

## АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

<sup>2</sup>Колесников В.Н., <sup>1</sup>Боева О.И., <sup>1</sup>Булгакова Н.Е., <sup>1</sup>Щеглова Е.В., <sup>2</sup>Краснов А.Ю.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Ставрополь, e-mail: box0271@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь

Рассматривается роль воспалительной реакции и окислительного стресса в развитии фибрилляции предсердий при кардиохирургических вмешательствах. Приводятся литературные данные о влиянии сердечно-сосудистой патологии, иных эпидемиологических факторов, искусственного кровообращения, а также реперфузионного повреждения миокарда на характер структурного и функционального ремоделирования предсердий. Обсуждаются современные представления о клеточных механизмах и сигнальных путях, лежащих в основе формирования электрофизиологического субстрата послеоперационной фибрилляции предсердий, более глубокое понимание которых является важным шагом к формированию более эффективных методов лечения и оптимизации условий для терапевтических вмешательств, основанных на использовании противовоспалительных агентов и антиоксидантов.

**Ключевые слова:** послеоперационная фибрилляция предсердий, кардиохирургия, окислительный стресс, воспаление

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION

<sup>2</sup>Kolesnikov V.N., <sup>1</sup>Boeva O.I., <sup>1</sup>Bulgakova N.E., <sup>1</sup>Shcheglova E.V., <sup>2</sup>Krasnov A.Y.

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: box0271@mail.ru;

<sup>2</sup>Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

In the present review, the authors discuss the role inflammatory response and oxidative stress in the formation of atrial fibrillation after cardiac surgery. Data on the impact of cardiovascular disease and other epidemiological factors, cardiopulmonary bypass and myocardial reperfusion injury in the structural and functional remodeling of the atria has been presented. Better understanding of the precise cellular mechanisms and signaling pathways promoting electrophysiological substrate for post-operative atrial fibrillation is an important step towards more effective treatments and optimize the conditions for therapeutic interventions based on the use of anti-inflammatory agents and antioxidants.

**Keywords:** postoperative atrial fibrillation, cardiac surgery, pathogenesis, oxidative stress, inflammation, prevention

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является распространенным осложнением операции на сердце с частотой до 60% [16, 28]. Частота встречаемости ПОФП варьирует при различных видах хирургии сердца, указывая на триггерную роль хирургического вмешательства в формировании повышенной готовности миокарда предсердий к развитию фибрилляции предсердий (ФП) [8]. Пациенты с ПОФП имеют более высокий риск сердечно-сосудистой смертности, инсульта и других аритмий по сравнению с больными без ПОФП [5, 28]. Сопутствующая патология, операционная травма, ишемия и реперфузионное повреждение во время операции, изменение уровня давления в предсердиях вследствие послеоперационного оглушения миокарда и снижения сократительной активности желудочков, химическая стимуляция и рефлекторная симпатическая/парасимпатическая активация вносят свой вклад в повышение риска ПОФП [24, 28].

Тем не менее, мало известно о клеточных и молекулярных механизмах, ответственных за возникновение и сохранение

ПОФП. Полагают, что механизм развития ПОФП имеет много общего с механизмами развития других форм ФП. Об этом свидетельствуют данные, демонстрирующие структурное ремоделирование левого предсердия у пациентов с ПОФП в виде увеличения размеров предсердия и тенденции к увеличению размеров его ушка, снижения фракции выброса левого предсердия и нарушения диастолической релаксации левого желудочка [24, 29]. Другие нарушения, ассоциированные с ПОФП, включают высокие дооперационные уровни холестерина [4]. С этим соотносится тот факт, что метаболический синдром является независимым предиктором ПОФП [26]. Митохондриальная дисфункция у больных МС, связанная с развитием аритмий, возможно, опосредуется повышенной чувствительностью к кальций-индуцированному открытию транспортных каналов, обеспечивающих митохондриальную проницаемость [26]. Наконец, развитие ПОФП в последние годы тесно связывали с активацией провоспалительных медиаторов и окислительным стрессом. Считается, что

степень выраженности воспаления и окислительного стресса в послеоперационном периоде обусловлена как предоперационным статусом, так и факторами, связанными с оперативным вмешательством.

### **Происхождение воспалительной реакции при операциях на открытом сердце**

Воспалительная реакция во время операции на сердце в значительной степени обусловлена хирургической травмой вследствие оперативного пособия, применения искусственного кровообращения (ИК) и реперфузионного повреждения. Менее известным источником воспалительного ответа является заболевание сердечно-сосудистой системы, ставшее поводом для хирургического вмешательства.

Пациенты, подвергающиеся операции на открытом сердце, вероятнее всего, в дооперационном периоде имели хронический воспалительный процесс, обусловленный заболеванием сердца и сосуществующей патологией. Например, как известно, атеросклероз считается воспалительным заболеванием. Более того, есть серьезные экспериментальные доказательства того, что атерогенные стимулы (например, сахарный диабет, дислипидемия) являются, по сути, триггерами сосудистой воспалительной реакции, которая косвенно способствует непрерывному прогрессированию атеросклероза. При этом разрыв бляшки может являться результатом воздействия факторов, активирующих воспалительный процесс [22].

Источником воспалительного ответа не обязательно является системный процесс. Например, ремоделирование миокарда, индуцированное ишемической болезнью сердца, способно вызвать местную воспалительную реакцию, так как доказано, что кардиомиоциты в состоянии гипоксии продуцируют цитокины. Этот процесс более очевиден при остром инфаркте миокарда, что было продемонстрировано в эксперименте [10]. В клинических условиях показано резкое повышение уровня цитокинов, в том числе интерлейкина (IL) 6, при острых коронарных синдромах как с подъемом, так и без подъема сегмента ST [9]. Маркеры воспалительной реакции также активизируются при сердечной недостаточности. Причем степень воспаления уменьшается в случае клинически успешной сердечной ресинхронизирующей терапии [37].

Тем не менее, воспалительный ответ (как системный, так и несистемный) при операциях на сердце связан, главным образом, с вмешательством как таковым. ИК – один

из основных триггеров воспалительного ответа во время оперативного вмешательства, поскольку операции, выполненные без ИК, сопровождались в значительной степени менее активной воспалительной реакцией [30]. ИК может оказывать влияние на клеточный и неклеточный состав крови, результатом чего является активация каскадов провоспалительных реакций [41]. В настоящее время принято считать, что ИК является прямым триггером повреждения сердца [31]. Доказано, что чем короче период ИК, тем меньше выраженность повреждения сердца и воспалительного ответа [38]. Помимо ИК еще несколько ассоциированных факторов, включая гипотермию, гемодилюцию, электролитный дисбаланс, фармакологические воздействия во время операции, ответственны за инициацию воспалительной реакции и повреждение тканей [17, 23, 36].

Кардиоплегия и реперфузия также являются важнейшими факторами, ответственными за повреждение миокарда и воспалительную реакцию. Кардиомиоциты, находящиеся под воздействием ишемии-реперфузии или гипоксии-реоксигенации, продуцируют IL-6 [6]. Данный цитокин также синтезируется в миокарде во время ишемической холодной кардиоплегии в экспериментальной модели ИК [12]. Высвобождение IL-6 начинается через 10 минут после реперфузии и продолжается, возрастая, в течение всего реперфузионного периода [50]. Сделано предположение о том, что сердечные эндотелиальные клетки или макрофаги ответственны за раннее высвобождение IL-6, а кардиомиоциты – за дальнейшее его высвобождение. Из других провоспалительных цитокинов, продуцируемых сердцем при патологии, следует отметить IL-1, IL-1 $\beta$  и IL-18 [34]. IL-1 продуцируется в ответ на воздействие местных или системных стимулов и является ответственным за дисфункцию миокарда при сердечной недостаточности [11]. Причем его эффект опосредуется IL-18 [42]. Клетки сердца синтезируют также противовоспалительный цитокин – IL-10, участвующий в ограничении и прекращении воспалительного ответа [3, 19]. Таким образом, миокард является источником про- и противовоспалительных маркеров, в особенности, при ишемии и реперфузии. Все больше доказательств, что системный и/или миокардиальный воспалительный ответ не только вносит вклад в повреждение миокарда, но и напрямую изменяет функцию сердца, возможно, посредством воздействия цитокинов на мембранные рецепторы кардиомиоцитов.

### Воспаление и патогенез послеоперационной фибрилляции предсердий

Эффекты цитокинов зависят от того, являются ли они про- или противовоспалительными. Сделано предположение о том, что IL-6 способен моделировать функции сердечно-сосудистой системы с помощью различных механизмов, включая ремоделирование желудочков сердца [32], индукцию контрактильной дисфункции и изменение ответа миокардиальных  $\beta$ -адренергических рецепторов, вплоть до отрицательного инотропного воздействия и «оглушения» миокарда [15, 49, 50]. Эти эффекты могут быть следствием повышенной продукции оксида азота (NO) и повышенного уровня циклического гуанозинмонофосфата, который способен ингибировать вольтаж-зависимые  $Ca^{2+}$ -каналы [21, 39]. Исследователи полагают, что IL-6 участвует в кардиопротекции через подавление апоптоза кардиомиоцитов [12].

Другие провоспалительные цитокины, в особенности IL-8, способны усугубить повреждение ткани миокарда путем повышения активности и накопления лейкоцитов. У пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда, послеоперационные уровни сердечного тропонина I коррелируют с содержанием IL-8 [45]. Показано, что другой цитокин – IL-18, активирует проапоптотические сигнальные пути и индуцирует гибель эндотелиальных клеток [6]. IL-10 обладает противовоспалительным влиянием. При его дефиците возрастает инфильтрация миокарда нейтрофилами [19]. Таким образом, некоторые медиаторы воспаления, генерируемые в ответ на ИК и ишемию-реперфузию, способствуют угнетению сердечной функции и усиливают апоптоз [46]. Подобные эффекты вызывают изменения электрической активности миокарда и, следовательно, являются триггерами нарушений сердечного ритма. Очевидно, ишемический стресс является потенциально аритмогенным. Так, в работе S.J. Kim с соавторами показано, что изопроterenол-индуцированная ишемия предсердий, сопровождающаяся падением уровня аденозинтрифосфата, формирует проаритмический субстрат, позволяющий индуцировать предсердную тахикардию с помощью электрической стимуляции [20].

ИК и хирургическая травма могут привести к продукции различных провоспалительных медиаторов наряду с распространённой активацией эндотелия, сопровождающейся повышенной экспрессией молекул адгезии и нарушением высвобождения NO. Повышение содержания

IL-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , фактора роста опухоли  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) ассоциируются с ПОФП [48]. Влияние TGF- $\beta 1$  на развитие ПОФП может быть связано со способностью усиливать экспрессию фиброз-ассоциированных генов [35]. Интересно, что исключение применения ИК не приводит к избавлению от ПОФП [43]. У пациентов, перенесших КШ без ИК, также наблюдается острый воспалительный ответ в послеоперационном периоде в виде повышения уровня IL-6, являющегося предиктором развития ПОФП [18]. При этом, что тип воспалительной реакции и порог её интенсивности необходимые для развития ПОФП в настоящее время не известны. Кроме того, очевидно, воспаление – не единственный проводник ПОФП. Необходимы дальнейшие исследования для установления фактической роли воспаления в ткани предсердий в патогенезе ПОФП.

### Окислительный стресс при операциях на открытом сердце

Физиологические сигнальные пути окислительно-восстановительных процессов связаны с участием активных форм кислорода (АФК) в меж- и внутриклеточных взаимодействиях [7]. При значительной неконтролируемой продукции АФК, превышающей возможности эндогенной антиоксидантной защиты, возникает окислительный стресс. Так, воспалительная реакция, сопровождающаяся патологическими состояниями (например, ишемию, диабет, атеросклероз), ассоциирована с окислительным стрессом [13]. АФК также генерируются при операциях на открытом сердце с использованием ИК и кардиopleгии. Источником повышения уровня АФК являются изменения как на системном уровне, так и непосредственно в миокарде.

Продукция АФК и развитие окислительного стресса при операциях на открытом сердце отчасти обусловлены воспалительной реакцией при использовании метода ИК [25]. При этом эритроциты подвергаются воздействию нефизиологических стимулов, модифицирующих их структуру и функцию. В результате напряжения сдвига при ИК эритроциты становятся менее деформируемыми и более хрупкими [27]. Более того, периоперационная трансфузия препаратов крови с ослабленными антиоксидантными свойствами, а также содержащихся с нарушением условий хранения, может привести к увеличению окислительного стресса, о чем свидетельствуют повышение уровня АТФ 2,3-дифосфоглицерата и повышение перекисного окисления липидов [51].

Несмотря на то, что кардиомиоциты, считаются основным источником АФК в поврежденном миокарде, важно отметить, что АФК также могут генерироваться сосудистыми эндотелиальными клетками и активированными лейкоцитами с участием НАДФН-оксидазы и/или ксантинооксидазы [43]. Основными триггерами продукции АФК в миокарде являются ишемия и реперфузионное повреждение [41]. Ишемия при кардиохирургических вмешательствах ассоциирована со снижением производства энергии в митохондриях, следствием чего являются изменения внутриклеточного содержания  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и кислотно-основного равновесия [41]. Ишемическая травма может привести к накоплению активированных нейтрофилов в миокарде и последующему высвобождению АФК и протеолитических ферментов [41]. Дальнейшее повреждение миокарда может иметь место во время реперфузии вследствие дисфункции митохондрий, обусловленной неконтролируемой продукцией АФК [40, 46]. Открытие митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP) под воздействием АФК ведет к дальнейшей генерации АФК, набуханию митохондрий, повреждению митохондриальной мембраны и клеточной смерти [33]. Кроме того, высокие уровни АФК могут модулировать несколько сигнальных путей и таких транскрипционных факторов, как ядерные транскрипционные факторы NF- $\kappa$ B и Nrf2, а также стимулировать активность митоген-активируемой протеинкиназы, что в итоге приводит к развитию и прогрессированию воспаления, апоптозу или некрозу [2, 14].

#### **Продукция активных форм кислорода и послеоперационная фибрилляция предсердий**

Окислительный стресс, связанный с ИК и кардиоплегической остановкой сердца, скорее всего, является триггером клеточных изменений в тканях предсердий, ведущих к нарушению электрической активности. Основным нарушением в предсердиях, имеющим отношение к патогенезу ПОФП, является изменение системы генерации АФК – НАДФН-оксидазы. Исследования образцов ткани ушка правого предсердия пациентов, перенесших КШ, позволили предположить, что активность НАДФН-оксидазы является наиболее важным независимым предиктором ПОФП [20]. НАДФН-оксидаза, как главный источник АФК, вовлечена в патогенез пароксизмальной и постоянной форм ФП [47].

В мерцающем миокарде NO-синтетаза также может вносить существенный вклад в базальную, стимулированную, в том чис-

ле НАДФ-стимулированную, продукцию супероксидных радикалов, если предположить, что усиление окислительного стресса при ФП может привести к разрушению NO-синтетазы и содействовать формированию супероксида, а не оксида азота [47]. Более того, у пациентов с вызванной ПОФП удалось обнаружить увеличение активности митохондриальной марганцевой супероксиддисмутазы и повышенную чувствительность mPTP к открывающим стимулам [26]. Измерение содержания общего глутатиона и моноаминоксидазы в ткани правого предсердия позволили предположить наличие прямой связи между риском ПОФП и уровнем активности моноаминоксидазы и обратной связи между ПОФП и уровнем общего глутатиона [1].

#### **Заключение**

Таким образом, ПОФП является распространенным осложнением оперативных вмешательств на сердце, способным негативно повлиять на ранние и отдаленные результаты лечения и расход больничных ресурсов. Воспалительная реакция и окислительный стресс, являющиеся следствием сердечно-сосудистой патологии, иных эпидемиологических факторов, применения ИК, а также реперфузионного повреждения, способствуют формированию аритмии, хотя точные клеточные механизмы и сигнальные пути остаются недостаточно изученными. Более глубокое понимание характера ремоделирования предсердий при оперативных вмешательствах и его роли в развитии ПОФП является важным шагом в развитии более эффективных методов лечения и оптимизации условий для терапевтических вмешательств, основанных на использовании противовоспалительных агентов и антиоксидантов.

#### **Список литературы**

1. Anderson E.J. Monoamine oxidase is a major determinant of redox balance in human atrial myocardium and is associated with postoperative atrial fibrillation // J. Am. Heart Assoc. 2014. Vol. 3. P. e000713.
2. Anedda A. The transcription factor Nrf2 promotes survival by enhancing the expression of uncoupling protein 3 under conditions of oxidative stress // Free Radic. Biol. Med. – 2013. – Vol. 61. – P. 395–407.
3. Asadullah K., Sterry W., Volk H.D. Interleukin-10 therapy – review of a new approach // Pharmacol. Rev. – 2003. – Vol. 55. – P. 241–269.
4. Aydin M. Serum cholesterol levels and postoperative atrial fibrillation // J. Cardiothorac. Surg. – 2014. – Vol. 9. – P. 69.
5. Brooks D.C., Schindler J.L. Perioperative stroke: risk assessment, prevention and treatment // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. 2014. Vol. 16. P. 282.
6. Chandrasekar B. Regulation of CCAAT/enhancer binding protein, interleukin-6, interleukin-6 receptor, and gp130 expression during myocardial ischemia/reperfusion // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 427–433.

7. Collins Y. Mitochondrial redox signalling at a glance // *J. Cell Sci.* 2012. № 125. P. 801–806.
8. Creswell L.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias // *Ann. Thorac. Surg.* 1993. Vol. 56. P. 539–549.
9. De Servi S. Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2014. Vol. 15. P. 42–47.
10. Deten A., Zimmer H.G. Heart function and cytokine expression is similar in mice and rats after myocardial infarction but differences occur in TNF $\alpha$  expression // *Pflügers Arch.* 2002. Vol. 445. P. 289–296.
11. Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012. Vol. 11. P. 633–652.
12. Dreyer W.J. Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. Vol. 120. P. 256–263.
13. Giustarini D. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2009. № 46. P. 241–281.
14. Grossmann M. New insights into the roles of Rel/NF- $\kappa$ B transcription factors in immune function, hemopoiesis and human disease // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1999. № 31. P. 1209–1219.
15. Gulick T. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. Vol. 86. P. 6753–6757.
16. Hernandez-Romero D. High-sensitivity troponin T as a biomarker for the development of atrial fibrillation after cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014. Vol. 45. P. 733–738.
17. Iriz E. The organ effects of systemic inflammation response activated during open heart surgery and current treatment methods // *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2004. Vol. 4. P. 231–235.
18. Ishida K. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 29. P. 501–505.
19. Jones S.P., Trocha S.D., Lefer D.J. Cardioprotective actions of endogenous IL-10 are independent of iNOS // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. Vol. 281. P. H48–H52.
20. Kim S.J. Activation of glibenclamide-sensitive ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels during beta-adrenergically induced metabolic stress produces a substrate for atrial tachyarrhythmia // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012. Vol. 5. P. 1184–1192.
21. Kojda G. Protein expression, vascular reactivity and soluble guanylate cyclase activity in mice lacking the endothelial cell nitric oxide synthase: contributions of NOS isoforms to blood pressure and heart rate control // *Cardiovasc. Res.* 1999. Vol. 42. P. 206–213.
22. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32. P. 2045–2051.
23. Levy J.H., Tanaka K.A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 75. P. 715–720.
24. Maesen B. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms // *Europace.* 2012. Vol. 4. P. 159–174.
25. McDonald C.I. Oxidative stress during extracorporeal circulation // *Eur J Cardiothorac Surg*, 46 (2014), pp. 937-943.
26. Montaigne D. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. P. 1466-1473.
27. Morariu A.M. Red blood cell aggregation during cardiopulmonary bypass: a pathogenic cofactor in endothelial cell activation? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004. Vol. 26. P. 939-946.
28. Mostafa A. Atrial fibrillation post cardiac bypass surgery // *Avicenna J. Med.* 2012. Vol. 2. P. 65-70.
29. Nardi F. Relationship between left atrial volume and atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting // *J. Card. Surg.* 2012. Vol. 27. P. 128-135.
30. Nesher N. Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery // *J. Card. Surg.* 2006. Vol. 21. P. 395-402.
31. Nguyen B.A. Metabolic derangement and cardiac injury early after reperfusion following intermittent cross-clamp fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery using conventional or miniaturized cardiopulmonary bypass // *Mol. Cell Biochem.* 2014. Vol. 395. P. 167-175.
32. Pagani F.D. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- $\alpha$  in conscious dogs // *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 90. P. 389-398.
33. Pasdois P. The role of oxidized cytochrome c in regulating mitochondrial reactive oxygen species production and its perturbation in ischaemia // *Biochem. J.* 2011. № 436. P. 493-505.
34. Pomerantz B.J. Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1 $\beta$  // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 2871-2876.
35. Rahmutula D. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor- $\beta$ 1 // *Cardiovasc. Res.* 2013. № 99. P. 769-779.
36. Rinder C. Cellular inflammatory response and clinical outcome in cardiac surgery // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2006. Vol. 19. P. 65-68.
37. Rubaj A. Inflammatory activation following interruption of long-term cardiac resynchronization therapy // *Heart Vessels.* 2013. Vol. 8. P. 583-58.
38. Skrabal C.A., Steinhoff G., Liebold A. Minimizing cardiopulmonary bypass attenuates myocardial damage after cardiac surgery // *Asaio J.* 2007. Vol. 53. P. 32–35.
39. Stangl V. Negative inotropic mediators released from the heart after myocardial ischaemia–reperfusion // *Cardiovasc. Res.* 2002. Vol. 53. P. 12-30.
40. Suleiman M.S. Cardioplegic strategies to protect the hypertrophic heart during cardiac surgery // *Perfusion.* 2011. Vol. 26 (Suppl. 1). P. 48-56.
41. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics // *Br. J. Pharmacol.* 2008. № 153. P. 21-33.
42. Toldo S. Interleukin-18 mediates interleukin-1-induced cardiac dysfunction // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014. Vol. 306. P. H1025-H1031.
43. Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. Oxidative stress and heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. № 301. P. H2181-H2190.
44. Turk T. Atrial fibrillation after off-pump coronary artery surgery: a prospective, matched study // *J. Int. Med. Res.* 2007. Vol. 35. P. 134-142.
45. Wan S., Yim A.P. Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999 Vol. 16 (Suppl. 1). P. S107-S111.
46. Wang M. Sex differences in the myocardial inflammatory response to ischemia–reperfusion injury // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005. № 288. P. E321-E326.
47. Wolke C. Redox control of cardiac remodeling in atrial fibrillation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. № 1850. P. 1555-1565.
48. Wu N. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2013. № 16. P. 62-72.
49. Yokoyama T. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the adult mammalian heart // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 92. P. 2303-2312.
50. Zahler S. Acute cardiac inflammatory responses to post-ischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass // *Cardiovasc. Res.* 1999. Vol. 41. P. 722-730.
51. Zakkar M. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2015. № 2015. P. 189863.