Дата публикации: 01.12.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_04_4
УДК 612.1; 612.8

Publication date: 01.12.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_04_4
UDC 612.1; 612.8

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ)

В.И. Беляков[1,2], Е.Н. Глазкова[2], И.Д. Романова[1], Л.В. Родионов[1]

[1]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», г. Самара, Россия

[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Аннотация. В настоящее время в связи с широким распространением патологий сердечно-сосудистой системы при проведении кардиохирургических операций востребованы технологии искусственного кровообращения (ИК). Между тем, применение ИК сопряжено с действием целого комплекса неблагоприятных факторов (контакт компонентов крови с чужеродными элементами аппарата искусственной перфузии, изменение физико-химических констант крови, гемоделюция, ишемия/реперфузия, активация провоспалительных механизмов с развитием воспаления, гипотермия, сложность проведения самой кардиохирургической операции и подключения элементов для должного обеспечения экстракорпорального кровообращения, психоэмоциональное перенапряжение пациентов в связи с повышенными рисками при операциях подобного типа и др.). Выраженные послеоперационные нарушения могут проявляться в различные сроки и затрагивать различные органы и физиологические системы. Одним из распространенных и слабо контролируемых последствий операций на сердце с ИК являются нейрокогнитивные нарушения, существенно ограничивающие нормальную жизнедеятельность и социальную активность человека. Высокая частота встречаемости нарушений высших функций мозга, тяжесть их протекания и отсутствие безопасных и эффективных средств коррекции обеспечивают напряжение национальных систем здравоохранения. В этой связи необходимо комплексное рассмотрение проблемы формирования послеоперационных нейрокогнитивных дисфункций прежде всего с позиций анализа ключевых патофизиологических механизмов их запуска. В настоящем обзоре приводятся современные представления о провоспалительных триггерах, связанных с применением ИК, влиянии возникающего нейровоспаления на функционирование отдельных нейротрансмиттерных систем, организацию когнитивных процессов и адаптивного поведения. По нашему мнению, критический анализ подобных механизмов способствует более широкому обсуждению данной проблемы среди специалистов и намечает направления поиска эффективных и безопасных средств коррекции нейрокогнитивных нарушений, связанных с применением технологий ИК.

Ключевые слова: нейрокогнитивные нарушения, нейровоспаление, искусственное кровообращение, кардиохирургические операции.

PHYSIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF NEUROCOGNITIVE DISORDERS IN CARDIAC SURGERY PRACTICE OF ARTIFICIAL BLOOD CIRCULATION (PROBLEM OVERVIEW)

V.I. Belyakov[1,2], E.N. Glazkova[2], I.D. Romanova[1], L.V. Rodionov[1]
[1]Samara National Research University, Samara, Russia
[2]Samara State Medical University, Samara, Russia

Annotation. At present, due to the wide spread of pathologies of the cardiovascular system during cardiac surgeries, the artificial blood circulation technology is in demand. However, the use of it is associated with a combination of adverse factors (contact of blood components with the alien elements of artificial perfusion apparatus, alteration of physical and chemical blood constants, hydremia, ischemia/reperfusion, activation of proinflammatory mechanisms with the inflammation progress, hypothermia, the complexity of the cardiac surgery itself as well as the proper elements introduced for the proper in-vitro circulation, the psycho-emotional strain of patients due to the increased risks in surgeries of this type, etc.). Pronounced post-operative disorders can manifest themselves in different timescales and affect different organs and physiological systems. One of the common and poorly controlled consequences of heart surgery with artificial blood circulation is neurocognitive impairment, which significantly restricts normal human and social activity. The high frequency, severity and lack of safe effective remedies for higher brain function impairment provide a strain on national health systems. In this regard, it is necessary to consider the problem of post-operative neurocognitive dysfunction formation primarily from the perspective of the analysis of the key pathophysiological triggering mechanisms. This review presents the current understanding of proinflammatory triggers associated with the use of artificial blood circulation as well as the effect of emerging neuroinflammation on the functioning of selected neurotransmitter systems. The organization of cognitive processes and adaptive behavior are also considered in detail. In our opinion, the critical analysis of such mechanisms contributes to a broader discussion of the problem among specialists and outlines directions for finding effective and safe means of neurocognitive disorders correction in relation to the artificial blood circulation technologies.
Keywords: neurocognitive impairment, neuroinflammation, cardiopulmonary bypass, cardiac surgery.

Введение. История развития хирургии сердечно-сосудистой системы насчитывает много десятилетий, и одной из ее важнейших вех является изобретение и применение аппаратов, обеспечивающих искусственное кровообращение (ИК). Достаточно широкое использование во многих странах технологии искусственной перфузии актуализирует проблему междисциплинарного подхода и взаимодействия специалистов различного профиля для повышения эффективности, физиологической безопасности использования аппаратов ИК, а также разработки системы мероприятий по профилактике и коррекции возникающих осложнений. При этом важно учитывать достижения современной физиологии и новое понимание патофизиологических механизмов (от молекулярно-генетических до системно-поведенческих) формирования различного рода нарушений, ассоциированных с применением ИК.

С тех пор, как в 1953 году американский врач Джон Гиббон (John Gibbon) провел успешную операцию по исправлению дефекта межпредсердной перегородки у семнадцатилетней девочки в условиях ИК, были достигнуты значительные успехи в модернизации механического и физиологического блоков аппаратов ИК для более полного обеспечения физиологических условий гемодинамики, активности форменных элементов крови и нормального функционирования различных органов и систем организма [1-4]. За более чем семь десятилетий истории медицинского использования ИК были усовершенствованы стандарты и протоколы проведения операций с применением данной технологии. Между тем, до сих пор существует целый перечень

неблагоприятных факторов, связанных с ИК: церебральная гипоперфузия, ишемия, реперфузия с развитием окислительного стресса, нарушение функциональной активности форменных элементов крови, дисбаланс в системе гемостаза, активация провоспалительных механизмов, повреждение эндотелия, гипотермия, сложность самой кардиохирургической операции, генетическая предрасположенность и др. [5-9]. Может возникать повреждение легких [10]. По существу, процедура ИК обеспечивает в той или иной степени нарушение всех механизмов поддержания гомеостаза [11].

Метод ИК принят как стандартный во многих мировых центрах и используется в случаях, когда необходима аппаратная замена насосной функции сердца и газообменной функции легких. Официальные данные [12-13] свидетельствуют о том, что в Российской Федерации в 2022 году первое место среди причин смерти заняли сердечно-сосудистые заболевания, а в 2021 году всего было проведено 49 590 операций с использованием ИК. Следует также учитывать, что операции с ИК все чаще проводятся «сложным» пациентам из-за их значительного возраста, наличия у них цереброваскулярного стеноза, нарушений регуляции мозговых сосудов, разнообразных сопутствующих заболеваний и др.

Комплексный характер данной проблемы предполагает всестороннюю оценку состояния различных физиологических систем и внутренних органов у пациентов, перенесших операцию с использованием ИК. Учитывая широкую распространенность послеоперационных нейрокогнитивных осложнений при таких операциях, имеется необходимость детального анализа условий и конкретных механизмов нарушения высших функций мозга у пациентов, перенесших применение процедуры ИК.

Методы и организация исследования. Проведен анализ 80 научных публикаций по данным электронных баз Web of Science, Scopus, eLibrary, Google Scholar по проблеме физиологических и патофизиологических аспектов нейрокогнитивных нарушений, возникающих после операций с ИК. Анализировались научные публикации, включающие когортные, рандомизированные контролируемые исследования, а также систематические обзоры и мета-анализ.

Результаты исследования и их обсуждение. *Методы исследования, основные формы и механизмы возникновения нейрокогнитивных дисфункций после кардиохирургических операций с ИК.* Осложнения кардиохирургических операций с использованием ИК включают целый спектр неврологических нарушений, связанных с возникновением инсультов (геморрагического, ишемического), судорожной активности мозга, различных форм делирия, вреждением проводимости центральных путей и периферических нервов, снижением когнитивных функций [14-18]. Самая высокая частота нейрокогнитивных нарушений наблюдается после операций на открытой аорте, замены аортального клапана и аорто-коронарного шунтирования [19].

Успехи в изучении механизмов формирования нейрокогнитивных патологий после кардиохирургических операций во многом связаны с использованием современных средств морфологической и функциональной нейровизуализации. Методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) показано увеличение размеров боковых желудочков (один из коррелятов нейрональной атрофии) у пациентов после кардиохирургических операций [20]. У пациентов, перенесших ИК при операциях на сердце, наблюдалось послеоперационное снижение активации префронтальной коры мозга при выполнении задач на внимание. При этом отмечалась значимая корреляция уменьшения функциональной активности префронтальной коры с возникновением интраоперационных эмболий, обнаруженных методом транскраниальной допплерографии [21]. Интерес представляют данные [22] об угнетении функциональных связей между различными корковыми участками в пределах задней поясной извилины и правой

верхней лобной извилины. У пациентов кардиологического профиля с послеоперационной нейрокогнитивной дисфункцией наблюдается снижение мощности и связности альфа-ритма электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [23]. Авторы исследования указывают, что такие изменения альфа-ритма могут служить ЭЭГ-коррелятами неврологических нарушений после перенесенной операции на сердце и указывают на функциональный дефицит таламокортикальной системы, связанной с поддержанием мощности альфа-ритма.

Дальнейшее комплексное применение методов функциональной МРТ, многоэлектродной ЭЭГ, а также других современных нейробиологических подходов в состоянии покоя и при выполнении когнитивных задач будет способствовать изучению особенностей функциональной активности и перестроек связей мозга при нейрокогнитивных нарушениях, ассоциированных с кардиохирургическими операциями. В свою очередь, модернизация методов оценки неврологического статуса таких пациентов позволит при необходимости использовать наиболее безопасные, эффективные и персонифицированные способы нормализации их нейрокогнитивных функций.

В литературе описываются основные формы нарушений функционирования мозга и адаптивного поведения пациентов, подвергавшихся процедуре ИК: когнитивный дефицит, делирий, деменция. Частота возникновения неврологических осложнений варьирует в зависимости от половозрастных особенностей и использованных методов оценки состояния пациентов. По данным [24], распространенность случаев снижения когнитивных функций через 1-4 месяца после операции находится на уровне 30%, через 6-12 месяцев – на уровне более, чем 20%. Другие авторы [25- 26] сообщают, что послеоперационные нейрокогнитивные нарушения проявляются у 10-40% пациентов на 6-ой месяц после кардиохирургической операции. При этом восстановление когнитивных возможностей отмечается менее, чем в половине случаев. При этом сами пациенты и их родственники сообщали о снижении качества когнитивных функций (оперативной памяти, внимания, скорости принятия решения, письменной речи) в повседневной деятельности. Специалисты описывают подобное ухудшение высших функций головного мозга как снижение когнитивного резерва, имеющее неблагоприятные последствия с точки зрения продолжительности социально активной жизни самого больного и социально-экономического напряжения общества [27-28].

Следует заместить, что до настоящего времени не существует единого стандартного протокола для определения возникающих нейрокогнитивных нарушений у пациентов, перенесших применение ИК. По одному из представлений [29], критерием послеоперационной нейрокогнитивной дисфункции у пациентов кардиологического профиля является снижение после операции по крайне мере двух объективно оцениваемых когнитивных функций (внимание, вербальная память, речь, ассоциативное мышление, зрительно-моторные реакции).

Американский колледж кардиологии (American College of Cardiology) и Американская ассоциация сердца (American Heart Association) выделили два типа послеоперационных неврологических нарушений. Нарушения I типа связаны со структурными поражениями мозга в результате ишемической атаки и др. действия других повреждающих факторов. Нарушения II типа проявляются в виде делирия или когнитивных дефицитов. Определенные структурные поражения мозга при этом не характерны [30].

До настоящего времени среди специалистов отсутствует единое мнение по вопросу соотношения послеоперационного делирия и послеоперационной когнитивной дисфункции. Имеются данные [31] в пользу того, что это два совершенно разных по генезу и проявлениям неврологических расстройства. Согласно другому мнению [32-33], они являются проявлениями одной

послеоперационной нейрокогнитивной патологии. В пользу первого представления указывают четыре ключевых отличия:

1) Различный набор инструментов и подходов, позволяющих оценивать послеоперационный делирий и послеоперационные когнитивные дисфункции (специализированное нейропсихологическое тестирование).

2) Доминирование нарушения функции внимания при послеоперационном делирии; возможное отсутствие нарушения внимания при наличии других когнитивных нарушений (памяти, сенсомоторных функций мозга) при послеоперационной когнитивной дисфункции.

3) Различные сроки проявлений неврологических нарушений: при делирии – через 1-3 суток после операции, при когнитивной дисфункции – через 1-3 месяца после перенесенного кардиохирургического вмешательства.

4) Недостаточность исследований в пользу наличия одних и тех же патофизиологических механизмов происхождения послеоперационного делирия и когнитивного расстройства.

С другой стороны, имеются четыре группы факторов, указывающих на то, что эти неврологические расстройства следует рассматривать как проявление одного и того же патологического процесса:

1) Общие факторы риска возникновения (низкий социокультурный и образовательный уровень, имеющиеся неврологические расстройства, частые эпизоды депрессии, склонность к дезадаптивному поведению и др.).

2) Возникающие послеоперационный делирий и когнитивные дисфункции в равной степени ассоциируются с более тяжелым нарушением высших функций мозга через 3-5 лет после перенесенной операции и возрастанием через 1 год риска послеоперационной смерти.

3) Установленная в экспериментах на животных общность патогенетических механизмов развития послеоперационного делирия и когнитивной дисфункции (возникновение нейровоспаления, появление признаков болезни Альцгеймера и др.).

4) Возникновение у пациентов с делирием симптомов послеоперационной когнитивной дисфункции и, наоборот, проявление у пациентов с когнитивной дисфункцией послеоперационного делирия.

Пятая редакция Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) заменяет термин «деменция» на понятие «большое нейрокогнитивное расстройство». Одним из оснований такого пересмотра является стремление снизить напряжение и стигматизацию пациентов, направить внимание специалистов на разработку мер их реабилитации и социализации [34].

Согласно обоснованному мнению ряда специалистов [35-36], понятие «периоперационные нейрокогнитивные расстройства» следует использовать в качестве общего обозначения когнитивных нарушений, диагностируемых в предоперационном или послеоперационном периоде. В это общее понятие входят: снижение когнитивных способностей до операции (нейрокогнитивное расстройство), любое проявление острого нарушения когнитивных функций (послеоперационный бред), снижение когнитивных способностей на протяжении 30 дней после операции (замедленное восстановление нейрокогнитивных способностей), а также снижение когнитивных способностей на более продолжительный срок (послеоперационное нейрокогнитивное расстройство). По мнению авторов, эта обновленная номенклатура соответствует трем основным принципам диагностики нейрокогнитивных расстройств: субъективные жалобы пациента, объективное ухудшение когнитивных функций при использовании специализированных анкет типа Монреальской шкалы когнитивных расстройств, мини-ментального теста, теста Рея на слуховое обучение и др. (легкое: 1-2 стандартных отклонения ниже нормы или контроля; серьезное: более 2-х стандартных отклонений ниже нормы или контроля); инструментальная оценка когнитивной и социально-бытовой активности пациентов.

Вместе с тем, следует подчеркнуть, что отсутствие согласованных диагностических тестов при определении постоперационных нейрокогнитивных нарушений затрудняет стандартизацию и интерпретацию результатов исследований в этой области.

Имеются представления о том, что послеоперационная когнитивная дисфункция и делирий задействуют механизмы, характерные для болезни Альцгеймера. В работе [37] получены данные о неоднозначной связи генотипа ApoE4 с риском послеоперационной когнитивной дисфункции или делирия. Обнаружено, что генотип ApoE4 не связан с возникновением ранних неврологических нарушений, однако обеспечивает нарушения высших функций мозга в более отделенные сроки после операции. При этом следует отметить, что генотип ApoE4 обеспечивает повышенный риск атеромы аорты и возникновения мозговых микроэмболий во время операции [38]. Кроме того, до сих пор дискуссионным остается вопрос о связи накопления биохимических маркеров болезни Альцгеймера в спинномозговой жидкости у больных с нейрокогнитивными нарушениями.

Решение проблемы о взаимоотношении послеоперационного делирия и когнитивной дисфункции требует глубокого изучения и понимания механизмов (от молекулярно-генетических до системных и поведенческих) возникновения нарушений высших функций мозга у пациентов кардиологического профиля, внимательного учета предоперационных и периоперационных факторов, значимо влияющих на функциональную активность нейронных сетей, осуществляющих протекание и адекватную реализацию когнитивных процессов. Все это будет способствовать развитию эффективных способов профилактики и лечения данных расстройств.

При анализе рассматриваемой проблемы необходимо учитывать, что использование технологий ИК предполагает относительно длительную госпитализацию пациентов с ограничением их профессиональной и бытовой активности, снижением числа активных социальных связей и воздействия на головной мозг факторов, важных для поддержания и развития нейронных сетей. Совокупность отмеченных факторов оказывает неблагоприятное воздействие на когнитивный потенциал и возможности мозга по формированию новых синаптических связей и моделей адаптивного поведения. При этом ухудшение нейрокогнитивных функций существенно влияет на самовосприятие и личностные особенности [39].

При рассмотрении данной проблемы внимание привлекают результаты исследований, выполненных в биологических моделях на животных с применением технологии ИК. В исследовании [40] на половозрелых крысах-самцах Sprague-Dawley изучено влияние процедуры ИК на кратковременную и долговременную память, пищевое поведение в восьми-рукавном лабиринте. Особенности клеточного состава участков мозга изучены с применением гистологических и иммуногистохимических методов. Результаты исследования показали, что крысы, подвергавшиеся воздействию факторов ИК, в радиальном лабиринте демонстрировали ухудшение экстраполяционных способностей по нахождению пищевой приманки. На основании анализа гистологического материала авторы указывают на отсутствие нейродегенерации в различных участках мозга. Между тем, в работе обнаружено долгосрочное увеличение активности микроглии в инфрагранулярной зоне гиппокампа, что является одним из маркерных признаков нейровоспаления. В этой же зоне гиппокампа фиксировалось снижение числа незрелых нейронов.

На основании проведенного исследования авторы делают заключение о том, что когнитивная дисфункция у крыс, перенесших операцию с ИК, связана с развивающимся нейровоспалением и возможным ограничением нейрогенеза в гиппокампе. При этом известно [41], что гиппокамп имеет критическое значение для нормального протекания когнитивных процессов.

Результаты других модельных исследований на животных [42] показывают более

высокую распространенность нарушений функций мозга после операций на сердце в сравнении с другими видами хирургических воздействий.

В целом, анализ имеющихся объективных данных позволяет заключить, что нарушение когнитивных функций и адаптивного поведения является часто встречающимся явлением после операций с применением ИК. Между тем, патогенетические механизмы когнитивной дисфункции (в условиях характерного отсутствия потери нейронов), формирующиеся в различные сроки после операции, до настоящего времени остаются предметом рассмотрения среди специалистов различного профиля.

Роль нейровоспаления в возникновении нейрокогнитивных нарушений после кардиохирургических операций с ИК. Согласно современным представлениям, послеоперационные осложнения в результате применения процедуры ИК могут быть связаны с развитием синдрома системного воспалительно-коагуляционного ответа [43-44]. При его избыточности наблюдается гиперактивация различных видов лейкоцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов, а также компонентов комплемента, каскада провоспалительных цитокинов и системы гемокоагуляции. По данным некоторых авторов [45], системная воспалительная реакция запускается при контакте крови с чужеродной поверхностью элементов аппарата ИК. В частности, механический контакт белков и форменных элементов крови с не-эндотелиальной поверхностью контуров аппарата ИК активирует различные защитные и регуляторные протеолитические системы плазмы крови (система компонентов комплемента, система гемокоагуляции, система фибринолиза, калликреин-кининовая система и контактная система). Некоторые авторы [46-47] указывают на тот факт, что процедура ИК вызывает повышенную активацию трех видов клеток: лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Еще одним активатором воспалительного ответа могут являться эндотоксины, появляющиеся в крови по причине нарушения баланса микробиоты в кишечнике из-за его ишемии [48].

В исследовании [49] с использованием метода функциональной магнитной томографии отмечается нарушение исполнительных функций участков верхней теменной доли, угловой извилины и задней поясной извилины у пациентов на 7-е и 30-е сутки после операции с применением искусственного кровообращения. При этом нарушения функциональной активности мозговых структур коррелировали с высоким уровнем такого провоспалительного цитокина как ФНО-альфа. В литературе [50] указывается на увеличение уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 в спинномозговой жидкости у пациентов, перенесших операцию с ИК.

В пользу теории о связи когнитивных дисфункций с нейровоспалением свидетельствуют генетические данные [51] о связи определенных полиформизмов генов (iNOS, CRP, SELP et al) с относительно высоким риском нарушений высших функций мозга.

Активация провоспалительных механизмов при операциях с ИК специалисты связывают со следующими основными факторами:

1) Контакт крови с чужеродными материалами элементов ИК. Этот фактор может быть частично элиминирован посредством применения аппаратов ИК с биосовместимыми элементами, которые снижают воздействие на форменные элементы крови, функционально связанные с активацией воспаления, системы комплемента и гемокоагуляции.

2) Провоспалительный эффект самой кардиохирургической операции (срединной стернотомии). Хирургическая травма приводит к высвобождению молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP): белков высокой мобильности 1-ой группы (HMGB1) и кальций-связывающего белка S100A8. Показана связь HMGB1 и S100A8 с нейровоспалением и нейрокогнитивными нарушениями [52-53].

3) Возникновение ишемии/реперфузии, сопровождающееся активацией различных видов лейкоцитов и возрастанием уровней провоспалительных цитокинов и

хемокинов. Между тем, сам механизм имемически-реперфузионных осложнений изучен не в полной мере [54].

4) Модулирующее влияние анестезии на баланс между про- и противоспалительными механизмами. В экспериментах показана активация микроглии по ее участию в нейровоспалении в условиях ингаляционной анестезии [55].

В исследованиях на грызунах воспроизведение модели кардиохирургической операции вызывает хроническое нейровоспаление, снижение нейрогенеза в гиппокампе и уровня нейротрофических факторов (BDNF и др.), а также разнообразные когнитивные и поведенческие нарушения [56].

Активация механизмов врожденного иммунитета с продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.) приводит в конечном итоге к формированию системного воспаления. Ослабление в этих условиях гематоэнцефалического барьера может обеспечивать проникновение провоспалительных цитокинов в структуры мозга [57-58]. Имеются указания на «старческое» ослабление гематоэнцефалического барьера у пожилых людей и у значительного числа пациентов после кардиохирургических операций [59]. При этом степень поражения гематоэнцефалического барьера прямо коррелирует с интенсивностью проявления нейрокогнитивных дисфункций [60].

Включаются центральные механизмы развития нейровоспаления, связанные прежде всего с активацией микроглии. Кроме того, возможна активация провоспалительной функции других разновидностей макроглиальных клеток (олигодендроцитов, астроцитов) [61]. Таким образом, на уровне мозга осуществляется дополнительная продукция провоспалительных цитокинов, которые в совокупности с периферическими факторами воспаления нарушают функционирование различных нейротрансмиттерных систем.

В литературе [62-63] имеются указания на нарушение функциональной активности ряда нейротрансмиттерных систем (ГАМК-, дофамин-, серотонинергической и др.), принимающих непосредственное участие в регуляции когнитивных функций и организации адаптивного поведения. Дисфункция при нейровоспалении различных нейротрансмиттерных систем, поражение клеток мозга приводят к нарушениям процессов высшей нервной деятельности и формированию «болезненного» фенотипа поведения [64].

Мероприятия по ограничению выраженности системного воспалительного ответа при кардиохирургических операциях с ИК. Широкая распространенность и многоаспектный характер проблемы послеоперационных когнитивных нарушений у лиц, перенесших операцию с ИК, требует рассмотрения эффективных подходов к улучшению их состояния.

Специалисты предлагают различные варианты ограничения последствий для мозга операций с использованием процедуры ИК: обоснованная отмена ИК, сокращение времени применения технологии ИК, использование в аппаратах ИК специальных факторов, минимизирующих неблагоприятное воздействие на компоненты крови, использование оптимальных доз противовоспалительных и иммуномодулирующих лекарственных средств, подбор сроков начала энтерального питания у определенных пациентов и др.

В частности, для ограничения выраженности системного воспалительного ответа находят применение мини-контуры аппаратов ИК (для сокращения площади контактной поверхности элементов крови с искусственной поверхностью), гепариновые и биосовместимые покрытия таких контуров. Модернизация оксигенаторов нивелирует травматизацию форменных элементов и белковых молекул крови, а также обеспечивает физиологичность газового состава крови.

В связи с тем, что основным патогенетическим механизмом запуска системного воспаления при операциях с ИК являются активированные лейкоциты, их удаление с использованием лейкоцитарных фильтров (лейкодеплеция) может являться одной

из противовоспалительных стратегий. Имеются данные [65] о положительном влиянии лейкодеплеции в условиях перфузии у детей. Кроме того, следует учитывать, что с лейкоцитами донорской крови возможно проникновение возбудителей вирусных заболеваний [66-67].

В литературе [68-70] имеются противоречивые данные об использовании противовоспалительных и др. лекарственных средств для снижения неблагоприятного воздействия кардиохирургических операций с ИК на когнитивные функции. В частности, отмечается [71], что противовоспалительный эффект стероидных препаратов нивелируется их неблагоприятной психотропной активностью (галлюцинации, тревога и др.). Показаны неоднозначные эффекты лечения кетамином [72], лидокаином [73], дексмедетомидином [74].

В целом, такие неоднозначные результаты по фармакологической коррекции нейровоспаления и нормализации нейрокогнитивного статуса пациентов связаны со сложностью патофизиологических механизмов возникновения послеоперационного ухудшения функциональной активности структур мозга. Использование актуальных представлений о нейроиммунных взаимодействиях, противоспалительном потенциале эндогенных биологических регуляторов позволяет разрабатывать более эффективные и безопасные способы профилактики и лечения нейрокогнитивных нарушений у лиц, перенесших операцию с ИК.

В этом плане внимание привлекает эпифизарный гормон мелатонин. Согласно современным данным [75-76], этот гормон активно включается в механизм регуляции различных иммунных процессов, являясь своеобразным «буфером». С участием метаботропных мембранных и цитозольных МТ-рецепторов мелатонин обеспечивает поддержание физиологического баланса между про- и противоспалительными механизмами. Имеются указания на выраженный противоспалительный и антиоксидантный потенциал мелатонина при хроническом воспалении, его положительное влияние на когнитивные функции и поведение, в том числе в условиях периферического и центрального воспаления [64, 76, 77]. Кроме того, сообщается о представленности МТ-рецепторов на уровне миокарда и стенки сосудов, способности мелатонина оказывать модулирующее влияние на показатели деятельности сердца и гемодинамики, а также его антиоксидантном и кардиопротекторном действии [78-80]. Необходимы дальнейшие систематические исследования о возможности применения лекарственных форм мелатонина для нормализации нейрокогнитивных функций у лиц, перенесших операции с ИК.

Заключение. Успешный мировой опыт применения технологий ИК требует усилий специалистов различного профиля по разработке эффективных и безопасных стратегий ограничения неблагоприятных последствий кардиохирургических операций с искусственной перфузией. Приведенный обзор со всей очевидностью демонстрирует необходимость более глубокого анализа и широкой дискуссии в отношении механизмов нарушений нормального функционирования структур мозга, его отдельных нейротрансмиттерных систем в результате комплексного действия факторов, ассоциированных с использованием ИК. Интегрированный подход к решению данной проблемы, корректное использование в медицинской практике новых данных будут способствовать сохранению когнитивного потенциала и профилактике нейрокогнитивных нарушений у пациентов, перенесших операции с использованием ИК.

Финансирование. Работа поддержана грантом (соглашение № ПР-НУ/2.1-09-2023 о выполнении НИОКР «Разработка насосного агрегата для поддержания жизнедеятельности организма и повышения психологического качества жизни пациентов с сердечной недостаточностью» в целях реализации Программы развития Самарского университета на 2021-

2030 годы в рамках Программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Financing. The work was supported by the grant (Agreement № PR-NU/2.1-09-2023, NIOKR "Development of a pumping unit to maintain the vital functions of the body and improve the psychological quality of life of patients with heart failure" in order to implement the Development Program of Samara University for 2021-2030 within the framework of the Strategic Academic Leadership Program "Priority 2030").

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подзолков, В. П. Исторические аспекты хирургических вмешательств на клапанах сердца / В. П. Подзолков, Д. Б. Дробот // Сибирское медицинское обозрение. – 2004. – №1. – С. 13-18. [In English] Podzolkov V.P., Drobot D.B. Historical aspects of heart valve surgery. *Siberian Medical Review*, 2004, no 1, pp. 13-18. (in Russ.)

2. Аверина, Т. Б. Что необходимо знать кардиологу об искусственном кровообращении? / Т. Б. Аверина, Д. Ш. Самуилова // Креативная кардиология. – 2007. – № 1-2.– С. 102-118. [In English] Averina T.B., Samuilova D.Sh. What does a cardiologist need to know about artificial circulation? *Creative Cardiology*, 2007, no 1-2, pp. 102-118. (in Russ.)

3. Лебедева, А. М. Применение аппарата искусственного кровообращения в кардиохирургической практике / А. М. Лебедева, П. Н. Можаев // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 6. [In English] Lebedeva A.M., Mozhaev P.N. Application of the heart-lung apparatus in cardiosurgical practice. *International Student Scientific Bulletin*, 2019, no 6. (in Russ.)

4. Management algorithms and artificial intelligence systems for cardiopulmonary bypass / Condello I., Santarpino G., Nasso G. [et al] // Perfusion. – 2022. – Vol. 37. – № 8. – P. 765-772.

5. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery / Mathew J. P., Podgoreanu M. V., Grocott H. P. [et al] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 1934-1942.

6. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly / M. Berger, J. W. Nadler, J. Browndyke [et al.] // Anesthesiol Clin. – 2015. – Vol. 33. – P. 517-550.

7. Liu, J. Inflammation and Inflammatory Cells in Myocardial Infarction and Reperfusion Injury: A Double-Edged Sword / J. Liu, H. Wang, J. Li // Clin Med Insights Cardiol. – 2016. – Vol. 10. – P. 79-84.

8. Intraoperative oxygen concentration and neurocognition after cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled trial / Shaefi S., Marcantonio E. R., Mueller A. [et al.] // Trials. – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 600.

9. Частота кардиальных осложнений при плановых хирургических вмешательствах на аорте и клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения / Гуляева-Сельцовская Е. П., Дхиф И., Витальева К. Д. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 9. – С. 54-84. [In English] Gulyaeva-Seltsovskaya E.P., Dkhif I., Vitalieva K.D., Roshchupkina P.S., Simonyan A.O., Tkachev M.I., Chomakhidze P.Sh., Kopylov F.Yu., Komarov R.N. Frequency of cardiac complications in planned surgical interventions on the aorta and heart valves under conditions of cardiopulmonary bypass. *Russian Journal of Cardiology*, 2023, 28(9), pp. 54-84. (in Russ.)

10. Lung injury following cardiopulmonary bypass: a clinical update / Nteliopoulos G., Nikolakopoulou Z., Chow B. H. N. [et al.] // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2022. – Vol. 20. – № 11. – P. 871-880.

11. Predictive Factors of Prolonged Ventilation Following Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass / Aksoy R., Karakoc A. Z., Cevirme D. [et al] // Braz J Cardiovasc Surg. – 2021. – Vol. 36 – № 6. – P. 780-787.

12. Федеральная служба государственной статистики. – 2022. – URL: https://rosstat.gov.ru/ (дата обращения: 25.09.2023). [In English] Federal State Statistics Service (2022). Available at: https://rosstat.gov.ru/ (accessed 25.09.2023).

13. ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». – 2021. – URL: https://bakulev.ru/ (дата обращения: 25.09.2023). [In English] A.N. Bakulev National Medical Research Center for Agricultural Surgery (2021). Available at: https://bakulev.ru/ (accessed 25.09.2023).

14. Neurocognitive outcomes after cardiac surgery / Bartels K., McDonagh D. L., Newman M. F. [et al] // Curr Opin Anaesthesiol. – 2013. – Vol. 26. – P. 91-97.
15. Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms / Berger M., Terrando N., Smith S. K. [et al] // Anesthesiology. – 2018. – Vol. 129. – № 4. – P. 829-851.
16. Роль искусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции / А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14. – № 2. – С. 168-174. [In English] Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Shukevich D.L. The role of artificial circulation in the development of postoperative cognitive dysfunction. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*, 2021, 14 (2), pp. 168-174. (in Russ.)
17. Urcun, Y. S. Early and late predictors of postoperative neurocognitive dysfunction in cardiac surgery / Y. S. Urcun, Y. Altun, A. A. Pala // Ideggyogy Sz. – 2022. – Vol. 75. – P. 231-240.
18. Vu, T. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Cardiac Surgery / T. Vu, J. A. Smith // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – P. 884-907.
19. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: A review article / Bhushan S., Li Y., Huang X. [et al] // Int J Surg. – 2021. – Vol. 95. – P. 106-163.
20. The Association of Brain MRI Characteristics and Postoperative Delirium in Cardiac Surgery Patients / Brown C. H., Faigle R., Klinker L. [et al] // Clin Ther. – 2015. – Vol. 7. – № 12. – P. 2686-2699.
21. Transcranial Doppler-detected cerebral embolic load during transcatheter aortic valve implantation / Erdoes G., Basciani R., Huber C. [et al] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2012. – Vol. 41. – № 4. – P. 778-783.
22. Resting-State Functional Connectivity and Cognition After Major Cardiac Surgery in Older Adults without Preoperative Cognitive Impairment: Preliminary Findings / Browndyke J. N., Berger M., Harshbarger T. B. [et al] // J Am Geriatr Soc. – 2017. – Vol. 65. – № 1. – P. 6-12.
23. Complexity of cardiac signals for predicting changes in alpha-waves after stress in patients undergoing cardiac catheterization / Chiu H. C., Lin Y. H., Lo M. T. [et al.] // Sci Rep. – 2015. – Vol. 19. – № 5. – P. e13315.
24. Neurological complications of surgery and anaesthesia / Mashour G. A., Woodrum D. T., Avidan M. S. [et al] // Br J Anaesth. – 2015. – Vol. 114. – № 2. – P. 194-203.
25. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery / Newman M. F., Kirchner J. L., Phillips-Bute B. [et al.] // N Engl J Med. – 2001. – № 344(6). – P. 395-402.
26. The relevance of postoperative cognitive decline in daily living: results of a 1-year follow-up / Kastaun S., Gerriets T., Schwarz N. P. [et al] // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2016. – Vol. 30 – № 2. – P. 297-303.
27. Intracerebral hemorrhage and delirium symptoms. Length of stay, function, and quality of life in a 114-patient cohort / Naidech A. M., Beaumont J. L., Rosenberg N. F. [et al] // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. – Vol. 188. – P. 1331-1337.
28. Economic burden of postoperative neurocognitive disorders among us medicare patients / Boone M. D., Sites B., von Recklinghausen F. M. [et al] // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3. – P. e208931.
29. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly / Berger M., Nadler J. W., Browndyke J. [et al] // Anesthesiol Clin. – 2015. – Vol. 33. – P. 517-550.
30. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology / Eagle K. A., Guyton R. A., Davidoff R. [et al] // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). Circulation. – 1999. – Vol. 100. – № 13. – P. 1464-1480.
31. Inouye, S. K. Delirium in elderly people / S. K. Inouye, R. G. Westendorp, J. S. Saczynski // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P. 911-922.
32. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly / J. H Silverstein, M. Timberger, D. L. Reich, S. Uysal // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 106. – P. 622-628.
33. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction / Rudolph J. L., Marcantonio E. R., Culley D. J. [et al] // Anaesthesia. – 2008. – Vol. 63. – P. 941-947.
34. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013. – 1142 p.
35. Evered, L. Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018 / L. Evered, B. Silbert, D. S. Knopman

// J Anaesth. – 2018. – Vol. 121. – № 5. – P. 1005-1012.
36. Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018 / Evered L., Silbert B., Knopman D. S. [et al.] // J Anaesth. – 2018. – Vol. 121. – № (5). – P. 1005-1012.
37. Apolipoprotein E4 genotype is associated with less improvement in cognitive function five years after cardiac surgery: a retrospective cohort study / Bartels K., Li Y. J., Li Y. W. [et al] // Can J Anaesth. – 2015. – Vol. 62. – № 6. – P. 618-626.
38. Apolipoprotein E4 increases aortic atheroma burden in cardiac surgical patients / Ti L. K., Mackensen G. B., Grocott H. P. [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2003. – Vol. 125. – № 1. – P. 211-213.
39. Neurocognitive and Psychiatric Issues Post Cardiac Surgery / Indja B., Seco M., Seamark R. [et al] // Heart Lung Circ. – 2017. – Vol. 26. – № 8. – P. 779-785.
40. Influence of Dexmedetomidine on Cognitive Function and Inflammatory Factors in Rats and Analysis of Its Molecular Mechanism after Cardiac Surgery under Cardiopulmonary Bypass / Dong W., Li X., Wang X. [et al] // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). – 2022. – Vol. 68. – № 2. – P. 119-125.
41. Toda, T. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity / T. Toda, F. H. Gage // Cell Tissue Res. – 2018. – Vol. 373. – № 3. – P. 693-709.
42. Neurologic outcome after cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest in rats: description of a new model / Jungwirth B., Mackensen G. B., Blubber M. [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2006. – Vol. 131. – № 4. – P. 805-812.
43. Effect of modified ultrafiltration on the inflammatory response in pediatric open-heart surgery: a prospective, randomized study / Chew M., Brix-Christensen V., Ravn H. B. [et al] // Perfusion. – 2002. – Vol. 17. – P. 327-333.
44. Abe, T. Gene Expression of Inflammatory Cytokines in Major Organs by Extracorporeal Circulation / T. Abe, H. Hanawa, Y. Fujii // J Clin Med. – 2023. – 12. – Vol. 8. – P. 2813.
45. Kirklin, J. K. Prospects for understanding and elimination the deleterious effects of cardiopulmonary bypass / J. K. Kirklin // Ann. Thorac. Surg. – 1991. – Vol. 51. – P. 529-534.
46. Highvolume, zero-balanded hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children / Journois D., Israel-Biet D., Pouard P. [et al] // Anesthesiology. – 1996. – Vol. 85. – P. 965-976.
47. Whitaker, D. C. Neuroprotection during cardiac surgery: strategies to reduce cognitive decline / D. C. Whitaker, J. Stygall, S. P. Newman // Perfusion. – 2002. – Vol. 17. – P. 69-75.
48. Tschaut, R. J. Exstrakorporale zirkulation bei säuglingen und kleinkindern / R. J. Tschaut, S. Latz. – Zagreb: Pabst, 1999. – P. 633-647.
49. Inflammation Disrupts the Brain Network of Executive Function after Cardiac Surgery / Zhu Y., Zhou M., Meiyan M. [et al] // Annals of Surgery. – 2023. – Vol. 277. – № 3. – P. 689-698.
50. Hendryk, S. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH / S. Hendryk, B. Jarzab, J. Josko // J. Neuro Endocrinol Lett. – 2004. – 25 (1-2). – P. 141-147.
51. Sex and genetic differences in postoperative cognitive dysfunction: a longitudinal cohort analysis / K. J. Schenning, C. F. Murchison, N. C. Mattek [et al] // Biol Sex Differ. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 14.
52. S100A8 contributes to postoperative cognitive dysfunction in mice undergoing tibial fracture surgery by activating the TLR4/MyD88 pathway / S. M. Lu, C. J. Yu, Y. H. Liu [et al] // Brain Behav Immun. – 2015. – Vol. 44. – P. 221-234.
53. HMGB1: a common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction / Paudel Y. N., Shaikh M. F., Chakraborti A. [et al] // Front Neurosci. – 2018. – Vol. 12. – P. 628.
54. PPARγ in Ischemia-Reperfusion Injury: Overview of the Biology and Therapy / Huang R., Zhang C. [et al] // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – P. 600-618.
55. Prolonged anesthesia induces neuroinflammation and complement-mediated microglial synaptic elimination involved in neurocognitive dysfunction and anxiety-like behaviors / F. Xu, L. Han, Y. Wang, Y. [et al] // BMC Med. – Vol. 21. – P. 7.
56. Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation: Cardiac surgery and abdominal surgery are not the same / I. B. Hovens, B. L. van Leeuwen, M. A. Mariani [et al] // Brain Behav Immun. – 2016. – Vol. 54. – P. 178-193.
57. Cytokines and Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery / Vasunilashorn S. M., Ngo L., Inouye S. K. [et al] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2015. – Vol. 70. – P. 1289-1295.

58. Safavynia, S. A. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: moving from hypothesis to treatment / S. A. Safavynia, P. A. Goldstein // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 9. – P. 752.
59. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults / G. L. Bowman, L. Dayon, R. Kirkland [et al] // Alzheimers Dement. – 2018. – 14. – Vol 12. – P. 1640-1650.
60. Blood-Brain Barrier Breakdown: An Emerging Biomarker of Cognitive Impairment in Normal Aging and Dementia / B. Hussain, C. Fang, J. Chang // Front. Neurosci. – 2021. – Vol. 15. – P. e688090.
61. Dancing with Glia: The Role of Astrocytes, Microglia and Oligodendrocytes and their Relation with Neurons in Neuroinflammation and Aging / L. H. Macarena, J. C. D. Franco, F. L. Eugenia [et al] // Biomedical Journal. – 2020 – Vol. 2. – № 6. OAJBS. ID. 000238.
62. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder / G. A. Dunn, J. T. Nigg, E. L. Sullivan // Pharmacol Biochem Behav. – 2019. – Vol. 182. – P. 22-34.
63. Neuroimmunology of depression / E. Sarno, A. J. Moeser, A. J. Robison // Adv Pharmacol. – 2021. – Vol. 91. – P. 259-292.
64. Modulating the effect of melatonin on behavioral responses of rats in an experimental model of inflammation / A. M. Tchang, Y. N. Lemba, V. I. Belyakov / Opera Medica et Physiologica. – 2022. – Vol. 9. – № 3. – P. 105-112.
65. Allen, B. S. Hypoxia, reoxygenation and the role of systemic leukodepletion in pediatric heart surgery / B. S. Allen, M. N. Illbawi // Perfusion. – 2001. – Vol. 16 (Suppl.). – P. 19-29.
66. Asimakopoulos, G. The inflammatory response to CPB: the role of leukocyte filtration / G. Asimakopoulos // Perfusion. – 2002. – Vol. 17. – P. 7-10.
67. Does aprotinin influence the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients / Schmartz D., Tabardel Y., Preiser J. [et al] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 125. – P. 184-190.
68. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children /. Bronicki R. A, Backer C. L., Baden H. P. [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 69. – P. 1490-1495.
69. Donepezil for cognitive decline following coronary artery bypass surgery: A pilot randomized controlled trial / Doraiswamy P. M., Babyak M. A., Hennig T. [et al] // Psychopharmacol Bull. – 2007. – Vol. 40. – P. 54-62.
70. Neurologic Outcome Research Group (NORG) of the Duke Heart Center. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery / Mathew J. P., Mackensen G. B., Phillips-Bute B. [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – № 3. – P. 880-887.
71. Узбеков, М. Г. Некоторые нейробиологические аспекты патогенеза тревожной депрессии и антиглюкокортикоидная фармакотерапия / М. Г. Узбеков, Н. М. Максимова // Российский психиатрический журнал. – 2018. – № 2. – С. 31-39. [In English] Uzbekov M.G., Maksimova N.M. Some neurobiological aspects of the pathogenesis of anxiety depression and antiglucocorticoid pharmacotherapy. *Russian Psychiatric Journal*, 2018, no 2, pp. 31-39. (in Russ.)
72. Клыпа, Т. В. Возможности фармакологической нейропротекции у кардиохирургических больных (часть 1). Препараты для общей анестезии / Клыпа Т. В., Еременко А. А., Шепелюк А. Н. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 43-49. [In English] Klypa T.V., Eremenko A.A., Shepelyuk A.N., Antonov I.O. Possibilities of pharmacological neuroprotection in cardiac surgery patients (part 1). Preparations for general anesthesia. *Anesthesiology and resuscitation*, 2015, no 4.pp. 43-49. (in Russ.)
73. The effect of intravenous lidocaine on postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis / Geng C., Hu B., Jiang J. [et al.] // BMC Anesthesiol. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 299.
74. Does Dexmedetomidine Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction? A Brief Review of the Recent Literatur / Carr Z. J., Cios T. J., Potter K. F. [et al] // Curr Neurol Neurosci. – 2018. – Vol. 18. – № 10. – P. 64.
75. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease / Chitimus D. M., Popescu M. R., Voiculescu S. E. [et al.] // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10. – № 9. – P. 1211.
76. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression / E. Won, K. S. Na, Y. K. Kim // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 23. – № 1. – P. 305.
77. Беляков, В. И. Поведенческие эффекты мелатонинсодержащего лекарственного средства Вальдоксан в условиях фармакологической модели депрессии / В. И. Беляков, Д. С. Громова, К. Н. Кучеренко // Современные вопросы биомедицины. – 2018. – Т. 2. – № 4. [In English]

Belyakov V.I., Gromova D.S., Kucherenko K.N. Behavioral effects of melatonin-containing drug Valdoxan in the conditions of the pharmacological model of depression. *Modern Issues of Biomedicine*, 2018, 2(4). (in Russ.)
78. Melatonin and Human Cardiovascular Disease / Pandi-Perumal S. R., BaHammam A. S., Ojike N. I. [et al] // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2017. – Vol. 22. – № 2. – P. 22-132.
79. Fujii, Y. Evaluation of Inflammation Caused by Cardiopulmonary Bypass in a Small Animal Model / Y. Fujii // Review Biology (Basel). – 2020. – Vol. 9. – № 4. – P. 81.
80. Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovascular Disease / Tobeiha M., Jafari A., Fadaei S. [et al] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. e888319.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Владимир Иванович Беляков – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии человека и животных, Самарский университет; доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, e-mail: vladbelakov@mail.ru.
Елена Николаевна Глазкова – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, e-mail: glazkova_en@list.ru.
Ирина Дмитриевна Романова – кандидат биологических наук, декан биологического факультета, доцент, доцент кафедры физиологии человека и животных, Самарский университет, Самара, e-mail: romanova.id@ssau.ru.
Леонид Валерьевич Родионов – начальник отдела сопровождения научных исследований, кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры автоматических систем энергетических установок, Самарский университет, Самара, e-mail: rodionov.lv@ssau.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Vladimir Ivanovich Belyakov – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Human and Animal Physiology, Samara National Research University; Associate Professor of Department of Physiology with a course in Life Safety and Disaster Medicine, Samara State Medical University, Samara, e-mail: vladbelakov@mail.ru.
Elena Nikolaevna Glazkova – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Physiology with a course in Life Safety and Disaster Medicine, Samara State Medical University, Samara, e-mail: glazkova_en@list.ru.
Irina Dmitrievna Romanova – Candidate of Biological Sciences, Dean of the Faculty of Biology, Associate Professor of Department of Human and Animal Physiology, Samara National Research University, Samara, e-mail: romanova.id@ssau.ru.
Leonid Valer'evich Rodionov – Candidate of Technical Sciences, Head of the Scientific Research Support Department, Associate Professor of Department of Power Plant Automatic Systems, Samara National Research University, Samara, e-mail: rodionov.lv@ssau.ru.

Для цитирования: Физиологические и патофизиологические аспекты нейрокогнитивных нарушений при использовании в кардиохирургической практике искусственного кровообращения (обзор проблемы) / В. И. Беляков, Е. Н. Глазкова, И. Д. Романова, Л. В. Родионов // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7. – № 4. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_04_4

For citation: Belyakov V.I., Glazkova E.N., Romanova I.D., Rodionov L.V. Physiological and pathophysiological aspects of neurocognitive disorders in cardiac surgery practice of artificial blood circulation (problem overview). *Modern Issues of Biomedicine*, 2023, vol. 7, no. 4. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_04_4