОФП в группе больных с многососудистым шунтированием могут являться увеличенный размер ЛП, использование ИК.

Интересным представляется изучение факторов воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиального повреждения, активируемых при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с многососудистым шунтированием. Наши данные показали высокий уровень ИЛ-6 и СОД в пред- и послеоперационном периоде во 2 группе.

Интерлейкины – семейство цитокинов, вырабатываемое эпителиальными, эндотелиальными клетками, лейкоцитами. ИЛ-6 и ИЛ-8 – провоспалительные маркеры, ИЛ-10 – противовоспалительный фактор. Нами выявлено значимое повышение послеоперационной концентрации ИЛ-6 у пациентов с многососудистым шунтированием при сравнении с группой с однососудистым шунтированием. Наши данные разнятся с результатами Stevanovic A. с соавт. (2014), где концентрация данного показателя была сопоставима в группах [10]. Уровни ИЛ-8 и ИЛ-10 после КШ были выше среди больных с многососудистым шунтированием, но отличия

не достоверны между группами пациентов. Таким образом, реконструктивная операция при однососудистом шунтировании – менее продолжительное хирургическое вмешательство, частое проводимое на работающем сердце, с меньшей концентрацией воспалительных факторов в сравнении с реваскуляризацией миокарда при многососудистом шунтировании.

Нами показано, что концентрация фибриногена, СРБ и тропонина увеличивается в изучаемых группах, но достоверные различия между ними не выявлены. Наши результаты отличаются от работы Serrano C.V. Jr. с соавт. (2010). Автор продемонстрировал значимое повышение СРБ и тропонина после операции у пациентов с многососудистым шунтированием. Кроме того, исследователь выявил, что операция однососудистого шунтирования на работающем сердце способствует меньшему повреждению миокарда и сниженной активации факторов воспаления [13].

В нашей работе выявлено предоперационное повышение СОД, что говорит об активации окислительного стресса и факторов антиоксидантной защиты у пациентов с множественным поражением коронарного русла [14]. Снижение уровня СОД в нашем исследовании свидетельствует об усиленном потреблении фермента у больных ИБС в ходе реваскуляризации миокарда. При этом концентрация биомаркера достоверно выше в группе пациентов с многососудистым шунтированием. Наши данные отличаются от результатов Stevanovic A. с соавт. (2014), где степень окислительного стресса и антиоксидантной защиты была сравнима в обеих группах [14].

Заключение. Наша работа продемонстрировала достоверное увеличение уровня интерлейкина – 6, сохранение повышенной концентрации супероксиддисмутазы у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым шунтированием в раннем послеоперационном периоде, что подтверждает высокую активность факторов воспаления и антиоксидантной защиты при реконструктивных операциях. Среди пациентов обеих групп наблюдалось повышение уровня тропонина I после реваскуляризации миокарда, однако различия не достигли статистической значимости.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *J Clin Invest.* 2007;117(1):89–93.
2. Keren MA, Sigaev IYu, Yarbekov RR, Merzlyakov VYu, Kazaryan AV, Nazarov AA, Melikulov AA, Morchadze BD. The results of coronary artery bypass graft in patients with multivessel coronary artery disease and diabetes. *Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2015;2:16–21. Russian (Керен МА, Сигаев ИЮ, Ярбеков РР, Мерзляков ВЮ, Казарян АВ, Назаров АА, Меликулов АА, Морчадзе БД. Результаты аортокоронарного шунтирования у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015;2:16–21).
3. Oktay V, Baydar O, Sinan BY, Kozal C, Abacı O, Yılmaz A, Yiğit Z, Yılmaz CE, Hatemi A, Zetin G, Kaya A. The effect of oxidative stress related with ischemia-reperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developing after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Turk SocCardiol.* 2014;42(5):419–25.
4. Hinokiyama K, Valen G, Tokuno S, Vedin JB, Vaage J. Vein graft harvesting induces inflammation and impairs vessel reactivity. *Ann ThoracSurg.* 2006;82(4):1458–64.
5. Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, Tong S, Shu M, Song Z, Li Y, Zhong L. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;169(1):62–72.
6. Lotfi A, Wartak S, Setbi P, Garb J, Giugliano GR. Postoperative atrial fibrillation is not associated with an increase risk of stroke or the type and number of grafts: a single-center retrospective analysis. *ClinCardiol.* 2011;34(12):787–90.
7. Abdulrahman RI, Parvizi R. Outcome of coronary artery bypass grafts: comparison between on pump and off pump. *Acta Med Iran.* 2010;48(3):158–63.
8. Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, Hueb AC, Soares PR, Favarato D, Vieira RD, Lima EG, Garzillo CL, Paulitch Fda S, Cüsar LA, Gersb BJ, Ramires JA. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. *The MASS III Trial. Circulation.* 2010;122(11 Suppl): S48–52.
9. Zhanataeva LL. The efficacy of current treatments for coronary heart disease. *Basic research.* 2012;2:51–3. Russian (Жанатаева ЛЛ. Эффективность применения современных методов лечения ишемической болезни сердца. *Фундаментальные исследования.* 2012;2:51–3).
10. Bokeriya LA, Avaliani VM, Merzlyakov VYu. Coronary artery bypass surgery off-pump. М.: Publisher NTSSSH Bakulev RAMS; 2008. Russian (Бокерия ЛА, Авалиани ВМ, Мерзляков ВЮ. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце. М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2008).
11. Dburandbar V, Saxena A, Parikh R, Vallely MP, Wilson MK, Butcher JK, Black DA, Tran L, Reid CM, Bannon PG. Outcomes of On-Pump versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the High Risk (AusSCORE > 5). *Heart Lung Circ.* 2015;24(12):1216–24.
12. Akchurin RS, Vlasova YE, Mershin KV. Diabetes mellitus and surgical treatment of coronary heart disease. *Vestnik Ak Ross Honey Sciences.* 2012;(1):14–9. Russian (Акчури РС, Власова ЕЕ, Мершин КВ. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. *Вестн Росс Ак Мед наук.* 2012;1:14–9).
13. Serrano CV Jr, Souza JA, Lopes NH, Fernandes JL, Nicolau JC, Blotta MH, Ramires JA, Hueb WA. Reduced expression of systemic proinflammatory and myocardial biomarkers after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *J Crit Care.* 2010;25(2):305–12.
14. Stevanovic A, Coburn M, Menon A, Rossaint R, Heyland D, Schölte G, Werker T, Wonisch W, Kiehltopf M, Goetzenich A, Rex S, Stoppe C. The importance of intraoperative selenium blood levels on organ dysfunction in patients undergoing off-pump cardiac surgery: a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(8):e104222.