

<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-5-108-115>



## Церебропротективные свойства оксида азота у детей в кардиохирургии (обзор литературы)

Н. С. ПЕВНЕВА, А. А. ИВКИН\*, Е. В. ГРИГОРЬЕВ

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

**Введение.** Кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения (ИК) у детей с врожденными пороками сердца характеризуются комплексом повреждающих факторов (исходная незрелость органов и систем, факт нефизиологичности ИК, нередкое использование перфузионной и бесперфузионной гипотермии, коморбидная инфекция), что диктует обоснованность использования ряда стратегий, направленных на защиту витальных органов и прежде всего головного мозга.

**Цель** – изучение эффективности применения оксида азота для защиты головного мозга у детей при оперативной коррекции врожденных пороков сердца в условиях ИК.

**Материалы и методы.** Выполнен литературный поиск в отечественных и международных библиографических базах данных по ключевым словам: оксид азота, церебропротекция, искусственное кровообращение, органопротекция, ингаляция оксида азота, дети.

**Результаты.** В обзоре представлена актуальная информация по влиянию оксида азота на компоненты нейроваскулярной единицы: ангиогенез, пролиферацию и миелинизацию нервных клеток, роль при нейровоспалении и глубокой гипотермической остановке кровообращения.

**Заключение.** Результаты многих исследований подтверждают эффективность оксида азота для нейропротекции. Однако отмечается дефицит клинических исследований в целом и по детской популяции пациентов, что пока не позволяет однозначно утверждать о его эффективности.

**Ключевые слова:** оксид азота, церебропротекция, искусственное кровообращение, органопротекция, ингаляция оксида азота, дети

**Для цитирования:** Певнева К. С., Ивкин А. А., Григорьев Е. В. Церебропротективные свойства оксида азота у детей в кардиохирургии (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 5. – С. 108–115. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-5-108-115>.

## Cerebroprotective properties of nitric oxide in children in cardiac surgery (literature review)

KSENIA S. PEVNEVA, ARTEM A. IVKIN\*, EVGENIY V. GRIGORIEV

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

**Background.** Cardiac surgery in conditions of cardiopulmonary bypass (CPB) in children with congenital heart defects is characterized by a complex of damaging factors (initial immaturity of organs and systems, the fact of non-physiology of cardiopulmonary bypass, frequent use of perfusion and non-perfusion hypothermia, comorbid infection), which dictates the validity of using a number of strategies aimed at protecting vital organs and the brain above all.

The **objective** was to study the effectiveness of the use of nitric oxide to protect the brain in children during surgical correction of congenital heart defects in cardiopulmonary bypass conditions.

**Materials and methods.** A literary search was performed in domestic and international bibliographic databases for keywords: nitric oxide, cerebroprotection, cardiopulmonary bypass, organoprotection, inhalation of nitric oxide, children.

**Results.** The review provides up-to-date information on the effect of nitric oxide on the components of the neurovascular unit: angiogenesis, proliferation and myelination of nerve cells, the role in neuroinflammation and deep hypothermic circulatory arrest.

**Conclusion.** The results of many studies confirm the effectiveness of nitric oxide for neuroprotection. However, there is a deficit of clinical researches in general and in the pediatric patient population, which does not yet allow to definitely state its effectiveness.

**Keywords:** nitric oxide, cerebroprotection, cardiopulmonary bypass, organoprotection, inhalation of nitric oxide, children

**For citation:** Pevneva K. S., Ivkin A. A., Grigoriev E. V. Cerebroprotective properties of nitric oxide in children in cardiac surgery (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 5, P. 108–115. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-5-108-115>.

Для корреспонденции:  
Артем Александрович Ивкин  
E-mail: aai-tema@mail.ru

Correspondence:  
Artem A. Ivkin  
E-mail: aai-tema@mail.ru

### Введение

Частота неврологических осложнений при кардиохирургических вмешательствах по поводу врожденных пороков сердца у детей варьирует в пределах 23–53% [4, 24, 35]. Операции в условиях искусственного кровообращения (ИК) имеют ряд отрицательных факторов, влияющих на повреждение головного мозга, такие как: нефизиологичность ИК как такового (непульсирующий кровоток, контактная активация триггеров системного воспаления, активация системы комплемента), фактор физического охлаждения, который в ряде случаев

вызывает обратимые нарушения функций центральной нервной системы (нейрокогнитивные нарушения, острые инфаркты мозга и геморрагические трансформации фокальных очагов), эмболическая окклюзия магистральных сосудов и глобальная циркуляторная гипоксия, что ведет к несоответствию между потребностью мозговой ткани в кислороде и его доставкой и активацией нейровоспалительного ответа [7, 14, 30].

Несмотря на значительные успехи в изучении патофизиологии повреждения головного мозга, возможности церебропротекции остаются по-прежнему крайне ограниченными. Разработка новых

препаратов для детей в настоящее время является трудоемкой и спекулятивной стратегией со многими нормативными ограничениями и с отсутствием доказательности в ходе проводимых исследований [12, 17, 25, 27, 43]. Более быстрым и прагматичным вариантом может быть исследование веществ, которые уже широко используются в лечении детей с врожденными пороками сердца, в частности оксида азота. На сегодняшний день оксид азота (NO) широко применяется в качестве вазодилатора для лечения легочной гипертензии у детей благодаря своим уникальным свойствам [15]. Оксид азота – это газ, который вызывает расслабление гладкомышечных клеток в сосудистой сети. Поскольку NO имеет высокое сродство с оксигемоглобином, то он быстро поглощается им в эритроцитах, а сосудорасширяющее действие вдыхаемого NO ограничено вентилируемыми участками легких [38]. Таким образом, NO обладает уникальной способностью вызывать расширение легочных сосудов, особенно в участках легкого с адекватной вентиляцией, тем самым улучшая трансмембранный газообмен, и, как результат, насыщение крови кислородом, уменьшая внутрилегочное шунтирование и снижая давление в малом круге кровообращения. Однако в мировой литературе растет число публикаций, посвященных применению оксида азота для профилактики церебрального повреждения. Обусловлено это рядом свойств, характерных для оксида азота, помимо способности к уменьшению легочной гипертензии, что позволяет рассматривать его в качестве кандидата нейропротектора в детской кардиохирургии. Применение газовых молекул, в частности инертных газов, считается одним из трендов современной анестезиологии и реаниматологии, так как инертные газы не имеют отрицательных свойств органотоксичности и не обладают эффектом метаболического снижения своей функции из-за максимальной биодоступности.

### Характеристика оксида азота

Оксид азота вырабатывается в организме семейством из трех NO-синтаз (нейрональная NOS (nNOS), индуцируемая NOS (iNOS) и эндотелиальная NOS (eNOS)) [11]. Ферменты используют кислород и L-аргинин для производства NO и L-цитруллин. NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу (sGC) синтезировать цГМФ, которая активируется цГМФ-зависимый протеинкиназой G, приводя к расслаблению сосудов. Фосфодиэстераза катаболизирует цГМФ, тем самым ограничивая его активность. В присутствии насыщенного кислородом гемоглобина (Hb) NO быстро метаболизируется с образованием нитратов и метгемоглобина. В эритроцитах метгемоглобинредуктаза превращает метгемоглобин в железо-Hb [49].

Ингаляционный оксид азота (iNO) характеризуется коротким периодом полураспада, который, по оценкам, составляет < 5 секунд, что требует транс-

портного механизма для доставки к органам-мишеням. NO-транспорт включает образование комплексов с белками в нитрозотиолы (называемые R-SNO) [18]. Образование R-SNO происходит с помощью механизмов, которые включают реакцию NO с железом, связанным с белками [44]. Наиболее распространенным из этих белков является гемоглобин. Гемоглобин содержит как железо, так и тиоловую группу, и, следовательно, идеально подходит для транспорта и регуляции NO. S-нитрозотиол-модифицированный Hb (SNO-Hb) или связанные с NO метаболиты объясняют отдаленный перенос NO и его внелегочные эффекты. Концентрация NO в крови и его транспорт регулируются с помощью сложных механизмов, которые включают ключевые аллостерические взаимодействия с Hb и кислородом (O<sub>2</sub>). Концентрации гема в крови составляют ~ 2 мм, в то время как концентрации NO < 100 нм [47]. Уровни выработки NO не могут объяснить концентрацию NO, обнаруженную в плазме, где всегда есть незанятые участки гема, даже в артериальной кровотоке. В результате Hb нельзя рассматривать только как резервуар для NO [5].

Наиболее вероятным источником оксида азота, транспортируемым эритроцитами, является eNOS [39]. Когда эритроциты проходят через легочные капилляры в непосредственной близости от альвеол, поглощаются как NO, так и кислород. Из-за высокого напряжения кислорода изменяется аллостерическая конформация Hb, и NO поглощается с образованием SNO-Hb. В периферических тканях содержание кислорода в эритроцитах падает, вызывая изменение конформации до железо-нитрозильного Hb и высвобождение NO, что приводит к региональной вазодилатации для того, чтобы восполнить метаболические потребности ткани.

### Механизмы церебропротекции оксида азота

Предполагается, что оксид азота может обеспечить нейропротекцию в доклинических моделях повреждения головного мозга. Сообщалось о нейропротекторных эффектах профилактического воздействия iNO на различных моделях эксайтотоксичности у детенышей крыс, опосредованных модуляцией экспрессии субъединиц NMDA-рецептора [32]. Подобный нейропротекторный эффект был также продемонстрирован как на гипероксических, так и на гипоксических моделях повреждения головного мозга, что как раз характерно для мозга при кардиохирургической операции, подверженному воздействию ишемии и реперфузии [36]. Основным биологическим эффектом NO – увеличение концентрации цГМФ. Опять же, модуляция активации микроглии, воспалительный каскад и отек, по-видимому, являются наиболее релевантными мишенями воздействия NO [6, 45]. Данные свидетельствуют о том, что iNO уменьшает дегенерацию нейронов, изменяя внутреннюю воспалительную реакцию. NO вызывает множество действий, которые могут

быть ответственны за защитный эффект мозга. Как и при черепно-мозговой травме и инсульте, клинически значимые модели показывают, что снижение системного воспаления при ингаляции NO сохраняет целостность гематоэнцефалического барьера и ухудшает прохождение системных цитокинов, которые активируют микроглию и прогрессирование нейровоспаления [13].

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что фокус на нейровоспалении в течение первых нескольких часов после начала ишемии головного мозга может представлять собой многообещающую терапевтическую стратегию [10, 50]. Для проверки этой гипотезы исследовались противовоспалительные эффекты ингаляционного введения оксида азота сразу после экспериментального ишемического инсульта. Влияние NO на ауторегуляцию мозгового кровотока хорошо известно, и было показано, что отсутствие NO после церебральной ишемии вызывает сужение сосудов и дополнительное повреждение мозга [26]. Действительно, ранее NO вводился ингаляционно, чтобы избежать системных побочных эффектов, и было показано, что он восстанавливает сосудистую функцию на моделях ишемического инсульта и травмы головного мозга как у мелких, так и у крупных животных. В дополнение к своим вазоактивным свойствам, NO также обладает антиадгезивными свойствами.

Таким образом, вдыхаемый NO может уменьшать взаимодействие между лейкоцитами и эндотелием сосудов головного мозга, обеспечивая тем самым нейропротекцию после фокальной ишемии головного мозга. Была использована глубокая двухфотонная микроскопия головного мозга *in vivo* для визуализации ранних фаз постинсультного воспаления (в частности, через 4 часа после 1-часовой окклюзии средней мозговой артерии с последующей реперфузией). Результаты показали, что iNO эффективно снижает свертывание лейкоцитов и адгезию к исходным уровням, не вызывая каких-либо явных системных побочных эффектов. Тем не менее, следует учитывать потенциальные побочные эффекты iNO, поэтому обеспечивалась относительно низкая концентрация оксида азота при вдыхании (50 ppm) вместе с физиологически значимыми концентрациями кислорода [46].

В дополнении ко всему было обнаружено, что вдыхание NO значительно снижает повышение уровня IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6, которые опосредуют и усугубляют воспалительную реакцию после ишемии головного мозга и являются потенциальными маркерами тяжести неврологического исхода [42]. В ходе исследования наблюдалось, хотя и незначительное, повышение уровней IL-6 и TNF- $\alpha$  в плазме крови мышей после окклюзии средней мозговой артерии. Ингаляция NO эффективно снижала уровень TNF- $\alpha$  по сравнению с уровнем IL-6. Таким образом, разумно предположить, что ингаляция NO может либо снижать выработку цитокинов в ишемизированной ткани, тем самым уменьшая их попадание

в системный кровоток, либо может действовать как на местном, так и на системном уровнях для уменьшения воспаления. В любом случае вдыхаемый NO значительно снижает уровни цитокинов в мозге и плазме крови после ишемического инсульта и, таким образом, может предотвратить дальнейшее повреждение мозга.

### Влияние оксида азота на развивающийся мозг

В отличие от взрослых пациентов, системное воспаление и последующее нейровоспаление с активацией микроглии приводят к нарушению линии олигодендроцитов, аномальной миелинизации и глобальному нарушению дальнейшего созревания мозга у детей [29].

Было проведено исследование, отображающее влияние iNO на ангиогенез в развивающемся мозге грызунов [46]. Воздействие на детенышей крыс iNO было связано со значительным увеличением плотности сосудов у детенышей крыс, что было выявлено количественным определением иммунореактивных стенок сосудов. У животных, подвергшихся воздействию iNO, плотность сосудов увеличивалась значительно раньше, и достигала плотности сосудов аналогичной той, которая наблюдалась у контрольных животных через неделю. Изменение плотности сосудов при развитии аналогичным образом наблюдалось как в поясной извилине, так и в белом веществе. Не было обнаружено различия между воздействием 5 ppm и 20 ppm iNO.

Чтобы дополнительно продемонстрировать, что влияние iNO на ангиогенез не связано с эндогенной продукцией NO, были заблокированы все синтазы NO, используя гидрохлорид метилового эфира N-омега-нитро-L-аргинина (L-NAME), проникаемый для клеток ингибитор NOS. В результате лечения L-NAME наблюдалось серьезное постнатальное ограничение роста продолжительностью не менее 7 дней. Напротив, было обнаружено, что задержка роста предотвращается у животных, подвергшихся воздействию L-NAME, но спасаемых экзогенным 5 ppm iNO. Повышение плотности сосудов, вызванное iNO, не предотвращалось сопутствующим L-NAME, как было выявлено при количественном определении MCT1-иммунореактивных стенок сосудов в поясной извилине коры головного мозга. Эти данные подтверждают, что модуляция NOS экзогенным iNO вряд ли объясняет его влияние на ангиогенез мозга.

Это исследование показывает, что iNO вызывает сдвиг в ангиогенезе в развивающемся мозге детенышей крыс с повышенной плотностью сосудов на ранних этапах развития мозга. NO-синтазы, факторы роста эндотелия сосудов, участвующие в регуляции ангиогенеза, вероятнее, не опосредуют этот эффект. Результаты таких экспериментальных исследований поднимают вопрос о вероятной эффективности оксида азота и мозге ребенка до 3 лет, который также претерпевает активное развитие и дифференцировку [9].

### **Роль оксида азота в миелинизации и пролиферации нервных клеток**

Уникальная цереброваскулярная анатомия и физиология недоношенного ребенка лежит в основе исключительной чувствительности белого вещества к нефизиологическим условиям во время кардиохирургической операции и особенно к ишемии-реперфузии, вызванной нарушением церебральной ауторегуляции и воспалением [16, 28]. Образование активных форм кислорода может вызывать эксайтотоксичность и атаку премиелинизирующих олигодендроцитов свободными радикалами из-за незрелости антиоксидантных ферментных систем и накопления железа [23, 27]. Повреждение белого вещества головного мозга у новорожденных характеризуется потерей премиелинизирующих олигодендроцитов и связано с высоким риском нарушений развития нервной системы [22].

В 2010 г. P. Olivier в своем исследовании показал, что воздействие как 5 ppm, так и 20 ppm оксида азота на протяжении 7 послеродовых дней привело к увеличению образования миелина в развивающемся белом веществе на 40% [31]. Вдыхаемый NO также был связан с временным увеличением плотности зрелых олигодендроцитов в белом веществе головного мозга. Было доказано, что iNO индуцирует повышенную пролиферацию олигодендроглиальных предшественников, предполагая, что iNO может быть кандидатом для предотвращения повреждения белого вещества. Данное исследование, вероятнее всего, предполагает, что внутримозговая концентрация NO может быть механизмом защиты от повреждения окислительным стрессом незрелых олигодендроцитов.

A. P. Ducy и H. Pham в 2015 г. сообщили, что воздействие iNO в концентрации 20 ppm в течение первых 7 послеродовых дней жизни было связано со значительным, но кратковременным повышением концентрации цГМФ в мозге через 2 часа после начала воздействия iNO, и последующим увеличением содержания миелина в развивающемся белом веществе на следующий день после рождения [37]. Данное исследование показало, что воздействие iNO на детенышей крыс приводит к повышенной пролиферации клеток-предшественников нейронов в нескольких слоях субвентрикулярной зоны как в ранние (30 часов), так и в поздние моменты времени. Было обнаружено, что пролиферирующие клетки-предшественники нейронов устойчиво жизнеспособны и впоследствии дифференцируются в олигодендроглиальные клетки в развивающемся белом веществе и коре головного мозга. Они также обнаружили, что иммунореактивность полидендроцитов вокруг стенок сосудов, маркирующих клетки перицита, была повышена у крысят, не подвергавшихся воздействию ингаляции оксида азота, в перивентрикулярной зоне первичной миграции нейробластов. В заключение, iNO, по-видимому, действует на клетки-предшественники олигоден-

дроцитов, приводя к увеличению плотности зрелых олигодендроцитов и содержания миелина в незрелом мозге крыс.

Таким образом, ингаляция оксида азота способствует миелинизации в развивающемся мозге за счет ускорения созревания линии олигодендроцитов и выработки миелина. Аналогичным образом, iNO связан с пролиферацией нервных клеток-предшественников, которые впоследствии дифференцируются в олигодендроциты и перициты. В совокупности эти результаты свидетельствуют о потенциальном положительном действии ингаляции оксида азота на развивающийся мозг.

### **Применение ингаляции оксида азота при глубокой гипотермической остановке кровообращения**

Несмотря на успехи хирургической техники, ряд врожденных пороков сердца до сих пор требует гипотермического режима ИК и циркуляторного ареста, что вызывает ранние и поздние нарушения развития нервной системы и гибель нейрональных клеток [1, 48]. Селективная антеградная церебральная перфузия во время глубокой гипотермической остановки кровообращения теоретически минимизирует ишемическое повреждение головного мозга за счет снабжения кислородом и питанием [40]. Однако некоторые исследования на животных моделях показывают, что антеградная церебральная перфузия не устраняет гибель нейронов полностью, и церебральная патология становится очевидной в ближайшем послеоперационном периоде [41]. Существуют и клинические исследования, подтверждающие отсутствие нейропротективного эффекта от гипотермии. К примеру, в работе M. Caputo et al. (2019) описаны две группы детей, оперированных либо в условиях нормотермии, либо с гипотермией до 28 °C без применения циркуляторного ареста. Согласно сывороточной концентрации цереброспецифических маркеров, не было выявлено разницы между группами [8]. Касательно же гипотермического циркуляторного ареста стоит упомянуть метаанализ A. M. Alkhatip et al. (2021) [3], которые показали эпилептическую активность у 14,9% пациентов после гипотермической остановки кровообращения, что ставит ее эффективность под сомнение и наводит на мысль о необходимости особого внимания к нейропротекции при операциях, требующих частичного или полного циркуляторного ареста.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что оксид азота, поступающий непосредственно в систему аппарата ИК, улучшает клинические результаты и защищает мозг от реперфузионного повреждения [2, 19, 21]. Ингибирование воспалительных процессов, возникающих в результате искусственной остановки кровообращения, является главным механизмом нейропротекции. В исследовании использовалась опытная модель на животных, которая имитировала глубокую

гипотермическую остановку кровообращения у новорожденного. Было обнаружено локализованное воспаление, возникающее в головном мозге вскоре после инсульта, выявлен апоптоз нейронов в коре головного мозга после длительного воздействия глубокой гипотермической остановки кровообращения (60 мин). Однако апоптоз был минимальным после более короткого и клинически значимого 30-минутного воздействия глубокой гипотермической остановки кровообращения. Было идентифицировано значительное количество клеток с дегенерацией нейронов после глубокой гипотермической остановки кровообращения. Эта дегенерация нейронов произошла в связи с активацией микроглии, выявленной морфологически в течение нескольких часов после инсульта, и преимущественно в гиппокампе – области, тесно связанной с нейрокогнитивными нарушениями у детей с врожденными пороками сердца. Ингаляция NO в течение периода реперфузии после глубокой гипотермической остановки кровообращения значительно улучшила раннюю активацию микроглии в сочетании с уменьшением дегенерации нейронов [20].

Исследования на неполовозрелых свиньях с черепно-мозговой травмой показывают, что iNO уменьшает некроз гиппокампа после жидкостно-перкуSSIONного повреждения головного мозга, вызванного быстрым толчком болюса жидкости на неповрежденную твердую мозговую оболочку [33]. Это преимущество проявляется в сочетании со снижением содержания в спинномозговой жидкости цитокинов, включая митоген-активируемую протеинкиназу, внеклеточно регулируемую киназную сигнализацию и провоспалительный цитокин интерлейкин-6. Было также продемонстрировано, что iNO предотвращает колебания мозгового кровотока из-за эпизодов нестабильности гемодинамики, которые могут возникнуть после глубокой гипотермической остановки кровообращения и реперфузии,

либо за счет прямого воздействия на капиллярное русло, либо за счет ингибирования высвобождения эндотелина-1 в головном мозге.

Таким образом, исходя из данного исследования можно сказать, что ингаляция оксида азота ингибирует активацию микроглии и связанную с ней дегенерацию нейронов в незрелом мозге свиньи после глубокой гипотермической остановки кровообращения и реперфузии. При микроскопии с высоким разрешением микроглии обнаружено, что ингаляция NO оказывает большее защитное воздействие на гиппокамп, чем на кору головного мозга, так как он более уязвим по сравнению с корой головного мозга [34]. Гиппокамп проявляет избирательную чувствительность к защитному действию вдыхаемого NO. Важно отметить, что гиппокамп – это область, тесно связанная с когнитивным развитием, которое часто нарушается у детей, подвергавшихся воздействию глубокой гипотермической остановки кровообращения в младенчестве.

### Заключение

Резюмируя, можно сказать, что оксид азота становится новым методом нейропротекции, исходя из тех механизмов, которые сейчас описаны в мировой литературе. Данные многих, однако преимущественно экспериментальных, работ подтверждают эффективность будущих исследований по оценке ингаляции оксида азота как относительно простого в применении способа защиты от повреждения компонентов нейроваскулярной единицы у детей и дальнейших когнитивных нарушений. Данная гипотеза обуславливает необходимость проведения клинических исследований в детской популяции. Вероятно, на данный момент их проведение связано в первую очередь с высокой стоимостью применения оксида азота, а также сложностью комплексной оценки выраженности церебрального повреждения у исследуемых пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты». Номер государственного учета в НИОКТР: 124041800039-2.

**Funding:** The work was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of the CPSU No. 0419-2024-0002 «Perioperative neuroprotective strategies in surgery of congenital heart defects» with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the national project «Science and Universities». State registration number in R&D: 124041800039-2.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баутин А. Е., Селемир В. Д., Нургалиева А. И. и др. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 98–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-98-107.

### REFERENCES

1. Bautin A. E., Selemir V. D., Nurgalieva A. I. et al. Inhalation therapy with nitrogen oxide obtained by synthesis from atmospheric air in the postoperative period of cardiac surgery in children: a single-center retrospective cohort study. *Bulletin of Intensive therapy named after A. I. Saltanov*, 2021, no. 3, pp. 98–107. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-98-107.

2. Радовский А. М., Воротынцев И. В., Атласкин А. А. и др. Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения // *Общая реаниматология*. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 50–62. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-1-2351.
3. Alkhatip A. M., Kamel M. G., Farag E. M. et al. Deep hypothermic circulatory arrest in the pediatric population undergoing cardiac surgery with electroencephalography monitoring: a systematic review and meta-analysis // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2021. – Vol. 35. – № 10. – P. 2875–2888. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.01.039.
4. Alvarez R. V., Palmer C., Czaja A. S. et al. Delirium is a common and early finding in patients in the pediatric cardiac intensive care unit // *J. Pediatrics*. – 2018. – Vol. 195. – P. 206–212. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.11.064.
5. Angelis D., Savani R., Chalak L. Nitric oxide and the brain. Part I: Mechanisms of regulation, transport and effects on the developing brain // *Pediatr Res*. – 2021. – Vol. 89. – P. 738–745. DOI: 10.1038/s41390-020-1017-0.
6. Armstead W. M., Vavilala M. S. Translational approach towards determining the role of cerebral autoregulation in outcome after traumatic brain injury // *Exp. Neurol*. – 2019. – Vol. 317. – P. 291–297. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.03.015.
7. Aronowitz D. I., Geoffrion T. R., Piel S. et al. Early impairment of cerebral bioenergetics after cardiopulmonary bypass in neonatal swine // *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. – 2024. – Vol. 15. – № 4. – P. 459–466. DOI: 10.1177/21501351241232077.
8. Caputo M., Pike K., Baos S. et al. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass in low-risk paediatric heart surgery: a randomised controlled trial // *Heart*. – 2019. – Vol. 105. – № 6. – P. 455–464. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313567.
9. Chugani H. T., Müller R. A., Chugani D. C. Functional brain reorganization in children // *Brain Dev*. – 1996. – Vol. 18. – № 5. – P. 347–56. DOI: 10.1016/0387-7604(96)00032-0.
10. Drieu A., Levard D., Vivien D. et al. Anti-inflammatory treatments for stroke: from bench to bedside // *Ther Adv Neurol Disord*. – 2018. – Vol. 11, 1756286418789854. DOI: 10.1177/1756286418789854.
11. Förstermann U., Sessa W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 33. – № 7. – P. 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
12. Gurram Venkata S. K. R., Lodha A., Hicks M. et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm neonates receiving rescue inhaled nitric oxide in the first week of age: a cohort study // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2024. – Vol. 109. – № 2. – P. 211–216. DOI: 10.1136/archdischild-2023-325418.
13. Hekierski H., Pastor P., Curvello V. Armstead Inhaled nitric oxide protects cerebral autoregulation and reduces hippocampal neuronal cell necrosis after traumatic brain injury in newborn and juvenile pigs // *J Neurotrauma*. – 2019. – Vol. 36. – P. 630–638. DOI: 10.1089/neu.2018.5824.
14. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery // *Gener. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2018. – Vol. 66. – № 2. – P. 65–70. DOI: 10.1007/s11748-017-0870-1.
15. Hurford W. E. Inhaled nitric oxide // *Respir Care Clin N Am*. – 2002. – Vol. 8. – № 2. – P. 261–79. DOI: 10.1016/s1078-5337(02)00008-4.
16. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation // *Nat Med*. – 2011. – Vol. 17. – P. 796–808. DOI: 10.1038/nm.2399.
17. Ishibashi N., Jonas R. A. Commentary: Nitric oxide: An important contributor to neuroprotection during pediatric cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2021. – Vol. 161. – № 6, e499–e500. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.057.
18. Jia L., Bonaventura C., Bonaventura J. et al. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control // *Nature*. – 1996. – Vol. 380. – P. 221–226. DOI: 10.1038/380221a0.
19. Kajimoto M., Ledee D. R., Olson A. K. et al. Selective cerebral perfusion prevents abnormalities in glutamate cycling and neuronal apoptosis in a model of infant deep hypothermic circulatory arrest and reperfusion // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2016. – Vol. 36. – P. 1992–2004. DOI: 10.1177/0271678X16666846.
20. Kajimoto M., Nuri M., Sleasman J. R. et al. Inhaled nitric oxide reduces injury and microglia activation in porcine hippocampus after deep hypothermic circulatory arrest // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2021. – Vol. 161, Is. 6. – P. e485–e498, DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.075.
21. Kamenshchikov N. O., Diakova M. L., Podoksenov Y. K. et al. Potential mechanisms for organoprotective effects of exogenous Nitric Oxide in an experimental study // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12. – № 4. – P. 719. DOI: 10.3390/biomedicines12040719.
22. Khwaja O., Volpe J. J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2008. – Vol. 93. – № 2, F153–161. DOI: 10.1136/adc.2006.108837.
2. Radovsky A. M., Vorotyntsev I. V., Atlaskin A. A. et al. The effect of high concentrations of nitric oxide on oxygenators of artificial blood circulation devices. *General resuscitation*, 2024, vol. 20, no. 1, pp. 50–62. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2024-1-2351.
3. Alkhatip A. M., Kamel M. G., Farag E. M. et al. Deep hypothermic circulatory arrest in the pediatric population undergoing cardiac surgery with electroencephalography monitoring: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, vol. 35, no. 10, pp. 2875–2888. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.01.039.
4. Alvarez R. V., Palmer C., Czaja A. S. et al. Delirium is a common and early finding in patients in the pediatric cardiac intensive care unit. *J. Pediatrics*, 2018, vol. 195, pp. 206–212. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.11.064.
5. Angelis D., Savani R., Chalak L. Nitric oxide and the brain. Part I: Mechanisms of regulation, transport and effects on the developing brain. *Pediatr Res*, 2021, vol. 89, pp. 738–745. DOI: 10.1038/s41390-020-1017-0.
6. Armstead W. M., Vavilala M. S. Translational approach towards determining the role of cerebral autoregulation in outcome after traumatic brain injury. *Exp. Neurol*, 2019, vol. 317, pp. 291–297. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.03.015.
7. Aronowitz D. I., Geoffrion T. R., Piel S. et al. Early impairment of cerebral bioenergetics after cardiopulmonary bypass in neonatal swine. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2024, vol. 15, no. 4, pp. 459–466. DOI: 10.1177/21501351241232077.
8. Caputo M., Pike K., Baos S. et al. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass in low-risk paediatric heart surgery: a randomised controlled trial. *Heart*, 2019, vol. 105, no. 6, pp. 455–464. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313567.
9. Chugani H. T., Müller R. A., Chugani D. C. Functional brain reorganization in children. *Brain Dev*, 1996, vol. 18, no. 5, pp. 347–56. DOI: 10.1016/0387-7604(96)00032-0.
10. Drieu A., Levard D., Vivien D. et al. Anti-inflammatory treatments for stroke: from bench to bedside. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, vol. 11, 1756286418789854. DOI: 10.1177/1756286418789854.
11. Förstermann U., Sessa W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*, 2012, vol. 33, no. 7, pp. 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
12. Gurram Venkata S. K. R., Lodha A., Hicks M. et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm neonates receiving rescue inhaled nitric oxide in the first week of age: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2024, vol. 109, no. 2, pp. 211–216. DOI: 10.1136/archdischild-2023-325418.
13. Hekierski H., Pastor P., Curvello V. Armstead Inhaled nitric oxide protects cerebral autoregulation and reduces hippocampal neuronal cell necrosis after traumatic brain injury in newborn and juvenile pigs. *J Neurotrauma*, 2019, vol. 36, pp. 630–638. DOI: 10.1089/neu.2018.5824.
14. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Gener. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 2018, vol. 66, no. 2, pp. 65–70. DOI: 10.1007/s11748-017-0870-1.
15. Hurford W. E. Inhaled nitric oxide. *Respir Care Clin N Am*, 2002, vol. 8, no. 2, pp. 261–79. DOI: 10.1016/s1078-5337(02)00008-4.
16. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*, 2011, vol. 17, pp. 796–808. DOI: 10.1038/nm.2399.
17. Ishibashi N., Jonas R. A. Commentary: Nitric oxide: An important contributor to neuroprotection during pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, vol. 161, no. 6, e499–e500. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.057.
18. Jia L., Bonaventura C., Bonaventura J. et al. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature*, 1996, vol. 380, pp. 221–226. DOI: 10.1038/380221a0.
19. Kajimoto M., Ledee D. R., Olson A. K. et al. Selective cerebral perfusion prevents abnormalities in glutamate cycling and neuronal apoptosis in a model of infant deep hypothermic circulatory arrest and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, vol. 36, pp. 1992–2004. DOI: 10.1177/0271678X16666846.
20. Kajimoto M., Nuri M., Sleasman J. R. et al. Inhaled nitric oxide reduces injury and microglia activation in porcine hippocampus after deep hypothermic circulatory arrest. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2021, vol. 161, Is. 6, pp. e485–e498, DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.075.
21. Kamenshchikov N. O., Diakova M. L., Podoksenov Y. K. et al. Potential mechanisms for organoprotective effects of exogenous Nitric Oxide in an experimental study. *Biomedicines*, 2024, vol. 12, no. 4, pp. 719. DOI: 10.3390/biomedicines12040719.
22. Khwaja O., Volpe J. J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008, vol. 93, no. 2, F153–161. DOI: 10.1136/adc.2006.108837.

23. Larroque B., Ancel P. Y., Marret S. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): A longitudinal cohort study // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 813–820. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60380-3.
24. Lin N., Lv M., Li S. et al. A nomogram for predicting postoperative delirium in pediatric patients following cardiopulmonary bypass: A prospective observational study // *Intensive Crit Care Nurs*. – 2024. – Vol. 83, 103717. DOI: 10.1016/j.iccn.2024.103717.
25. Long D., Anderson V. A., Crossley L. et al. Longitudinal cohort study investigating neurodevelopmental and socioemotional outcomes in school-entry aged children after open heart surgery in Australia and New Zealand: the NITRIC follow-up study protocol // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13. – № 8, e075429. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-075429.
26. Loron G., Pansiot J., Olivier P. et al. Inhaled Nitric Oxide promotes angiogenesis in the rodent developing brain // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 6. – P. 5871. DOI: 10.3390/ijms24065871.
27. Maddux A. B., Mourani P. M., Banks R. et al. Inhaled Nitric Oxide use and outcomes in critically ill children with a history of prematurity // *Respir Care*. – 2021. – Vol. 66. – № 10. – P. 1549–1559. DOI: 10.4187/respcare.08766.
28. Marlow N., Wolke D., Bracewell M. A. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 352. – P. 9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa041367.
29. Martinez-Biarge M., Jowett V. C., Cowan F. M. et al. Neurodevelopmental outcome in children with congenital heart disease // *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2013. – Vol. 18. – P. 279–285. DOI: 10.1016/j.siny.2013.04.006.
30. Neukomm A., Claessens N. H. P., Bonthron A. F. et al. Perioperative brain injury in relation to early neurodevelopment among children with severe congenital heart disease: results from a european collaboration // *J Pediatr*. – 2024. – Vol. 266. – P. 113838. DOI: 10.1016/j.jpeds.2023.113838.
31. Olivier P., Loron G., Fontaine R. H. et al. Nitric Oxide plays a key role in myelination in the developing brain // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2010. – Vol. 69, Is. 8. – P. 828–837. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181ea5203.
32. Pansiot J., Loron G., Olivier P. et al. Neuroprotective effect of inhaled nitric oxide on excitotoxic-induced brain damage in neonatal rat // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, e10916. DOI: 10.1371/journal.pone.0010916.
33. Pastor P., Curvello V., Hekierski H. et al. Inhaled nitric oxide protects cerebral autoregulation through prevention of impairment of ATP and calcium sensitive k channel mediated cerebrovasodilation after traumatic brain injury // *Brain Res*. – 2019. – Vol. 1711. – P. 1–6. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.008.
34. Pastuszko P., Schears G. J., Pirzadeh A. et al. Effect of granulocyte-colony stimulating factor on expression of selected proteins involved in regulation of apoptosis in the brain of newborn piglets after cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2012. – Vol. 143. – P. 1436–1442. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.018.
35. Patel A. K., Biagas K. V., Clarke E. C. Delirium in children after cardiac bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 18. – № 2. – P. 165–171. DOI: org/0.1097/PCC.0000000000001032
36. Pham H., Duy A. P., Pansiot J. et al. Impact of inhaled Nitric Oxide on white matter damage in growth-restricted neonatal rats // *Pediatr. Res*. – 2015. – Vol. 77. – P. 563–569. DOI: 10.1038/pr.2015.4.
37. Phan D. A., Pham H., Pansiot J. et al. Nitric Oxide pathway and proliferation of neural progenitors in the neonatal rat // *Dev Neurosci*. – 2015. – Vol. 37. – № 4–5. – P. 417–427. DOI: 10.1159/000375488.
38. Roberts J. D. Jr., Zapol W. M. Inhaled nitric oxide // *Semin Perinatol*. – 2000. – Vol. 24. – № 1. – P. 55–58. DOI: 10.1016/s0146-0005(00)80057-9.
39. Roberts J. D., Polaner D. M., Lang P. et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 818–819. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92686-a.
40. Salazar J. D., Coleman R. D., Griffith S. et al. Selective cerebral perfusion: real-time evidence of brain oxygen and energy metabolism preservation // *Ann Thorac Surg*. – 2009. – Vol. 88. – P. 162–169. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.084.
41. Sasaki H., Guleserian K. J., Rose R. et al. Forbess Hypothermic extracorporeal circulation in immature swine: a comparison of continuous cardiopulmonary bypass, selective antegrade cerebral perfusion and circulatory arrest // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2009. – Vol. 36. – P. 992–997. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.05.029.
42. Siemel R.I., Mamrak U., Biller J. et al. Inhaled nitric oxide suppresses neuroinflammation in experimental ischemic stroke // *J Neuroinflammation*. – 2023. – Vol. 20. – № 1. – P. 301. DOI: 10.1186/s12974-023-02988-3.
43. Siljehav V., Gudmundsdottir A., Tjerkaski J. et al. Treating very preterm European infants with inhaled nitric oxide increased in-hospital mortality but
23. Larroque B., Ancel P. Y., Marret S. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): A longitudinal cohort study. *Lancet*, 2008, vol. 371, pp. 813–820. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60380-3.
24. Lin N., Lv M., Li S. et al. A nomogram for predicting postoperative delirium in pediatric patients following cardiopulmonary bypass: A prospective observational study. *Intensive Crit Care Nurs*, 2024, vol. 83, 103717. DOI: 10.1016/j.iccn.2024.103717.
25. Long D., Anderson V. A., Crossley L. et al. Longitudinal cohort study investigating neurodevelopmental and socioemotional outcomes in school-entry aged children after open heart surgery in Australia and New Zealand: the NITRIC follow-up study protocol. *BMJ Open*, 2023, vol. 13, no. 8, e075429. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-075429.
26. Loron G., Pansiot J., Olivier P. et al. Inhaled Nitric Oxide promotes angiogenesis in the rodent developing brain. *Int J Mol Sci*, 2024, vol. 6, pp. 5871. DOI: 10.3390/ijms24065871.
27. Maddux A. B., Mourani P. M., Banks R. et al. Inhaled Nitric Oxide use and outcomes in critically ill children with a history of prematurity. *Respir Care*, 2021, vol. 66, no. 10, pp. 1549–1559. DOI: 10.4187/respcare.08766.
28. Marlow N., Wolke D., Bracewell M. A. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, pp. 9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa041367.
29. Martinez-Biarge M., Jowett V. C., Cowan F. M. et al. Neurodevelopmental outcome in children with congenital heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2013, vol. 18, pp. 279–285. DOI: 10.1016/j.siny.2013.04.006.
30. Neukomm A., Claessens N.H.P., Bonthron A.F. et al. Perioperative brain injury in relation to early neurodevelopment among children with severe congenital heart disease: results from a european collaboration. *J Pediatr*, 2024, vol. 266, pp. 113838. DOI: 10.1016/j.jpeds.2023.113838.
31. Olivier P., Loron G., Fontaine R. H. et al. Nitric Oxide plays a key role in myelination in the developing brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2010, vol. 69, Is. 8, pp. 828–837. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181ea5203.
32. Pansiot J., Loron G., Olivier P. et al. Neuroprotective effect of inhaled nitric oxide on excitotoxic-induced brain damage in neonatal rat. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, e10916. DOI: 10.1371/journal.pone.0010916.
33. Pastor P., Curvello V., Hekierski H. et al. Inhaled nitric oxide protects cerebral autoregulation through prevention of impairment of ATP and calcium sensitive k channel mediated cerebrovasodilation after traumatic brain injury. *Brain Res*, 2019, vol. 1711, pp. 1–6. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.008.
34. Pastuszko P., Schears G. J., Pirzadeh A. et al. Effect of granulocyte-colony stimulating factor on expression of selected proteins involved in regulation of apoptosis in the brain of newborn piglets after cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, vol. 143, pp. 1436–1442. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.018.
35. Patel A. K., Biagas K. V., Clarke E. C. Delirium in children after cardiac bypass surgery. *Pediatr. Crit. Care Med*, 2017, vol. 18, no. 2, pp. 165–171. DOI: org/0.1097/PCC.0000000000001032
36. Pham H., Duy A. P., Pansiot J. et al. Impact of inhaled Nitric Oxide on white matter damage in growth-restricted neonatal rats. *Pediatr. Res*, 2015, vol. 77, pp. 563–569. DOI: 10.1038/pr.2015.4.
37. Phan D. A., Pham H., Pansiot J. et al. Nitric Oxide pathway and proliferation of neural progenitors in the neonatal rat. *Dev Neurosci*, 2015, vol. 37, no. 4–5, pp. 417–427. DOI: 10.1159/000375488.
38. Roberts J. D. Jr., Zapol W. M. Inhaled nitric oxide. *Semin Perinatol*, 2000, vol. 24, no. 1, pp. 55–58. DOI: 10.1016/s0146-0005(00)80057-9.
39. Roberts J. D., Polaner D. M., Lang P. et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*, 1992, vol. 340, pp. 818–819. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92686-a.
40. Salazar J. D., Coleman R. D., Griffith S. et al. Selective cerebral perfusion: real-time evidence of brain oxygen and energy metabolism preservation. *Ann Thorac Surg*, 2009, vol. 88, pp. 162–169. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.084.
41. Sasaki H., Guleserian K. J., Rose R. et al. Forbess Hypothermic extracorporeal circulation in immature swine: a comparison of continuous cardiopulmonary bypass, selective antegrade cerebral perfusion and circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, vol. 36, pp. 992–997. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.05.029.
42. Siemel R.I., Mamrak U., Biller J. et al. Inhaled nitric oxide suppresses neuroinflammation in experimental ischemic stroke. *J Neuroinflammation*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 301. DOI: 10.1186/s12974-023-02988-3.
43. Siljehav V., Gudmundsdottir A., Tjerkaski J. et al. Treating very preterm European infants with inhaled nitric oxide increased in-hospital mortality but

- did not affect neurodevelopment at 5 years of age // *Acta Paediatr.* – 2024. – Vol. 113. – № 3. – P. 461–470. DOI: 10.1111/apa.17075.
44. Stamler J. S., Jia L., Eu J. P. et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient // *Science.* – 1997. – Vol. 276. – P. 2034–2037. DOI: 10.1126/science.276.5321.2034.
45. Terpolilli N. A., Kim S. W., Thal S. C. et al. Inhaled Nitric Oxide reduces secondary brain damage after traumatic brain injury in mice // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2013. – Vol. 33. – P. 311–318. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.176.
46. Terpolilli N. A., Kim S. W., Thal S. C. et al. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles // *Circ Res.* – 2012. – Vol. 110. – P. 727–738. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253419.
47. Vallance P., Patton S., Bhagat K. et al. Direct measurement of nitric oxide in human beings // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. – P. 153–154. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91211-8.
48. Volpe J. J. Dysmaturation of premature brain: importance, cellular mechanisms, and potential interventions // *Pediatr. Neurol.* – 2019. – Vol. 95. – P. 42–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016.
49. Yu B., Ichinose F., Bloch D. B. et al. Inhaled nitric oxide // *Br J Pharmacol.* – 2019. – Vol. 176. – № 2. – P. 246–255. DOI: 10.1111/bph.14512.
50. Zhang S., Zhou Y., Zhang R. et al. Rationale and design of combination of an immune modulator fingolimod with alteplase bridging with mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke (FAMTAIS) trial // *Int J Stroke.* – 2017. – Vol. 12. – P. 906–909. DOI: 10.1177/1747493017710340.
- but did not affect neurodevelopment at 5 years of age. *Acta Paediatr.* 2024, vol. 113, no. 3, pp. 461–470. DOI: 10.1111/apa.17075.
44. Stamler J. S., Jia L., Eu J. P. et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*, 1997, vol. 276, pp. 2034–2037. DOI: 10.1126/science.276.5321.2034.
45. Terpolilli N. A., Kim S. W., Thal S. C. et al. Inhaled Nitric Oxide reduces secondary brain damage after traumatic brain injury in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013, vol. 33, pp. 311–318. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.176.
46. Terpolilli N. A., Kim S. W., Thal S. C. et al. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles. *Circ Res*, 2012, vol. 110, pp. 727–738. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253419.
47. Vallance P., Patton S., Bhagat K. et al. Direct measurement of nitric oxide in human beings. *Lancet*, 1995, vol. 346, pp. 153–154. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91211-8.
48. Volpe J. J. Dysmaturation of premature brain: importance, cellular mechanisms, and potential interventions. *Pediatr. Neurol.* 2019, vol. 95, pp. 42–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016.
49. Yu B., Ichinose F., Bloch D. B. et al. Inhaled nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 2019, vol. 176, no. 2, pp. 246–255. DOI: 10.1111/bph.14512.
50. Zhang S., Zhou Y., Zhang R. et al. Rationale and design of combination of an immune modulator fingolimod with alteplase bridging with mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke (FAMTAIS) trial. *Int J Stroke*, 2017, vol. 12, pp. 906–909. DOI: 10.1177/1747493017710340.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, д. 6.

##### **Певнева Ксения Сергеевна**

младший научный сотрудник лаборатории органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов.  
E-mail: pevnevaksenia52@gmail.com,  
ORCID: 0009-0000-9014-2325

##### **Ивкин Артем Александрович**

зав. лабораторией органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов.  
E-mail: aai-teta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3899-1642,  
SPIN: 7708-9960

##### **Григорьев Евгений Валерьевич**

д-р мед. наук, профессор РАН, зам. директора по научной и лечебной работе.  
E-mail: grigoriev@hotmail.com,  
ORCID: 0000-0001-8370-3083, SPIN: 2316-2287

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,  
6, Boulevard named after Academician L. S. Barbarash,  
Kemerovo, 650002, Russia.

##### **Peveva Ksenia P.**

Junior Research Fellow at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects of the Department of Heart and Vascular Surgery.  
E-mail: pevnevaksenia52@gmail.com

##### **Ivkin Artem A.**

Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects of the Department of Heart and Vascular Surgery.  
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru, ORCID: 0000-0002-3899-1642,  
SPIN: 7708-9960

##### **Grigoriev Evgeniy V.**

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work.  
E-mail: grigoriev@hotmail.com,  
ORCID: 0000-0001-8370-3083, SPIN: 2316-2287