



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-177-183

ONLINE

ОБОСНОВАНИЕ ЗАЩИТЫ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ НА КЛИНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

А.А. Ивкин¹, Е.В. Григорьев¹, А.В. Моргун²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

Основные положения

- В статье описана актуальность изучения повреждения головного мозга при коррекции врожденных пороков сердца у детей и способы церебропротекции с помощью экспериментов с моделью нейроваскулярной единицы.

Резюме

В данной работе проанализирована актуальность изучения повреждения головного мозга при коррекции врожденных пороков сердца у детей. Дана краткая характеристика механизмов церебрального повреждения и способов его профилактики с описанием клинического случая применения таких методик. Кроме того, представлена концепция экспериментов *in vitro* на модели нейроваскулярной единицы и оценено преимущество таких исследований. Описаны протокол формирования используемой модели и дальнейшей работы с ней, а также перспективы ее применения для изучения интраоперационного влияния гипоксии и системного воспалительного ответа на головной мозг пациента.

Ключевые слова

Дети • Нейроваскулярная единица • Искусственное кровообращение • Кардиохирургия

Поступила в редакцию: 23.11.2022; поступила после доработки: 01.12.2022; принята к печати: 12.12.2022

SUBSTANTIATION OF NEUROVASCULAR UNIT PROTECTION IN THE CLINICAL MODEL OF CARDIOPULMONARY BYPASS

A.A. Ivkin¹, E.V. Grigoriev¹, A.V. Morgun²

¹ Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

Highlights

- The article presents data on brain injury in surgical management of congenital heart disease in children and cerebral protection using neurovascular unit model.

Abstract

This analytical review presents data on brain injury in surgical management of congenital heart disease. A brief description of mechanisms of brain injury and methods of its prevention are given, moreover, a clinical case applying such techniques is given. The neurovascular unit *in vitro* model and its advantages are presented. The protocol for modelling, the further application of the model, and the prospects of using it for studying intraoperative hypoxia and systemic inflammatory response on the patient's brain are described.

Keywords

Children • Neurovascular unit • Cardiopulmonary bypass • Cardiac surgery

Received: 23.11.2022; received in revised form: 01.12.2022; accepted: 12.12.2022

Для корреспонденции: Артём Александрович Ивкин, ivkiaa@kemcardio.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Artem A. Ivkin, ivkiaa@kemcardio.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Список сокращений

ВПС – врожденные пороки сердца	ПОД – послеоперационный делирий
ИК – искусственное кровообращение	СВО – системный воспалительный ответ
НВЕ – нейроваскулярная единица	

Введение

Количество проводимых в мире кардиохирургических операций как взрослым, так и детям возрастает ежегодно, вместе с этим увеличивается и актуальность изучения их влияния на головной мозг пациентов. Сердечно-сосудистые вмешательства лидируют по количеству послеоперационных церебральных осложнений, особенно велика частота когнитивных нарушений. Например, в исследовании с участием пациентов с рождения и до 21 года, которым была выполнена хирургическая коррекция врожденных пороков сердца (ВПС), частота развития послеоперационного делирия (ПОД) составила 49%. Однако описанное исследование не лишено недостатков – в частности в него были включены дети с оценкой по RACHS (шкала оценки тяжести и риска коррекции ВПС) от 1 до 6. Другими словами, оценка ПОД у детей проведена без учета индивидуальных особенностей гемодинамики, что в конечном итоге с большой долей вероятности повлияло на результат, но несколько не умаляет значимости данного исследования [1]. Подобные данные независимо получены и в ином исследовании такой когорты пациентов, согласно которому уровень делирия составил 57% [2]. Таким образом, в мировой литературе не представлены данные об оценке детей с ранжированием по типам ВПС и их коррекциям, что свидетельствует о перспективности изучения данного вопроса. Наша исследовательская группа также занимается анализом ПОД у детей и провела исследование, результаты которого показали частоту встречаемости делирия после коррекции септальных дефектов в условиях искусственного кровообращения (ИК) 22,5% [3]. Главным недостатком исследования стало малое количество включенных больных, что подчеркивает необходимость дальнейшей работы в данном направлении.

ПОД – форма когнитивного дефицита, в отличие от послеоперационных нейрокогнитивных нарушений поддающаяся диагностике, однако имеющая определенный уровень повреждения головного мозга, выявить который сложно, особенно в ближайшем послеоперационном периоде. По этой причине определение наличия и объема церебрального повреждения является важным вектором в исследованиях, посвященных операциям у детей. Тем более что головной мозг ребенка, особенно первого года жизни, имеет большое количество особенностей: в нем происходит активный процесс дифференцировки нейронов и синаптогенеза, активный

рост глиальных клеток и миелинизация, он обладает высокой гидрофильностью и скоростью метаболизма [4–6]. Все это делает его уязвимым к любым патологическим факторам, чем и обусловлена такая высокая частота послеоперационных когнитивных расстройств. Имеет немаловажное значение и то, что до сих пор остается неизученным вопрос влияния повреждения и дисфункции мозга в детском возрасте на дальнейшее развитие ребенка. При этом лишь единичные исследования доказывают снижение когнитивных способностей у детей через год после сердечно-сосудистого вмешательства [7].

В головном мозге взаимодействует несколько типов клеток – нейроны и окружающие их астроциты, а также микрососуды. Данный комплекс называется нейроваскулярной единицей (НВЕ) и вместе со специальными транспортными системами образует гематоэнцефалический барьер. Церебральное повреждение приводит к активации микроглии и астроцитов и последовательной продукции воспалительных медиаторов в головном мозге [8]. Медиаторы вызывают повреждение гематоэнцефалического барьера и в дальнейшем стимулируют клеточную гибель и глиоз [9]. Кроме того, через поврежденный барьер оказывают влияние и системные цитокины [10], избыток которых характерен для любой кардиохирургической операции. Нарушения ионного или кислотно-основного баланса, действие анестетиков или влияние сдвигов гемодинамики – все это способно деструктивно воздействовать на организм пациента как самостоятельно, так и иницируя системный воспалительный ответ (СВО), источник системных цитокинов [11]. И такое влияние данные факторы могут оказывать при любом оперативном вмешательстве, однако кардиохирургические операции отличаются применением в большинстве случаев ИК, которое само по себе предполагает контакт крови больного с экстракорпоральным контуром и воздушной средой, нефизиологичный ламинарный поток крови и воздействие роликовых насосов на форменные элементы крови. В сочетании с большой длительностью, объемом вмешательства и другими факторами анестезии операции такого типа включают повышенный риск СВО [12, 13]. Нельзя забывать и об увеличенной предрасположенности детей, особенно первого года жизни и с массой тела менее 10 кг, к развитию СВО, что объясняется их физиологическими особенностями [14, 15]. С учетом этого необходимо использовать все возможности

для снижения риска СВО. Одной из них является ограничение трансфузии в периоперационном периоде в результате инициации компонентами донорской крови СВО [16].

В данной статье представлен клинический случай отказа от трансфузии как варианта редуцирования системного воспалительного ответа. Продемонстрированы безопасность и эффективность такого подхода у ребенка весом 7,7 кг.

Клиническое наблюдение

Доношенный ребенок, без перинатальной патологии, вес при рождении – 3 350 г, рост – 54 см. По данным клинического наблюдения отмечены признаки септального дефекта сердца. По результатам эхокардиографии определен диагноз «дефект межпредсердной перегородки вторичного типа» и назначена консервативная терапия в виде ингибитора АПФ и диуретика спиронолактона с дальнейшим контролем эхокардиографии.

В возрасте года и двух месяцев пациентка поступила в кардиохирургическое отделение № 2 НИИ КПССЗ для уточнения анатомии ВПС и определения сроков оперативного лечения. При поступлении ребенка мамой предъявлены жалобы на одышку при физической нагрузке и быструю утомляемость. По данным эхокардиографии выявлен дефект межпредсердной перегородки вторичного типа размером 18 мм, соотношение Qp/Qs составляло 2,7/1. При дальнейшем обследовании сформулирован окончательный диагноз: дефект межпредсердной перегородки вторичного типа. Дефект межжелудочковой перегородки мышечный. Хроническая сердечная недостаточность 1б. Функциональный класс 2. Рекомендации по консервативной терапии остались прежние. Рентгенэндоваскулярное закрытие дефекта не представлялось возможным ввиду отсутствия у него четко выраженных краев. С учетом наличия показаний принято решение о торакалотомической операции в условиях ИК. Рост пациентки составлял 71 см, масса тела – 7,7 кг. На 7-е сутки после госпитализации выполнена оперативная коррекция ВПС.

После поступления пациентки в операционную под местной анестезией проведена катетеризация периферической вены. Индукция анестезии осуществлена посредством внутривенного введения пропофола в дозе 2 мг/кг и фентанила 5 мкг/кг. В качестве миорелаксанта использован пипекурония бромид в дозе 0,1 мг/кг. Далее выполнены интубация трахеи, катетеризация центральной вены, лучевой артерии и мочевого пузыря. В начале оперативного вмешательства применено болюсное введение фентанила в дозе 5 мкг/кг. Поддерживающая анестезия включала постоянную инфузию пропофола в дозе 5 мг/кг/ч и фентанила 5 мкг/кг/ч при помощи инфузомата, а также ингаляцию севофлу-

рана в минимальной альвеолярной концентрации (1,0–1,5). Искусственная вентиляция легких проведена аппаратом General Electric Datex-Ohmeda Avance по полузакрытому контуру в режиме SIMV в условиях нормовентиляции с параметрами: $\text{FiO}_2 = 0,3$; $V_t = 8$ мл/кг; $P_{\text{insp.}} = 15$ см вод. ст.; $\text{PEEP} = 5$ см вод. ст.; $T_i : T_e = 1:2$.

В течение всей операции проведен инвазивный мониторинг артериального давления с использованием катетера в лучевой артерии, а также частоты сердечных сокращений, пульсоксиметрии, электрокардиографии в трех основных отведениях, центрального венозного давления, церебральной оксиметрии посредством NIRS-мониторинга, капнографии. Кроме того, на всех основных этапах операции исследовано кислотно-щелочное состояние крови.

Хирургический доступ: правосторонняя аксиллярная мини-торакалотомия. Канюлированы: аорта, верхняя и нижняя полые вены. В условиях ИК проведена пластика дефекта межпредсердной перегородки заплатой из аутоперикарда, установлен дренаж в правую плевральную полость, рана послойно ушита. ИК проведено в условиях нормотермии. Аппарат ИК – Maquet HL-20 (Getinge, Швеция), оксигенатор – Terumo Cariox FX-05 (Terumo, Япония). Объемная скорость перфузии составляла 1,2 л/мин, что соответствовало перфузионному индексу 3,0 л/мин/м². Объем первичного заполнения контура ИК был равен 300 мл, из которых: 20% раствор альбумина – 40 мл, 15% раствор маннитола – 24 мл, 5% раствор натрия гидрокарбоната – 12 мл, полиионный раствор (стерофундин изотонический; B Braun, Германия) – 220 мл гепарина (2800 ME). Кардиоплегия проведена антеградно, в корень аорты. Объем кардиоплегического раствора (Кустадиол) составил 400 мл. В течение всего ИК выполнена ультрафильтрация с целью элиминации избыточной жидкой части перфузата. Использована ультрафильтрационная колонка Maquet BC 20 plus. Забор крови для колонки осуществлен из артериальной магистрали, после выхода ее из оксигенатора, возврат крови из колонки проведен в венозную магистраль, в месте ее соединения с кардиотомным резервуаром. Необходимое разряжение для возможности ультрафильтрации создано вакуумным насосом, подключенным к колонке. После завершения ИК проведена модифицированная ультрафильтрация с возвратом концентрированной крови пациенту в венозную канюлю нижней полой вены. Для обеспечения лучшего венозного притока в кардиотомный резервуар использован дозированный вакуум. Кроме того, добиться нормальных показателей концентрации гемоглобина помогла внедренная нами методика, заключающаяся в максимальной концентрации перфузата, путем ультрафильтрации,

после завершения ИК и введения ее пациенту через центральный венозный катетер [17]. Время ИК составило 38 мин, продолжительность пережатия аорты – 15 мин.

Начиная с момента поступления в операционную у пациентки зафиксированы нормальные показатели гемодинамики (частота сердечных сокращений – 120 уд./мин, артериальное давление – 92/49 мм рт. ст., центральное венозное давление – 12 см вод. ст.). Показатели кислородного транспорта не выходили за пределы нормальных значений (сатурация венозной крови (SvO₂) – 85%, уровень лактата крови – 0,9). Концентрация гемоглобина крови (Hb) составляла 125 г/л, гематокрита (Hct) – 35%. Во время ИК среднее артериальное давление было достаточным для данного возраста (57 мм рт. ст.), центральное венозное давление – 0 см вод. ст.), признаков гипоперфузии или нарушений кислородного транспорта не зафиксировано (лактат – 1,9 ммоль/л., SvO₂ – 71%). Наблюдалась гемодилюция с Hb равным 83 г/л и Hct – 26%. После завершения ИК отмечены следующие показатели: Hb – 107 г/л, Hct – 33%. Тканевая гипоксия не прослеживалась (лактат крови – 1,3, SvO₂ – 75%). Параметры гемодинамики были оптимальными без применения симпатомиметиков (частота сердечных сокращений – 105–125 уд./мин, артериальное давление – 81–95/43–51 мм рт. ст., центральное венозное давление – 7–9 см вод. ст.). Восстановление сознания и самостоятельного дыхания произошло на операционном столе, что позволило экстубировать пациента. Общее время искусственной вентиляции легких равнялось длительности анестезии – 4 часа 25 минут.

В первые послеоперационные сутки пациентка наблюдалась в отделении реанимации. В течение данного периода эпизодов гипертермии не зарегистрировано. Дренажные потери не выходили за пределы нормы и составили 55 мл, что является логичным продолжением отсутствия нарушений системы коагуляции по анализу крови. Уровень гемоглобина через сутки после операции составил 105 г/л. Концентрация лактата крови – 1,2 ммоль/л, венозная сатурация – 78%, что свидетельствовало об отсутствии нарушений баланса доставки и потребления кислорода в тканях. Гемодинамика пациентки оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения без применения симпатомиметических препаратов. Количество лейкоцитов крови отмечено равным $10,5 \cdot 10^9$, концентрация прокальцитонина и С-реактивного белка не выходила за пределы референтных значений, что в совокупности указывало на отсутствие выраженного СВО. Общее время нахождения в отделении реанимации составило 22 ч, после чего пациентка переведена в детское кардиохирургическое отделение для дальнейшего лечения.

Исследование нейроваскулярной единицы

На примере описанного клинического наблюдения можно заключить, что гемодилюция вызывает гемическую гипоксию. В данном случае и в других работах [2, 18, 19] мы доказали, что с учетом показателей кислородного транспорта такая кратковременная гипоксия безопасна. В еще одном нашем исследовании показано, что указанная стратегия эффективна и с точки зрения снижения церебрального повреждения, продемонстрированного с помощью специфических маркеров (белка s100B, нейронспецифической енолазы и глиального фибриллярного кислого белка). Проблема состоит в том, что почти во всех исследованиях диагностическая ценность таких маркеров доказана через корреляцию с клиническими исходами, которая, безусловно, имеется и не умаляет их значимости [20, 21]. Тем не менее существует способ получить максимально достоверную информацию о соотношении их концентрации в крови и процессе деструкции НВЕ. Исследования такого типа начались в мире недавно, каждое представляет собой новизну, потому что проведено на клеточной модели НВЕ.

Однако не до конца решенной остается дилемма: что опаснее для головного мозга пациента – кратковременная гемическая гипоксия (при отказе от интраоперационной трансфузии) или повышенный уровень СВО (при применении трансфузии для профилактики гемодилюции). Для ее решения мы инициировали исследование с применением клеточной модели НВЕ и разработали протокол. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 20 от 20.11.18). Представитель пациента подписал информированное согласие перед включением в исследование.

Из коллекции сыворотки пациентов детского возраста с коррекцией септальных дефектов в условиях ИК отобрано по три образца сыворотки с наибольшей и наименьшей концентрацией ИЛ-6 – наибольшим и наименьшим уровнем развития СВО соответственно. Замороженная сыворотка транспортирована с соблюдением температурной цепочки в КрасГМУ.

В лаборатории КрасГМУ разработана модель повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях на основе клеточной модели НВЕ.

Этапы получения модели НВЕ были следующими:

1. Получение первичных культур клеток головного мозга *in vitro*. Используются первичные культуры клеток эндотелия, астроцитов и нейронов головного мозга, полученных из крыс линии Wistar. Животных содержали в клетках со свободным доступом к корму и воде. Температуру поддерживали постоянно на уровне 21 ± 1 °С. Световой цикл составил 12 ч день/12 ч ночь. Исследования на животных проведены в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве

Европейского сообщества (2010/63/ЕС). Общее количество животных – 10.

2. Выделение церебральных эндотелиоцитов.

3. Выделение и культивирование нейросфер.

4. Получение астроцитов и нейронов, которое осуществляли из полученных нейросфер путем направленной дифференцировки в астроциты и нейроны.

5. Формирование модели НВЕ *in vitro*. Смесь эндотелиоцитов и нейронов помещали на дно лунки культурального планшета, затем устанавливали культуральные вставки (Corning-Costar, США), на которые помещали астроциты. Смесь клеток культивировали в среде, состоящей из DMEM с FBS, глутамином, смесью антибиотиков при 37 °С с 5% CO₂.

В дальнейшем запланирован эксперимент по культивации полученных моделей НВЕ с образцами сыворотки в различных условиях гипоксии с концентрацией кислорода в среде от 1 до 4% в условиях нормотермии. Затем будут проведены регистрация трансэндотелиального сопротивления и оценка экспрессии белков плотных контактов (клаудин 5, ZO-1), метаболической активности клеток (НАД, уровень лактата), экспрессии рецепторов и концентрации в культуральной жидкости цитокинов (IL-1, IL-6, TNF), продуктов свободно-радикального окисления. Все перечисленное позволит наиболее точно определить уровень повреждения НВЕ в каждой группе.

Информация об авторах

Ивкин Артём Александрович, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор РАН заместитель директора по научной и лечебной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Моргун Андрей Васильевич, доктор медицинских наук декан педиатрического факультета, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9644-5500

Вклад авторов в статью

ИАА – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Заключение

Актуальность фундаментальных исследований, посвященных НВЕ, продемонстрирована в данной статье на основе литературных данных и клинического примера. Обусловлена она не только тем, что такие работы способствуют появлению новых знаний о патофизиологии повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях. Изучение НВЕ на модели *in vitro* позволяет нивелировать побочные факторы, искажающие клинические исследования, и дает возможность моделировать любые факторы, интраоперационно воздействующие на головной мозг пациента. При таком эксперименте появляется возможность разработки принципов церебропротекции на новом уровне, что, несомненно, внесет свой вклад в улучшение результатов хирургического лечения ВПС у детей.

Конфликт интересов

А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.В. Моргун заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-15-00258, <https://rscf.ru/project/22-15-00258/>.

Author Information Form

Ivkin Artem A., MD, Research Assistant at the Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Illness, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Grigoriev Evgeny V., PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Medicine and Scientific Work, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Morgun Andrey V., PhD, Dean of the Faculty of Pediatrics, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9644-5500

Author Contribution Statement

IAA – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ГЕВ – вклад в дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МAB – вклад в дизайн исследования, получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГЕВ – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAV – contribution to the design of the study, data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Calderon J., Bellinger D.C. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? *Cardiology in the Young*. 2015; 25(7): 1238-1246. doi:10.1017/S1047951115001134
2. Alvarez R.V., Palmer C., Czaja A.S., Peyton C., Silver G., Traube C., Mourani P.M., Kaufman J. Delirium is a Common and Early Finding in Patients in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *The Journal of pediatrics*. 2018; 195: 206-212. doi:10.1016/j.jpeds.2017.11.064
3. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Цепкина А.В., Шукевич Д.Л. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(2):62-68. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68
4. Ferraris V.A., Ballert E.Q., Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *The American Journal of Surgery*. 2013; 205 (4): 457-465. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.07.042
5. Torbett B.E., Baird A., Eliceiri B.P. Understanding the roles of the road: pro- teomic approaches to interrogate the blood brain barrier. *Frontiers in Neuro- science*. 2015; 9:70. doi:10.3389/fnins.2015.00070
6. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatric Anaesthesia*. 2015;25(1):65-72. doi: 10.1111/pan.12548
7. Jevtovic-Todorovic V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? *Anesthesiology Clinics*. 2016;34(3):439-451. doi:10.1016/j.anclin.2016.04.001
8. Denes A., Vidyasagar R., Feng J., Narvainen J., McColl B.W., Kauppinen R.A., Allan S.M.J. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007;27(12): 1941-1953. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600495
9. Kaushal V., Schlichter L.C. Mechanisms of microglia-mediated neurotox- icity in a new model of the stroke penumbra. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(9):2221-2230. doi:10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008
10. Christov A., Ottman J.T., Grammas P. Vascular inflammatory, oxidative and protease-based processes: implications for neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Neurological Research*. 2004;26(5):540-546. doi:10.1179/016164104225016218
11. Botwinski C.A. Systemic inflammatory response syndrome. *Neonatal Network*. 2001;20(5):21-8. doi:110.1891/0730-0832.20.5.21.
12. Wang Y., Lin X., Yue H., Kissoon N., Sun B. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network. Collaborative Study Group for Pediatric Sepsis in Huai'an *BMC Pediatric*. 2019; 8; 19 (1): 11. doi:10.1186/s12887-018-1364-8.
13. Toomasian C.J., Aiello S.R., Drumright B.L., Major T.C., Bartlett R.H., Toomasian J.M. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiotomy suction. *Perfusion*. 2018; 33: 538-545. doi:10.1177/0267659118766157
14. Guvener M., Korun O., Demirturk O.S. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2015; 30: 92-96. doi:10.1111/jocs.12465.
15. Boettcher W., Merkle F., Huebler M., Koster A., Schulz F., Kopitz M., Kuppe H., Lange P., Hetzer R. Transfusion-free cardiopulmonary bypass in Jehovah's Witness patients weighing less than 5 kg. *J Extra Corpor Technol*. 2005; 37(3):282-5. PMID: 16350381 PMID: PMC4680786
16. Delaney M., Stark P.C., Suh M., Triulzi D.J., Hess J.R., Steiner M.E., Stowell C.P., Sloan S.R. The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesthesia and Analgesia*. 2017; 124(6): 1777-1782. doi:10.1213/ANE.0000000000001926
17. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Корнелюк Р.А. Способ вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови. Патент № 2773741 Российская Федерация, МПК А61М 1/36(2006.01). № 2021109617.
18. Ивкин А.А., Борисенко Д.В., Цепкина А.В., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;4:56-63. doi:10.17116/anaesthesiology202104156
19. Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 30-37. doi:10.15360/1813-9779-2022-3-30-37
20. Rothoerl R. D., Brawanski A., Woertgen C. S100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir. (Wien)* 2001; 142 (2): 199-203.
21. Schafer B. W., Fritschy J. M., Murmann P., Troxler H., Durussel I., Heizmann C.W., Cox J.A. Brain S100A5 is a novel calciumzinc and copper ionbinding protein of the EFhand super family. *J. Biol. Chem*. 2000; 275 (39): 30623-30630. doi:10.1074/jbc.M002260200

REFERENCES

1. Calderon J., Bellinger D.C. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? *Cardiology in the Young*. 2015; 25(7): 1238-1246. doi:10.1017/S1047951115001134
2. Alvarez R.V., Palmer C., Czaja A.S., Peyton C., Silver G., Traube C., Mourani P.M., Kaufman J. Delirium is a Common and Early Finding in Patients in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *The Journal of pediatrics*. 2018; 195: 206-212. doi:10.1016/j.jpeds.2017.11.064
3. Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Tsepokina A.V., Shukevich D.L. Postoperative delirium in children in undergoing treatment of congenital septal heart defects. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(2):62-68. (In Russian) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2- 62-68

4. Ferraris V.A., Ballert E.Q., Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *The American Journal of Surgery*. 2013; 205 (4): 457-465. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.07.042
5. Torbett B.E., Baird A., Eliceiri B.P. Understanding the rules of the road: proteomic approaches to interrogate the blood brain barrier. *Frontiers in Neuro- science*. 2015; 9:70. doi:10.3389/fnins.2015.00070
6. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatric Anaesthesia*. 2015;25(1):65-72. doi: 10.1111/pan.12548
7. Jevtovic-Todorovic V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? *Anesthesiology Clinics*. 2016;34(3):439-451. doi:10.1016/j.anclin.2016.04.001
8. Denes A., Vidyasagar R., Feng J., Narvainen J., McColl B.W., Kauppinen R.A., Allan S.M.J. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007;27(12): 1941-1953. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600495
9. Kaushal V., Schlichter L.C. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(9):2221-2230. doi:10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008
10. Christov A., Ottman J.T., Grammas P. Vascular inflammatory, oxidative and protease-based processes: implications for neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Neurological Research*. 2004;26(5):540-546. doi:10.1179/016164104225016218
11. Botwinski C.A. Systemic inflammatory response syndrome. *Neonatal Network*. 2001;20(5):21-8. doi:110.1891/0730-0832.20.5.21.
12. Wang Y., Lin X., Yue H., Kissoon N., Sun B. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network. Collaborative Study Group for Pediatric Sepsis in Huai'an *BMC Pediatric*. 2019; 8; 19 (1): 11. doi:10.1186/s12887-018-1364-8.
13. Toomasian C.J., Aiello S.R., Drumright B.L., Major T.C., Bartlett R.H., Toomasian J.M. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiomy suction. *Perfusion*. 2018; 33: 538–545. doi:10.1177/0267659118766157
14. Guvener M., Korun O., Demirturk O.S. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2015; 30: 92–96. doi:10.1111/jocs.12465.
15. Boettcher W., Merkle F., Huebler M., Koster A., Schulz F., Kopitz M., Kuppe H., Lange P., Hetzer R. Transfusion-free cardiopulmonary bypass in Jehovah's Witness patients weighing less than 5 kg. *J Extra Corp Technol*. 2005; 37(3):282-5. PMID: 16350381 PMID: PMC4680786
16. Delaney M., Stark P.C., Suh M., Triulzi D.J., Hess J.R., Steiner M.E., Stowell C.P., Sloan S.R. The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesthesia and Analgesia*. 2017; 124(6): 1777-1782. doi:10.1213/ANE.0000000000001926
17. Grigoriev E.V., Shukevich D.L., Borisenko D.V., Ivkin A.A., Kornelyuk R.A. The method of vacuum ultrafiltration of extracorporeal circuit perfusate in children with blood reinfusion. Russia patent RU2773741C1. 2022 Jun 08 (In Russian)
18. Ivkin A.A., Borisenko D.V., Tsepokina A.V., Grigoryev E.V., Shukevich D.L. Renouncement of red blood cells for heart-lung machine filling for perioperative prevention of cerebral injury in children undergoing cardiac surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology [Anesteziologiya i Reanimatologiya]*. 2021;4:56–63. (In Russian). doi:10.17116/anaesthesiology202104156
19. Borisenko D.V., Ivkin A.A., Shukevich D.L., Kornelyuk R.A. The Effect of Erythrocyte-Containing Donor Blood Components in the Priming of the Cardiopulmonary Bypass Circuit on the Development of Systemic Inflammation During Correction of Congenital Heart Defects in Children. *Obschchaya Reanimatologiya [General Reanimatology]*. 2022; 18 (3): 30–37. (In Russian) doi:10.15360/1813-9779-2022-3-30-37
20. Rothoerl R. D., Brawanski A., Woertgen C. S100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir. (Wien)* 2001; 142 (2): 199–203.
21. Schafer B. W., Fritschy J. M., Murmann P., Troxler H., Durussel I., Heizmann C.W., Cox J.A. Brain S100A5 is a novel calciumzinc and copper ionbinding protein of the EFhand super family. *J. Biol. Chem*. 2000; 275 (39): 30623—30630. doi:10.1074/jbc.M002260200

Для цитирования: Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Моргунов А.В. Обоснование защиты нейроваскулярной единицы на клинической модели искусственного кровообращения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 177-183. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-177-183

To cite: Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Morgun A.V. Substantiation of protection of a neurovascular unit in the clinical model of cardiopulmonary bypass. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4): 177-183. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-177-183