

Митохондриальная ДНК как кандидатный DAMP при критических состояниях

Григорьев Е.В.^{1,3}, Салахов Р.Р.², Голубенко М.В.^{1,2}, Понасенко А.В.¹, Шукевич Д.Л.^{1,3}, Матвеева В.Г.¹, Радивилко А.С.¹, Цепочкина А.В.¹, Великанова Е.А.¹, Корнелюк Р.А.^{1,3}, Ивкин А.А.^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

³ Кемеровский государственный медицинский университет (КГМУ) Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

РЕЗЮМЕ

Недавно открытая роль митохондрий и митохондриальной ДНК в развитии иммунного ответа находится в фокусе внимания современных исследований. Растет число доказательств того, что митохондриальная ДНК, сохранившая некоторые характеристики генома древних α -протеобактерий, является иммунным стимулом для воспалительных реакций. Системный воспалительный ответ является частым осложнением при оперативных вмешательствах и различных травмах, и причины его развития не могут быть объяснены обычными подходами. В обзоре представлена информация о современном понимании механизмов развития воспаления, опосредованного мтДНК, в том числе системного воспалительного ответа, а также о факторах, регулирующих гомеостаз митохондрий и высвобождение мтДНК при различных патологических состояниях.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК, DAMP, системный воспалительный ответ, сепсис, травма.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для ведущих научных школ НШ-2696.2018.7 «Прогнозирование и превентивная интенсивная терапия персистирующей полиорганной недостаточности».

Для цитирования: Григорьев Е.В., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Матвеева В.Г., Радивилко А.С., Цепочкина А.В., Великанова Е.А., Корнелюк Р.А., Ивкин А.А. Митохондриальная ДНК как кандидатный DAMP при критических состояниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 134–143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-134-143>.

УДК 616-039.74:577.213

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-134-143>

Mitochondrial DNA as DAMP in critical conditions

Grigoriev E.V.^{1,3}, Salakhov R.R.², Golubenko M.V.^{1,2}, Ponasenko A.V.¹, Shukevich D.L.^{1,3}, Matveeva V.G.¹, Radivilko A.S.¹, Tsepokina A.V.¹, Velikanova E.A.¹, Kornelyuk R.S.^{1,3}, Ivkin A.S.^{1,3}

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences 10, Naberezhnaya Usbaiki Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Kemerovo State Medical University (KSMU) 22a, Voroshilov Str., Kemerovo, 650000, Russian Federation

ABSTRACT

The focus of the researchers' attention today includes the recently discovered role of mitochondria in the immune response. Increasing evidence shows that mitochondrial DNA, in retaining some of their characteristics of the ancient α -proteobacteria's genome, is a potent immune stimulus for inflammatory reactions. Systemic inflammatory response is a frequent complication in surgical interventions and various traumas, and its development cannot be explained using common conceptions. This review provides information on the current understanding of the development of inflammation mediated by mtDNA, including systemic inflammatory response, and on the mechanisms regulating mitochondrial homeostasis and mtDNA release in various pathological conditions.

Key words: mitochondrial DNA, DAMP, systemic inflammatory response, sepsis, trauma.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by a grant from the President of the Russian Federation for leading scientific schools NSh-2696.2018.7 "Prediction and preventive intensive care of persistent multiple organ failure".

For citation: Bragina O.D., Chernov V.I., Zeltchan R.V., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Larkina M.S. Alternative scaffolds in radionuclide diagnosis of malignancies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 134–143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-134-143>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно теории эндосимбиогенеза, более двух миллиардов лет назад α -протеобактерии – предшественники митохондрий – стали частью эукариотических клеток [1]. С тех пор большинство генов исходного генома этих протеобактерий «переселились» в ядро, однако и сегодня митохондрии обладают собственным геномом. Митохондриальная ДНК (мтДНК) человека и других млекопитающих кодирует субъединицы комплексов окислительного фосфорилирования, а также тРНК и рРНК для синтеза этих белков в мито-

хондриях. Кроме этого, считается, что мтДНК может участвовать в иммунном ответе, действуя как алармин, или DAMP (damage-associated molecular pattern). Одна из первых работ на эту тему была опубликована в 2004 г. [2]. Авторы обнаружили, что при добавлении к спленоцитам мыши мтДНК вызывала секрецию фактора некроза опухоли, а при введении в суставы мышей – индуцированный артрит. В основе этих исследований лежит представление о том, что митохондрии сохранили признаки древних α -протеобактерий, в том числе неметилированные CpG сайты

и N-формильные пептиды [3]. Данные структуры распознаются как чужеродные паттерны распознающими рецепторами системы врожденного иммунитета (pattern recognition receptors – PRRs) – это Toll-подобные рецепторы (TLR), RIG-I-подобные рецепторы (RLR), Nod-подобные рецепторы (NLR) и рецепторы лектина C-типа (CLR) [4–6]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить триггерную роль митохондриальных структур в активации системного воспалительного ответа, в том числе при массивном повреждении тканей и некрозе клеток.

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК: СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИИ И РЕГУЛЯЦИЯ

Нуклеотидная последовательность митохондриальной ДНК человека была определена в 1981 г. [7]. МтДНК представляет собой кольцевую молекулу протяженностью 16 569 пар оснований, кодирующей 37 генов: 13 генов кодируют белки субъединиц комплекса окислительного фосфорилирования, две рибосомальные РНК (12S и 16S) и 22 транспортные РНК. Все остальные белки, необходимые для функционирования митохондрий, кодируются ядерными генами и импортируются в органеллы [8]. Основной регуляторный регион мтДНК содержит промоторы транскрипции (промотор тяжелой цепи (the heavy-strand promoter – HSP) и промотор легкой цепи (the light-strand promoter – LSP), а также сайт репликации тяжелой цепи (O_H)) [9].

МЕХАНИЗМЫ ВЫХОДА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В ЦИТОЗОЛЬ И ВНЕКЛЕТОЧНОЕ ПРОСТРАНСТВО

Несмотря на то, что основной функцией митохондрий является производство АТФ, они также вовлечены в механизмы клеточной гибели: некроз и апоптоз. Гибель клеток по апоптотическому типу является физиологическим процессом и не приводит в нормальных условиях к разрушению плазматических мембран и выходу содержимого клеток в межклеточное пространство. Некротическая гибель клетки, наоборот, сопровождается повреждением и повышением проницаемости мембран клетки, в первую очередь митохондрий, а затем и остальных органелл, что в конечном счете приводит к разрыву плазматической мембраны, высвобождению продуктов клеточного распада в межклеточное пространство. Некроз клеток является основным фактором, однако существует еще несколько вариантов выхода митохондриальной ДНК из митохондрий.

Так, например, митохондриальная дисфункция может привести к выходу мтДНК в цитозоль при нарушении процессов аутофагии и формирования инфламмосом [10–12]. Помимо аутофагии, возможен путь, связанный с митохондриальными везикулами, которые являются посредниками переноса митохондриальных белков в эндосомы для представления антигенов. Существует предположение, что они вовлечены в представление мтДНК для TLR9 [13, 14].

Другим возможным источником «свободной» мтДНК является нарушение структуры упаковки нуклеоида за счет недостатка транскрипционного митохондриального фактора А (TFAM), в результате чего образуется aberrантная мтДНК, способная выходить в цитозоль [15]. Еще одним предполагаемым механизмом, посредством которого мтДНК может попасть во внеклеточное пространство, является некроптоз (запрограммированная форма некроза), который в отличие от апоптоза запускается с помощью семейства факторов некроза опухолей, Toll-подобными рецепторами и ДНК-зависимым активатором регуляторных факторов интерферона [16, 17]. Кроме того, тромбоциты также могут быть источником внеклеточной мтДНК, высвобождая ее после своей активации под действием секретрируемой фосфолипазы А2 [18].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК КАК DAMP

Одним из основных механизмов запуска иммунной реакции при высвобождении мтДНК является ее взаимодействие с TLR9 (Toll-like receptor 9). TLR9 является рецептором врожденного иммунного ответа, способным распознавать бактерии и вирусы путем связывания с неметилированными CpG-мотивами в структуре их ДНК [19, 20]. После взаимодействия с мтДНК сигнал от TLR9 передается через цитозольный адаптерный белок MYD88 (myeloid differentiation primary response protein 88) к митоген-активированной протеинкиназе (МАРК) и транскрипционному фактору NF-κB для инициирования воспалительной реакции и последующего хемотаксиса нейтрофилов. Доказательства того, что мтДНК как субстанция, содержащая структуры, гомологичные бактериальным агентам, может активировать реакции врожденного иммунного ответа через взаимодействие с TLR9, были получены в ряде работ на модельных животных [21]. Так, в моделях *in vivo* введение мтДНК мышам приводило к синдрому острого повреждения легких и почек путем активации TLR9-зависимого пути воспаления [22, 23].

Помимо стимуляции путем воздействия внеклеточной циркулирующей мтДНК, захваченной путем эндоцитоза, существует и прямой путь активации TLR9. В работе Т. Ока и соавт. показано, что в кардиомиоцитах при ингибировании ДНКазы II (лизосомального фермента, принимающего участие в деградации ДНК в апоптотических тельцах) мтДНК не подвергается аутофагии и запускает TLR9-зависимый путь воспаления, что приводит к миокардиту или кардиомиопатии. Этот механизм может быть актуальным при развитии многих хронических неинфекционных заболеваний, связанных с воспалением, таких как атеросклероз, метаболический синдром и сахарный диабет [24, 25]. Одним из возможных механизмов запуска является захват везикул митохондриального происхождения (Mitochondrial-derived vesicle – MDV) с формированием аутофагосомы-лизосомы для представления TLR9 [26].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК И ИНФЛАММАСОМА

Еще одним возможным механизмом, с помощью которого мтДНК вызывает воспалительный иммунный ответ, является взаимодействие с протеиновыми комплексами – инфламмасомами, модулирующими воспалительные реакции путем активации каспазы-1 и секреции провоспалительных цитокинов (*IL-1 β* , *IL-18*) [27]. Существует четыре типа рецепторов, активируемых экзогенными PAMP (Pathogen-associated molecular pattern) и (или) эндогенными DAMP, посредством которых запускается каскад синтеза провоспалительных цитокинов – NLRP1 (NOD, LRR and Pyrin domain-containing protein 1), NLRP3, NLRC4 (NLR family CARD domain-containing protein 4) и AIM2 (absent in melanoma 2). Кластеризуясь друг с другом, эти рецепторы приводят к образованию комплекса инфламмосомы и активации каспазы-1, которая, в свою очередь, переводит неактивные формы про-*IL-1 β* , про-*IL-18* в активные молекулы. Действие митохондриальных DAMP чаще всего реализуется через NLRP3 путь, хотя точный механизм остается неясным. При этом для активации NLRP3 пути требуется наличие активных форм кислорода [10, 28]. Получены данные о том, что NLRP3 может связываться с мтДНК, при этом предпочтение отдается окисленным формам мтДНК, что объясняет необходимость присутствия АФК [29]. Высокие уровни АФК могут также способствовать перекисному окислению липидов плазматической мембраны, вызывая пермеабиллизацию и высвобождение DAMP [30]. В ряде работ было показано, что мтДНК-опосредо-

ванная активация инфламмасом вовлечена в такие патологические состояния, как атеросклероз, возрастная дегенерация желтого пятна и некоторые другие [31, 32].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК И СТИМУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ИНТЕРФЕРОНОВ

В течение последних лет накоплены доказательства того, что цитозольные двуцепочечные ДНК (эндогенного или экзогенного происхождения), взаимодействуя с паттерн-распознающими рецепторами, могут опосредовать иммунный ответ и по TLR9-независимому пути у TLR9-дефицитных мышей [33]. После взаимодействия мтДНК с PRR, в частности с RIG-I, сигнал передается на циклическую цГМФ-цАМФ синтазу (cGAS), которая, в свою очередь, активирует цитозольный белок STING (Stimulator of Interferon Genes), прикрепленный к мембране эндоплазматического ретикулума. Затем STING активирует регуляторный фактор интерферона (ИФН) 3 (IRF3), который транслоцируется в ядро и запускает транскрипцию интерферонов I типа [34]. По-видимому, высвобождаемая в цитозоль мтДНК активирует синтез ИФН I типа по такому же механизму. Показано, что в случае дефицита апоптотических каспаз 3, 7 и 9 происходит усиление выработки ИФН I типа. Этот механизм зависит от Ваk/Вах проапоптотических белков, ответственных за пермеабиллизацию митохондриальной мембраны и высвобождение мтДНК и цитохрома С, запускающего апоптоз. В случае удаления вышеуказанных каспаз, ответственных за окончание апоптоза, мтДНК продолжает активировать cGAS/STING-зависимый путь выработки интерферонов. Однако при воздействии бромистым этидием на культуры клеток, с целью уменьшения количества копий мтДНК, выработка ИФН резко снижалась по сравнению с контролем, что указывает на роль мтДНК как основного индуктора в cGAS/STING-зависимом пути активации выработки ИФН I типа [35, 36].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК И СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Оперативное вмешательство само по себе является сильным стимулом к развитию иммунного ответа при нарушении целостности тканей [37, 38], и среди наиболее частых осложнений у пациентов в послеоперационном периоде является системный воспалительный ответ (СВО). Меха-

низмы, лежащие в основе СВО, во многом неизвестны. Наиболее часто в литературе встречаются предположения о роли ишемия-реперфузионной травмы, системы комплемента и эндотоксикации в развитии СВО, но четкого понимания этого процесса нет [39, 40]. Считается что, при оперативном вмешательстве механическая травма вызывает клеточное повреждение. В результате в кровоток выходят различные клеточные элементы, которые выступают в роли DAMP [41–43]. Было показано, что различные виды травм приводят к высвобождению в кровоток мтДНК и N-формильных пептидов, которые активируют и стимулируют нейтрофилы и запускают СВО [41, 44–46].

В другой работе, выполненной S. Sun и соавт., было показано, что митохондриальные DAMP (мтДНК, N-формильные пептиды) приводили к двустадийному повышению проницаемости мембран эндотелиальных клеток. Первая фаза была короткой и не зависела от нейтрофилов, а вторая характеризовалась более пролонгированным нейтрофил-зависимым периодом. При использовании мтДНК в очищенном виде этот эффект сохранялся, что не наблюдалось при воздействии только N-формильными пептидами. Однако воздействие на митохондриальные DAMP протеазами приводило к уменьшению проницаемости эндотелия, тем самым показывая, что до сих пор не ясно, какие именно молекулы приводят к повышению проницаемости мембран эндотелиальных клеток. Возможно, происходит какое-то конформационное изменение мтДНК, однако точный механизм пока не известен. Кроме того, было показано, что мтДНК вызывала увеличение экспрессии адгезивных молекул: селектинов (E-селектин) и интегринов (ICAM-1) в EC и их контрлигандами CD18 и L-селектином в нейтрофилах, тем самым способствуя адгезии нейтрофилов с эндотелиальными клетками. Эти результаты говорят о том, что митохондриальные DAMP принимают участие в реализации взаимодействия эндотелиальных клеток и нейтрофилов при травматическом повреждении [47].

Увеличение экспрессии адгезивных молекул было показано и в другой работе. При исследовании влияния мтДНК или ее лигандов на тубулярные эпителиальные клетки почек и тромбоциты было установлено, что повышение концентрации циркулирующей мтДНК приводит к увеличению экспрессии воспалительных цитокинов и P-селектина. Однако не получено данных о связи циркулирующей мтДНК с развитием острой почечной недостаточности и СВО. При этом показано, что уровень мтДНК в моче коррелирует с повы-

шенным соотношением альбумина к креатинину, маркерами воспаления, коагуляции и активации тромбоцитов. Кроме того, активация тромбоцитов приводит к дополнительному высвобождению мтДНК, что также, возможно, усиливает каскад реакций воспаления [48].

Высвобождение DAMP при трансфузиологических манипуляциях может быть возможным механизмом развития СВО при оперативных вмешательствах. Наиболее частым и тяжелым осложнением при множественных переливаниях крови является синдром острого повреждения легких [49]. Было показано, что мтДНК может быть медиатором синдрома острого повреждения легких и СВО при частом переливании различных препаратов донорской крови [50]. Данные по поражению легких при введении мтДНК в кровоток были показаны и на модельных животных [42]. В исследовании D.J. McIlroy и соавт. пытались оценить изменение активности ДНКазы – плазматического фермента, расщепляющего внеклеточные ДНК, при проведении оперативного вмешательства у пациентов с ортопедическими травмами [45]. Взятие образцов крови проводили по пяти точкам в периоперационном периоде (до и после операции, через 7, 24 ч и на 3-и сут). Было показано, что уровень мтДНК повышался у всех пациентов после оперативного вмешательства. При этом активность ДНКазы была ниже в группе лиц с травмами по сравнению с контрольной группой, но не наблюдалось никакой корреляции между активностью ДНКазы и концентрацией мтДНК в периоперационном периоде. Уровень мтДНК коррелировал с развитием СВО, но не с развитием полиорганной недостаточности [45]. Введение крысам со смоделированной пневмонией интратрахеально ДНКазы I приводило к разрушению циркулирующей внеклеточной мтДНК, накопленной в перфузате, и тем самым предотвращало повреждение легких [51].

Еще один из возможных факторов в развитии СВО и действии мтДНК как DAMP был исследован в работе N. Sandler и соавт. при оценке риска постоперативной фибрилляции предсердий, которая является наиболее частым осложнением при кардиохирургических вмешательствах, проводимых в условиях искусственного кровообращения [52]. В этом исследовании было показано, что уровень мтДНК в плазме крови увеличивался в шесть раз сразу после применения ИК ($p = 0,008$) и сохранял высокие значения в течение 1–2 сут ($p = 0,02$) по сравнению со значениями до оперативного вмешательства. При этом у пациентов с операциями по протезированию клапанов сердца

уровень мтДНК в плазме крови имел тенденцию к повышению по сравнению с пациентами с аортокоронарным шунтированием. Кроме того, у пациентов был повышен плазменный уровень хорошо известного провоспалительного цитокина – *IL-6*. Но увеличение его концентрации происходило более медленно по сравнению с уровнем мтДНК, и максимум регистрировался на 1–2-е сут после оперативного вмешательства. Авторы предположили, что оценка содержания мтДНК в плазме крови пациентов с кардиохирургическими вмешательствами может использоваться как более ранний маркер воспаления и развития СВО. Помимо этого, ими было показано, что у пациентов с развившейся постоперативной фибрилляцией предсердий наблюдается двукратное увеличение уровня мтДНК в плазме по сравнению с группой пациентов без фибрилляций.

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК И СЕПСИС

Развитие такого критического состояния, как сепсис, приводит к последующему системному подавлению иммунного ответа. Считается, что сепсис вызывается как микробными агентами, так и патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (РАМР), что в итоге выражается развитием двухфазного иммунного ответа. На первом этапе происходит развитие СВО, сопровождаемое септическим шоком и полиорганной недостаточностью вследствие «иммунного паралича» и неспособности давать адекватный ответ на вторичные оппортунистические инфекции. После этого наступает стадия иммуносупрессии, сопровождающаяся снижением производства про- и противовоспалительных цитокинов и истощением иммунных клеток [53]. Однако не всегда у пациентов в критическом состоянии обнаруживается наличие инфекционного агента. При этом пациенты проявляют повышенную восприимчивость к сепсису и развитию иммуносупрессии под действием эндогенных триггеров.

Одна из первых работ в этом направлении была опубликована в 2013 г. К. Narahira с соавт. [43]. В исследование было включено 200 пациентов отделения интенсивной терапии, поступивших в период с 2008 по 2011 г. Было показано, что число копий мтДНК в плазме крови выше у пациентов, умерших в течение 28 дней с момента поступления в стационар, по сравнению с выжившими (9 504 копии/мкл против 1 927 копий/мкл). У всех пациентов, умерших в течение 28 дней, значение числа копий мтДНК было выше 3 200 мкл, и при использовании значения (свыше 3 200 копий/мкл) этого показателя в прогностической

модели было достигнуто увеличение значения площади под кривой с 0,76 до 0,83. В исследовании V.C. Bhagirath с соавт. был проведен анализ влияния внеклеточных ядерной, митохондриальной и бактериальной ДНК на жизнеспособность нейтрофилов и секрецию ими *IL-6* у пациентов с сепсисом и контрольной группе [54]. Они показали, что количество митохондриальной ДНК и ядерной ДНК в плазме пациентов с сепсисом было выше по сравнению с контрольной группой. Кроме того, мтДНК и бактериальная ДНК, в отличие от ядерной ДНК, пролонгировали жизнеспособность нейтрофилов, при этом увеличение секреции *IL-6* происходило только при воздействии бактериальной ДНК. Похожие результаты были получены и в других работах [53, 55]. При этом в работе S.T. Schäfer и соавт. было показано, что высокая концентрация мтДНК обладает сильным иммуносупрессивным свойством как при сепсисе, так и при отсутствии бактериальных агентов [53].

Еще в одной работе, посвященной выявлению связи уровней ядерной и митохондриальной ДНК в плазме крови с маркерами воспаления, показателями тяжести шока и повреждения органов у пациентов с септическим шоком, было показано, что у пациентов с септическим шоком определялись высокие концентрации плазменных цитокинов, ядерной ДНК и мтДНК. Однако при этом ядерная ДНК имела более сильную связь с уровнем цитокинов, чем мтДНК. Аналогичные результаты были получены и при введении эндотоксина добровольцам. Считается, что нуклеиновые кислоты высвобождаются после некроза клеток или их разрушения. В результате работы было продемонстрировано, что даже незначительное воздействие эндотоксинами с целью моделирования системного воспалительного ответа, который, как ожидается, не должен вызывать разрушения и некроза клеток, все равно приводит к высвобождению нуклеиновых кислот [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Митохондрии являются важными органеллами, принимающими участие в механизмах клеточного метаболизма, в сигнальных путях, вовлеченных в ответ клеток на повреждение, а также в развитии иммунных ответов на патогены. Структурные и функциональные особенности митохондрий, такие как гипометилирование участков мтДНК, N-формильные пептиды, а также повышенная восприимчивость к окислительному стрессу, играют важную роль, являясь по сути эндогенными DAMP, запуская механизм воспа-

ления, схожий с септическим процессом, что в итоге проявляется более тяжелым течением основного заболевания.

Приведенные данные показывают, что мтДНК выступает важным иммуностимулирующим фактором, попадая в цитоплазму, внеклеточное пространство и кровоток при нарушении целостности мембран клетки и клеточного повреждения. Однако остается много вопросов, связанных с механизмами высвобождения мтДНК во внутри- и внеклеточное пространство в результате митофагии или аутофагии. Кроме того, активация агонистов мтДНК и запуск иммунного ответа могут зависеть от характеристик молекул мтДНК – нуклеотидной последовательности, длины фрагментов, конформации и других факторов, и эти параметры пока остаются не исследованными. Также необходимо более полно изучить механизмы взаимодействия мтДНК различными рецепторами системы врожденного иммунитета и пути дальнейшего развития воспалительного процесса, что в конечном итоге позволит получить новые знания, необходимые как для разработки методов диагностики и лечения хронических патологий, так и для предотвращения жизнеугрожающих осложнений в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Friedman J.R., Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nature*. 2014; 505 (7483): 335–343. DOI: 10.1038/nature12985.
- Collins L.V., Hajizadeh S., Holme E., Jonsson I.M., Tarowski A. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces *in vivo* and *in vitro* inflammatory responses. *J. Leukoc Biol*. 2004; 75 (6): 99–1000. DOI: 10.1189/jlb.0703328.
- West A.P., Shadel G.S., Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol*. 2011; 11 (6): 389–402. DOI: 10.1038/nri2975.
- Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140 (6): 805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
- Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity*. 2015; 42 (3): 406–417. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.002.
- Nakahira K., Hisata S., Choi A.M. The roles of mitochondrial damage-associated molecular patterns in diseases. *Antioxid. Redox. Signal*. 2015; 23 (17): 1329–1350. DOI: 10.1089/ars.2015.6407.
- Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J., Staden R., Young I.G. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981; 290 (5806): 457–465.
- Calvo S.E., Mootha V.K. The mitochondrial proteome and human disease. *Annu. Rev. Genomics Hum Genet*. 2010; 11: 25–44. DOI: 10.1146/annurev-genom-082509-141720.
- Nicholls T.J., Minczuk M. In D-loop: 40 years of mitochondrial 7S DNA. *Exp. Gerontol*. 2014; 56: 175–181. DOI: 10.1016/j.exger.2014.03.027.
- Nakahira K., Haspel J.A., Rathinam V.A., Lee S.J., Dolinay T., Lam H.C., Englert J.A., Rabinovitch M., Cernadas M., Kim H.P., Fitzgerald K.A., Ryter S.W., Choi A.M. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat. Immunol*. 2011; 12(3): 222–230. DOI: 10.1038/ni.1980.
- Jung S.S., Moon J.S., Xu J.F., Ifedigbo E., Ryter S.W., Choi A.M., Nakahira K. Carbon monoxide negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol*. 2015; 308: 1058–1067. DOI: 10.1152/ajplung.00400.2014.
- Won J.H., Park S., Hong S., Son S., Yu J.W. Rotenone-induced impairment of mitochondrial electron transport chain confers a selective priming signal for NLRP3 inflammasome activation. *J. Biol. Chem*. 2015; 290 (45): 27425–27437. DOI: 10.1074/jbc.M115.667063.
- Cadete V.J., Deschknes S., Cuillerier A., Brisebois F., Sugiura A., Vincent A., Turnbull D., Picard M., McBride H.M., Burelle Y. Formation of mitochondrial-derived vesicles is an active and physiologically relevant mitochondrial quality control process in the cardiac system. *J. Physiol*. 2016; 594 (18): 5343–5362. DOI: 10.1113/JP272703.
- Matheoud D., Sugiura A., Bellemare-Pelletier A., Laplante A., Rondeau C., Chemali M., Fazel A., Bergeron J.J., Trudeau L.E., Burelle Y., Gagnon E., McBride H.M., Desjardins M. Parkinson's disease-related proteins PINK1 and Parkin repress mitochondrial antigen presentation. *Cell*. 2016; 166: 314–327. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.039.
- West A.P., Khoury-Hanold W., Staron M., Tal M.C., Pineda C.M., Lang S.M., Bestwick M., Duguay B.A., Raimundo N., MacDuff D.A., Kaech S.M., Smiley J.R., Means R.E., Iwasaki A., Shadel G.S. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature*. 2015; 520 (7548): 553–557. DOI: 10.1038/nature14156.
- Kaczmarek A., Vandenabeele P., Krysko D.V. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*. 2013; 38 (2): 209–223. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.003.
- Mangalmurti N., Qing D., Hotz M., Siegel D.L., Sondheimer N., Mangalmurti N.S. Mitochondrial DNA released following necroptosis accumulates on RBCs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 193: A4309.
- Boudreau L.H., Duchez A.C., Cloutier N., Soulet D., Martin N., Bollinger J., Paré A., Rousseau M., Naika G.S., Lévesque T., Laflamme C., Marcoux G., Lambeau G., Farndale R.W., Pouliot M., Hamzeh-Cognasse H., Cognasse F., Garraud O., Nigrovic P.A., Guderley H., Lacroix S., Thibault L., Semple J.W., Gelb M.H., Boilard E. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to

- promote inflammation. *Blood*. 2014; 124 (14): 2173–2183. DOI: 10.1182/blood-2014-05-573543.
19. Hemmi H., Takeuchi O., Kawai T., Kaisho T., Sato S., Sanjo H., Matsumoto M., Hoshino K., Wagner H., Takeda K., Akira S. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*. 2000; 408 (6813): 740–745. DOI: 10.1038/35047123.
 20. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.* 2014; 50: 461. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00461.
 21. Zhang Q., Itagaki K., Hauser C.J. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock*. 2010; 34 (1): 55–59. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cd8c08.
 22. Gan L., Chen X., Sun T., Li Q., Zhang R., Zhang J., Zhong J. Significance of serum mtDNA concentration in lung injury induced by hip fracture. *Shock*. 2015; 44 (1): 52–57. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000366.
 23. Tsuji N., Tsuji T., Ohashi N., Kato A., Fujigaki Y., Yasuda H. Role of mitochondrial DNA in septic AKI via Toll-like receptor 9. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (7): 2009–2020. DOI: 10.1681/ASN.2015040376.
 24. Oka T., Hikoso S., Yamaguchi O., Taneike M., Takeda T., Tamai T., Oyabu J., Murakawa T., Nakayama H., Nishida K., Akira S., Yamamoto A., Komuro I., Otsu K. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. *Nature*. 2012; 485 (7397): 251–255. DOI: 10.1038/nature10992.
 25. Nakayama H., Otsu K. Translation of hemodynamic stress to sterile inflammation in the heart. *Trends Endocrinol. Metab.* 2013; 24 (11): 546–553. DOI: 10.1016/j.tem.2013.06.004.
 26. De Leo M.G., Staiano L., Vicinanza M., Luciani A., Carrissimo A., Mutarelli M., Di Campi A., Polishchuk E., Di Tullio G., Morra V., Levchenko E., Oltrabella F., Starborg T., Santoro M., Di Bernardo D., Devuyst O., Lowe M., Medina D.L., Ballabio A., De Matteis M.A. Autophagosome-lysosome fusion triggers a lysosomal response mediated by TLR9 and controlled by OCRL. *Nat. Cell Biol.* 2016; 18 (8): 839–850. DOI: 10.1038/ncb3386.
 27. Guo H., Callaway J.B., Ting J.P. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat. Med.* 2015; 21 (7): 677–687. DOI: 10.1038/nm.3893.
 28. Man S.M., Kanneganti T.D. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (1): 7–21. DOI: 10.1038/nri.2015.7.
 29. Shimada K., Crother T.R., Karlin J., Dagvadorj J., Chiba N., Chen S., Ramanujan V.K., Wolf A.J., Vergnes L., Ojcius D.M., Rentsendorj A., Vargas M., Guerrero C., Wang Y., Fitzgerald K.A., Underhill D.M., Town T., Arditi M. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*. 2012; 36 (3): 401–414. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.01.009.
 30. Yu J., Nagasu H., Murakami T., Hoang H., Broderick L., Hoffman H.M., Horng T. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (43): 15514–15519. DOI: 10.1073/pnas.1414859111.
 31. Tumurkhuu G., Shimada K., Dagvadorj J., Crother T.R., Zhang W., Luthringer D., Gottlieb R.A., Chen S., Arditi M. Ogg1-dependent DNA repair regulates NLRP3 inflammasome and prevents atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 119 (6): e76–90. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308362.
 32. Dib B., Lin H., Maidana D.E., Tian B., Miller J.B., Bouzika P., Miller J.W., Vavvas D.G. Mitochondrial DNA has a pro-inflammatory role in AMD. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015; 1853: 2897–2906. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.08.012.
 33. Hornung V., Latz E. Intracellular DNA recognition. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (2): 123–130. DOI: 10.1038/nri2690.
 34. Ishikawa H., Barber G.N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signaling. *Nature*. 2008; 455 (7213): 674–678. DOI: 10.1038/nature07317.
 35. Rongvaux A., Jackson R., Harman C.C., Li T., West A.P., de Zoete M.R., Wu Y., Yordy B., Lakhani S.A., Kuan C.Y., Taniguchi T., Shadel G.S., Chen Z.J., Iwasaki A., Flavell R.A. Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA. *Cell*. 2014; 159 (7): 1563–1577. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.037.
 36. White M.J., McArthur K., Metcalf D., Lane R.M., Cambier J.C., Herold M.J., van Delft M.F., Bedoui S., Lessene G., Ritchie M.E., Huang D.C., Kile B.T. Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-mediated type I IFN production. *Cell*. 2014; 159 (7): 1549–1562. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.036.
 37. Kohl B.A., Deutschman C.S. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2006; 12 (4): 325–332. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235210.85073.fc.
 38. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С., Савостьянова Ю.Ю., Григорьев Е.В. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; 4: 71–76. [Ponassenko A.V., Khutorная M.V., Golovkin A.S., Savostyanova Yu.Yu., Grigorev E.V. Potential role as a proinflammatory cytokines in postoperative severe systemic inflammatory response syndrome undergoing heart valve replacement surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013; 4: 71–76 (in Russ.)].
 39. Hall R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia*. 2013; 27 (5): 983–1033. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.09.013.
 40. Понасенко А.В., Головкин А.С., Григорьев Е.В. Значение системы комплемента и C5a субъединицы при формировании системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде протезирования кла-

- панов сердца пациентов с инфекционным эндокардитом. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10 (1): 141–146. [Ponassenko A.V., Golovkin A.S., Grigoriev E.V. Importance of the complement system and C5a subunit in the formation of a systemic inflammatory response in the postoperative period of prosthetics of the heart valves in patients with infections endocarditis. *Fundamental Research*. 2014; 10 (1): 141–146 (in Russ.)].
41. Lam N.Y., Rainer T.H., Chiu R.W., Joynt G.M., Lo Y.M. Plasma mitochondrial DNA concentrations after trauma. *Clin Chem*. 2004; 50 (1): 213–216. DOI: 10.1373/clinchem.2003.025783.
 42. Dolinay T., Kim Y.S., Howrylak J, Hunninghake G.M., An C.H., Fredenburgh L., Massaro A.F., Rogers A., Gazourian L., Nakahira K., Haspel J.A., Landazury R., Eppanapally S., Christie J.D., Meyer N.J., Ware L.B., Christiani D.C., Ryter S.W., Baron R.M., Choi A.M. Inflammation-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 185 (11): 1225–1234. DOI: 10.1164/rccm.201201-0003OC.
 43. Nakahira K., Kyung S.Y., Rogers A.J., Gazourian L., Youn S., Massaro A.F., Quintana C., Osorio J.C., Wang Z., Zhao Y., Lawler L.A., Christie J.D., Meyer N.J., McCausland F.R., Waikar S.S., Waxman A.B., Chung R.T., Bueno R, Rosas I.O., Fredenburgh L.E., Baron R.M., Christiani D.C., Hunninghake G.M., Choi A.M. Circulating mitochondrial DNA in patients in the ICU as a marker of mortality: derivation and validation. *PLoS Med*. 2013; 10 (12): e1001577. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001577.
 44. Gu X., Yao Y., Wu G., Lv T., Luo L., Song Y. The plasma mitochondrial DNA is an independent predictor for post-traumatic systemic inflammatory response syndrome. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e72834. DOI: 10.1371/journal.pone.0072834.
 45. McIlroy D.J., Minahan K., Keely S., Lott N., Hansbro P., Smith D.W., Balogh Z.J. Reduced DNASE enzyme activity in response to high post-injury mitochondrial dna-concentration provides a therapeutic target for SIRS. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2018; 22. DOI: 10.1097/TA.0000000000001919.
 46. Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., Brohi K., Itagaki K., Hauser C.J. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; 464 (7285): 104–107. DOI: 10.1038/nature08780.
 47. Sun S., Sursal T., Adibnia Y., Zhao C., Zheng Y., Li H., Otterbein L.E., Hauser C.J., Itagaki K. Mitochondrial DAMPs increase endothelial permeability through neutrophil dependent and independent pathways. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e59989. DOI: 10.1371/journal.pone.0059989.
 48. Jansen M.P.B., Pulskens W.P., Butter L.M., Florquin S., Juffermans N.P., Roelofs J.J.T.H., Leemans J.C. Mitochondrial DNA is released in urine of SIRS patients with acute kidney injury and correlates with severity of renal dysfunction. *Shock*. 2018;49 (3): 301–310. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000967.
 49. Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Головкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014; 3: 82–86. [Grigoryev E.V., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Golovkin A.S. Persistent multiorgan failure. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2014; 3: 82–86 (in Russ.)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2014-3-82-86.
 50. Lee Y.L., King M.B., Gonzalez R.P., Brevard S.B., Frotan M.A., Gillespie M.N., Simmons J.D. Blood transfusion products contain mitochondrial DNA damage-associated molecular patterns: a potential effector of transfusion-related acute lung injury. *J. Surg. Res*. 2014; 191 (2): 286–289. DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.003.
 51. Simmons J.D., Freno D.R., Muscat C.A., Obiako B., Lee Y.L., Pastukh V.M., Brevard S.B., Gillespie M.N. Mitochondrial DNA damage associated molecular patterns in ventilator-associated pneumonia: Prevention and reversal by intratracheal DNase I. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2017; 82 (1): 120–125. DOI: 10.1097/TA.0000000000001269.
 52. Sandler N., Kaczmarek E., Itagaki K., Zheng Y., Otterbein L., Khabbaz K., Liu D., Senthilnathan V., Gruen RL., Hauser C.J. Mitochondrial DAMPs are released during cardiopulmonary bypass surgery and are associated with postoperative atrial fibrillation. *Heart Lung Circ*. 2018; 27 (1): 122–129. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.02.014.
 53. Schäfer S.T., Franken L., Adamzik M., Schumak B., Scherag A., Engler A., Schönborn N., Walden J., Koch S., Baba H.A., Steinmann J., Westendorf A.M., Fandrey J., Bieber T., Kurts C., Frede S., Peters J., Limmer A. Mitochondrial DNA: An Endogenous Trigger for Immune Paralysis. *Anesthesiology*. 2016; 124 (4): 923–33. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001008.
 54. Bhagirath V.C., Dwivedi D.J., Liaw P.C. Comparison of the proinflammatory and procoagulant properties of nuclear, mitochondrial, and bacterial DNA. *Shock*. 2015; 44 (3): 265–271. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000397.
 55. Krychtiuk K.A., Ruhittel S., Hohensinner P.J., Koller L., Kaun C., Lenz M., Bauer B., Wutzlhofer L., Draxler D.F., Maurer G., Huber K., Wojta J., Heinz G., Niessner A., Speidl W.S. Mitochondrial DNA and Toll-like receptor-9 are associated with mortality in critically ill patients. *Crit. Care Med*. 2015; 43 (12): 2633–2641. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001311.
 56. Timmermans K., Kox M., Scheffer G.J., Pickkers P. Mitochondrial DNA levels, and markers of inflammation, shock, and organ damage in patients with septic shock. *Shock*. 2016; 45 (6): 607–612. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000549.

Сведения об авторах

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, вед. науч. сотрудник, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, КГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-3898-0740.

Салахов Рамиль Ринатович, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9789-9555.

Голубенко Мария Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск; вед. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-7692-9954.

Понасенко Анастасия Валерьевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией геномной медицины, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-3002-2863.

Шукевич Дмитрий Леонидович, д-р мед. наук, зав. лабораторией критических состояний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, профессор; кафедра анестезиологии и реаниматологии, КГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0001-5708-2463.

Матвеева Вера Геннадьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-4146-3373.

Радивилко Артем Сергеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория критических состояний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0001-8743-4466.

Цепочкина Анна Викторовна, науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-4467-8732.

Великанова Елена Анатольевна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-1079-1956.

Корнелюк Роман Александрович, лаборант-исследователь, лаборатория критических состояний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии КГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-2654-2727.

Ивкин Артем Александрович, лаборант-исследователь, лаборатория критических состояний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; клинический ординатор, кафедра анестезиологии и реаниматологии КГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-3899-1642.

✉ **Григорьев Евгений Валерьевич**, e-mail: grigoriev@hotmail.com.

Authors information

Grigoryev Evgeny V., DM, Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Affairs, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease; Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care, KSMU, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3898-0740.

Salakhov Ramil R., PhD, Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9789-9555.

Golubenko Maria V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center NRMC, Tomsk; Leading Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7692-9954.

Ponassenko Anastasya V., PhD, Head of the Laboratory for Genomic Medicine, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3002-2863.

Shukevich Dmitriy L., DM, Head of the Laboratory for Critical Care, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease; Professor, Department of Anaesthesiology and Critical Care, KSMU, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5708-2463.

Matveeva Vera G., PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4146-3373.

Radivilko Artem S., PhD, Senior Researcher, Laboratory for Critical Care, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8743-4466.

Tsepokina Anna V., Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4467-8732.

Velikanova Elena A., PhD, Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1079-1956.

Kornelyuk Roman S., Researcher, Laboratory for Critical Care, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease; Assistant, Department of Anaesthesiology and Critical Care, KSMU, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2654-2727.

Ivkin Artem S., Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease; Resident, Department of Anaesthesiology and Critical Care, KSMU, Kemerovo, Russian Federation.

✉ **Grigoryev Evgeny V.**, e-mail: grigoriev@hotmail.com.

Поступила в редакцию 28.06.2018
Подписана в печать 11.06.2019

Received 28.06.2018
Accepted 11.06.2019