ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.831:616.13-007.64]-005.1-098-085/.089
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-470-479

Поступила в редакцию 16.07.2020
Received16.07.2020

Н. И. НЕЧИПУРЕНКО, Р. Р. СИДОРОВИЧ, И. Д. ПАШКОВСКАЯ, А. И. АХРЕМЧУК, Т. А. ПРОКОПЕНКО

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМИ ВНУТРИЧЕРЕПНЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ

Аннотация. В статье оценены тяжесть клинического состояния и ряд биохимических показателей 51 пациента с аневризматическим внутричерепным кровоизлиянием (ВЧК) на момент госпитализации и после проведения нейрохирургического лечения, включавшего наряду со стандартной терапией использование сульфата магния. Так, на момент госпитализации у 75 % пациентов контрольной группы и у 50 % основной установлен церебральный сосудистый спазм по данным транскраниальной допплерографии, выявлены активация процессов перекисного окисления липидов, снижение активности супероксиддисмутазы, увеличение содержания фактора роста эндотелия сосудов и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) при уменьшении уровня стабильных продуктов обмена монооксида азота. У пациентов основной группы после нейрохирургического лечения и курсового применения сульфата магния отмечалось статистически значимое улучшение клинического состояния по шкале Ханта–Хесса и модифицированной шкале Фишера, а также увеличение баллов по шкале комы Глазго при нормализации показателей про-, антиоксидантного состояния крови. В то же время у пациентов обеих групп сохранялись высокое содержание высокочувствительного СРБ и низкий уровень нитратов/нитритов в крови. Следовательно, использование сульфата магния в дополнение к стандартной терапии способствует улучшению клинического состояния пациентов с ВЧК и повышению антиоксидантного потенциала крови в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: разорвавшиеся артериальные аневризмы, сосудистый спазм, сульфат магния, перекисное окисление липидов, нитраты/нитриты, высокочувствительный С-реактивный белок

Для цитирования: Коррекция метаболических нарушений у пациентов с аневризматическими внутричерепными кровоизлияниями / Н. И. Нечипуренко [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 470–479. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-470-479

Natalia I. Nechipurenko, Ryszard R. Sidorovich, Irina D. Pashkouskaya, Anton I. Ahremchuk, Tatiana A. Prokopenko

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ANEURYSMAL INTRACRANIAL HEMORRHAGES

Abstract. The article presents data assessment of the severity of the clinical condition and a number of biochemical parameters in 51 patients with aneurysmal intracranial hemorrhage on the 10th day, on average, after the rupture of the arterial aneurysm and after treatment with the additional use of magnesium sulfate to standard therapy in the postoperative period. It is shown, that at the time of hospitalization, 75 % of patients in the control group and 50 % of patients in the main group had cerebral vascular spasm according to transcranial dopplerography; activation of lipid peroxidation processes, a decrease in superoxide dismutase activity, an increase in the content of vascular endothelial growth factor and highly sensitive C-reactive protein (CRP) with a decrease in the level of stable nitrogen monoxide exchange products were detected. A statistically significant improvement in the clinical condition of patients on the Hunt-Hess scale, the modified Fisher scale, and an increase in the score on the Glasgow coma scale with normalization of pro- and antioxidant status of the blood were revealed in the main group after neurosurgical treatment and course use of magnesium sulfate. At the same time, high levels of highly sensitive CRP and low levels of nitrates/nitrites in the patients blood of both groups are maintained. Consequently, the additional use of magnesium sulfate improves the clinical condition of patients with intracranial hemorrhage and increases the antioxidant potential of the blood in the postoperative period.

Keywords: ruptured arterial aneurysms, vascular spasm, magnesium sulfate, lipid peroxidation, nitrates/nitrites, highly sensitive C-reactive protein

For citation: Nechipurenko N. I., Sidorovich R. R., Pashkouskaya I. D., Ahremchuk A. I., Prokopenko T. A. Correction of metabolic disorders in patients with aneurysmal intracranial hemorrhages. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 470–479 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-470-479

Введение. Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) в настоящее время считается одним из самых серьезных заболеваний центральной нервной системы. К этой тяжелой патологии мозга часто приводят болезни артерий и вен различного калибра, сосудистые аневризмы и мальформации, амилоидная ангиопатия у лиц пожилого возраста и разнообразные нарушения системы гемостаза [1]. Возникновение внутримозгового и субарахноидального кровоизлияния (САК) вследствие разрыва артериальной аневризмы (АА) сопряжено с резкой активацией системы гемостаза, физиологический смысл которой состоит в остановке кровотечения [2]. Повреждение гематоэнцефалического барьера с формированием отека вокруг гематомы вызвано прорывом во внесосудистое пространство тромбина, гемоглобина, ионов железа из разорвавшегося сосуда и развитием воспалительного ответа на данные компоненты крови [3].

Сосудистый спазм (СС) и следующий за ним отсроченный ишемический неврологический дефицит являются основными причинами неблагоприятных последствий у пациентов с разрывами АА. В патогенетических механизмах сокращения церебральных артерий установлено участие таких факторов, как Ca^{2+}-зависимое сокращение гладкомышечных клеток церебральных артерий, обусловленное значительным повышением внутричерепного давления, воздействием биологически активных веществ на трансмембранные каналы, активацией реакций воспаления и перекисного окисления липидов [2]. Так, в экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано, что объем крови с продуктами распада эритроцитов и гемоглобина, излившейся при САК, играет существенную роль в риске развития спазма церебральных сосудов [4, 5]. Оксигемоглобин является вазоактивным веществом, и снижение его концентрации при возрастании уровня дезоксигемоглобина в спинномозговой жидкости (СМЖ) при САК коррелирует с развитием вазоспазма [6]. Свободные радикалы, образующиеся вследствие воздействия крови из разорвавшейся аневризмы и продуктов распада гемоглобина, действуют как вазоконстриктор и играют значимую роль в опосредовании многих звеньев развития СС [7]. Так, показано, что концентрация в плазме гидропероксидов сложных эфиров холестерина, образующихся в процессе перекисного окисления липидов, была повышена и достигала пика через 5 сут после развития САК. Кроме того, возросшие их уровни были связаны с повышенной смертностью и риском развития вазоспазма и коррелировали со шкалой исходов Глазго [8].

Эндотелиальный релаксирующий фактор, такой как оксид азота (NO), играет центральную роль в обеспечении вазодилатации при спазме сосудов [9]. Поскольку NO – это диффундирующий свободнорадикальный газ с периодом полураспада в секундах и на сегодняшний день не существует эффективного метода для точного его обнаружения и измерения *in vivo*, многие исследователи сосредоточились на поиске его метаболитов. В работе [10] было показано повышение уровня NOx в СМЖ в первые 24 ч после САК, который постепенно уменьшался, а также были выявлены корреляционные связи между общей концентрацией нитритов/нитратов и уровнем оксигемоглобина в СМЖ. При разрыве АА с развитием САК, СС и формированием очагов ишемии в условиях ацидоза происходит образование из монооксида азота повышенного количества активных форм кислорода, в частности пероксинитрита, который повреждает клеточные мембраны, ДНК и блокирует тканевое митохондриальное дыхание [11]. Наряду с этим при развитии СС снижается концентрация NO в нейронах и гладкомышечных клетках церебральных артерий, что связано с падением внутриклеточной концентрации АТФ и L-карнитина [2].

Ключевым регулятором ангиогенеза для эндотелиоцитов является фактор роста эндотелия сосудов (*англ.* Vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A), который индуцируется в макрофагах, Т-клетках, астроцитах, гладкомышечных клетках, кардиомиоцитах, эндотелии, кератиноцитах. Он блокирует апоптоз эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, индуцирует протеиназы, усиливает проницаемость сосудов. Ингибирование активности VEGF-A запускает апоптоз эндотелиоцитов, что снижает образование новых сосудистых коллатералей, усугубляя церебральную ишемию [12, 13]. В то же время известно, что гипоксия является одной из основных причин активации VEGF-A. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение роли VEGF-A в формировании АА, а также его участия в развитии церебрального СС при аневризматическом ВЧК.

Все большее количество научных данных свидетельствует о ключевой роли воспаления в патогенезе вторичных нарушений головного мозга при САК. Продемонстрировано, что лейкоцитоз

лической скорости кровотока (Vps) в М1 сегменте средней мозговой артерии (СМА) до 130–160 см/с и ИЛ менее 3. Увеличение Vps от 160 до 240 см/с, а ИЛ от 3 до 6 считали умеренным СС, более 240 см/с и ИЛ свыше 6 – выраженным.

Биохимические исследования включали определение концентрации продуктов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П) в сыворотке, по методике, модифицированной В. А. Костюком [23]. Активность супероксиддисмутазы в цельной крови определяли по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина [24], концентрацию стабильных продуктов обмена монооксида азота (нитратов/нитритов) – с помощью реактива Грисса, концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) – на биохимическом анализаторе AU 400 фирмы Olympus (Япония–США) с использованием реагентов производства Olympus, концентрацию фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови – методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA тест-наборами Fine Test производства Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (Китай) на иммуноферментном анализаторе BioTek.

При статистической обработке полученных данных применяли программу Statistica 10.0. При нормальном распределении данных вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение (M ± SD), при распределении, отличном от нормального, – медиану (Me) и интервал между 25-й и 75-й процентилями. Сравнения проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых и независимых групп, критерия Манна–Уитни либо критерия Вилкоксона. Сравнение двух независимых групп по одному качественному признаку выполняли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимыми являлись результаты при $p < 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. В основной группе у большинства (15 (55 %)) пациентов тяжесть состояния по шкале Ханта–Хесса при поступлении в стационар была II степени, у 8 (30 %) – III степени. По данным СКТ-АГ определена вероятность развития вазоспазма по модифицированной шкале Фишера у 22 пациентов основной группы на момент разрыва АА (данные анамнеза): у 8 (36 %) человек – II степени, у 8 (36 %) – III, у 3 (14 %) – IV степени. До операции (на 10-е (6–12-е) сутки после разрыва АА) вероятность развития СС в группе уменьшилась: у 7 (44 %) человек – I степени, у 4 (25 %) – II, у 3 (19 %) – III, у 2 (12 %) пациентов – IV степени.

В контрольной группе пациентов при поступлении в стационар тяжесть состояния II степени по шкале Ханта–Хесса определялась у большинства (16 (67 %)) обследуемых. По данным СКТ-АГ установлена вероятность развития вазоспазма по модифицированной шкале Фишера – у 17 пациентов контрольной группы на момент разрыва АА (данные анамнеза), у 10 (59 %) пациентов – III степени, у 2 (12 %) – IV степени. До операции (на 10-е (7–13-е) сутки после разрыва АА) установлена вероятность развития СС по данной шкале: у 8 (47 %) человек – I степени, у 3 (18 %) – II, у 5 (29 %) – III, у 1 (6 %) пациента – IV степени.

При анализе результатов по шкалам тяжесть клинического состояния пациентов в сравниваемых группах до начала лечения в основной и контрольной группах не различалась ($p > 0{,}05$): средний балл по шкале Ханта–Хесса в основной группе составил 2,1 ± 0,66, в контрольной группе – 2,3 ± 0,79; средний балл по ШКГ – 14,4 ± 0,67 и 14,5 ± 0,76 соответственно. Массивность кровоизлияния по модифицированной шкале Фишера, оценивающей вероятность развития симптоматического СС, в основной группе в среднем составила 1,92 ± 1,0 балла, в контрольной группе – 2,07 ± 1,1 балла (в среднем II степень – риск вазоспазма 15–33 %) (табл. 1).

Таблица 1. **Балльная оценка состояния пациентов обеих групп по различным шкалам**

Table 1. **Score assessment of the both groups patients on various scales**

Клиническая шкала	Основная группа		*p*	Контрольная группа		*p*
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Ханта–Хесса	2,1 ± 0,66	1,33 ± 0,6	0,001	2,3 ± 0,79	1,9 ± 1,1	0,29
Ком Глазго	14,4 ± 0,67	14,8 ± 0,42	0,001	14,5 ± 0,76	14,5 ± 0,99	0,83
Фишера (модифицированная)	1,92 ± 1,0	1,46 ± 0,8	0,027	2,07 ± 1,1	1,79 ± 1,1	0,104

Примечание. Для зависимых групп использован *t*-критерий Стьюдента, *p* – статистическая значимость различий между данными до и после лечения.

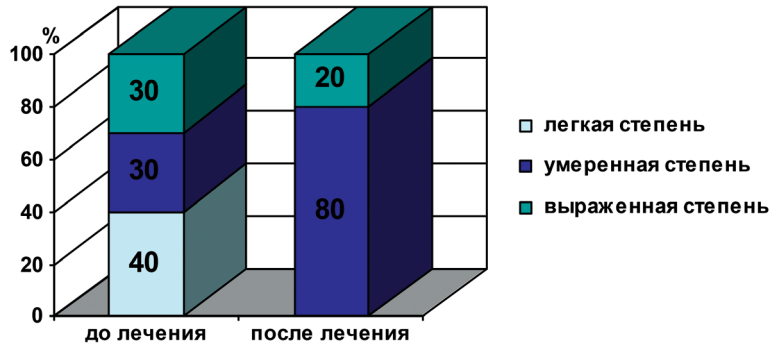


Рис. 1. Церебральный СС у пациентов основной группы до и после лечения по данным УЗДС

Fig. 1. Cerebral SS in the main group patients before and after treatment according to UZDS

У пациентов основной группы, оперированных на 10-е (6–12-е) сутки после разрыва АА, на момент выписки из стационара установлено статистически значимое улучшение клинического состояния по изученным шкалам. Показано снижение баллов по шкале Ханта–Хесса и модифицированной шкале Фишера после проведенного сочетанного лечения относительно данных до лечения. Также достоверно увеличились баллы по ШКГ после проведенного лечения (табл. 1).

У пациентов контрольной группы, оперированных на 10-е (7–13-е) сутки после разрыва АА и развития ВЧК, не установлено достоверной разницы баллов по вышеуказанным шкалам после проведенного стандартного лечения (табл. 1).

По данным УЗДС, в основной группе на 10-е (6–12-е) сутки после разрыва АА у 10 (50 %) из 20 обследованных выявлен СС как на стороне разрыва АА, так и на контрлатеральной стороне. Из них у 4 (40 %) пациентов СС был легкой степени, у 3 (30 %) – умеренной, у 3 (30 %) – выраженной. При выписке из стационара после проведенного комплексного лечения также у 10 (50 %) у пациентов основной группы сохранялись повышенными значения Vps по СМА и ИЛ на стороне разрыва АА и контрлатеральной стороне относительно аналогичных показателей у здоровых лиц: у 8 (80 %) из них выявлена умеренная степень СС ($\chi^2 = 3{,}23$, $p = 0{,}072$) по сравнению с данными до нейрохирургического лечения, у 2 (20 %) – выраженный вазоспазм (рис. 1).

По данным УЗДС, выполненной у 12 пациентов контрольной группы на 10-е (7–13-е) сутки после разрыва АА, церебральный СС на момент госпитализации на стороне разрыва АА, либо на контрлатеральной стороне, либо с обеих сторон выявлен у 9 (75 %) пациентов: у 2 (22 %) – легкой степени, у 5 (56 %) – умеренной, у 2 (22 %) – выраженной. На момент выписки из стационара у пациентов контрольной группы выявлена нормализация ИЛ на контрлатеральной стороне при сохранении повышенных значений Vps по СМА на заинтересованной и контрлатеральной сторонах и повышенных значений ИЛ на стороне разрыва АА по сравнению с таковыми у здоровых лиц. При выписке из стационара УЗДС признаки СС определены у 8 (67 %) пациентов: у 1 (12,5 %) – легкой степени, у 6 (75 %) – умеренной ($\chi^2 = 0$, $p = 1{,}0$), у 1 (12,5 %) – выраженной (рис. 2).

Следовательно, по данным УЗДС, в основной группе до лечения СС диагностирован у 50 % пациентов, после проведенного лечения с дополнительным применением сульфата магния СС – у такого же количества (50 %) пациентов. В контрольной группе СС до лечения выявлен у 75 % пациентов, после проведенного стандартного лечения – у 67 % пациентов.

Результаты биохимического исследования пациентов с ВЧК основной и контрольной групп до нейрохирургического лечения свидетельствуют о том, что в среднем на 10-е сутки после разрыва АА у этих пациентов, в отличие от здоровых лиц, развивается дисбаланс про-, антиоксидантной систем с возрастанием концентрации ТБК-П ($p = 0{,}003$ и $p = 0{,}018$) на фоне снижения активности СОД в крови ($p = 0{,}05$ и $p = 0{,}004$) (табл. 2). Нарастающая воспалительная реакция вследствие выраженного геморрагического повреждения головного мозга у пациентов характеризовалась увеличением концентрации вчСРБ, который в обеих группах оказался достоверно выше ($p = 0{,}0004$ и $p = 0{,}009$), чем у здоровых лиц. В то же время в контрольной группе установлено достоверное ($p = 0{,}009$) снижение концентрации стабильных продуктов монооксида азота (до 18,6 (15,8–23,8) мкмоль/л против 25 (19,5–26) мкмоль/л у здоровых лиц), что, вероятно, свиде-

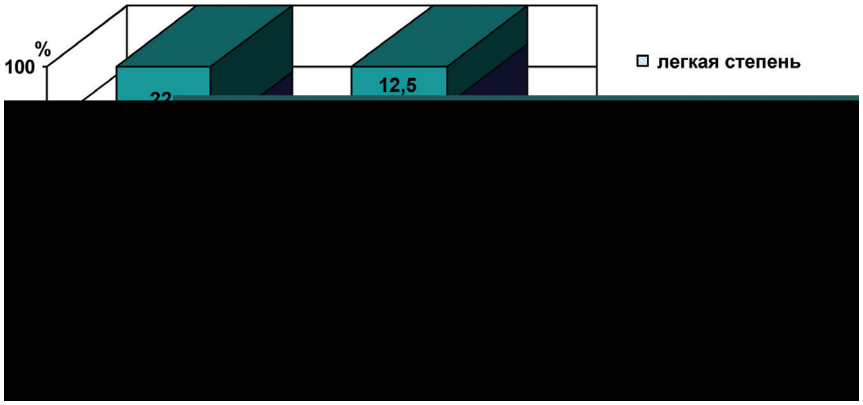


Рис. 2. Церебральный СС у пациентов контрольной группы до и после лечения по данным УЗДС

Fig. 2. Cerebral SS in the control group patients before and after treatment according to UZDS

Таблица 2. **Биохимические показатели крови у пациентов обеих групп до и после лечения в сравнении с данными здоровых лиц, Me (квартили)**

Table 2. **Biochemical parameters in the blood of patients of both groups before and after treatment in comparison with data from healthy individuals, Me (quartiles)**

Показатель	Здоровые лица	Основная группа (n = 23)		Контрольная группа (n = 17)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ТБК-П, мкмоль/л	1,7 (1,5–2,1) (n = 22)	2,3 (1,9–3,0) p = 0,003	1,9 (1,5–3,5)	2,4 (1,8–2,8) p = 0,018	2,5 (2,2–3,2) p = 0,001
СОД, Е/мл	105,3 (88,1–123) (n = 22)	89,9 (63–107,5) p = 0,05	89,8 (72,3–126,5)	73,5 (61,7–87,8) p = 0,004	95,3 (76–106,3)
Нитраты и нитриты, мкмоль/л	25,0 (19,5–26,0) (n = 22)	20,2 (17,8–28,2)	16,1 (14,2–24,3) p = 0,006	18,6 (15,8–23,8) p = 0,009	19,5 (14–24) p = 0,029
вчСРБ, мг/л	1,1 (0,5–2,1) (n = 22)	13,5 (2,0–17,7) p = 0,0004	6,9 (4,4–22,6) p = 0,00009	6,1 (1,8–27,4) p = 0,009	14,7 (6,2–24,5) p = 0,001
VEGF-A, пг/мл	53,7 (37,3–66,3) (n = 14)	85,7 (31,3–585,4)	54,9 (27,1–125,6)	87,5 (31,3–113)	62,2 (28,2–271,8)

Примечание. p – сравнение с данными здоровых лиц по U-критерию Манна–Уитни.

тельствует о недостаточности синтеза эндотелиального NO, опосредующего расслабление сосудистой стенки и способствующего развитию СС у 75 % пациентов этой группы.

В литературе имеются сведения об экспериментальных и ранних клинических исследованиях, которые согласуются с вовлечением NO в развитие отсроченного церебрального вазоспазма после САК. Так, известно, что аневризматическое САК нарушает регуляцию мозгового кровотока. Оксигемоглобин, постепенно высвобождаясь из сгустков крови, окружающих проводящие артерии, поглощает NO и разрушает nNOS-содержащие нейроны. Это приводит к снижению уровня NO, вызывая вазоконстрикцию артерий, которая инициирует СС. Сужение артерий увеличивает напряжение сдвига и стимулирует eNOS, что в нормальных условиях привело бы к увеличению выработки NO и расширению артерий. Однако этого не происходит из-за транзиторной дисфункции eNOS, вызванной повышенным уровнем эндогенного ингибитора NOS – асимметричного диметиларгинина (АДМА). Повышенный уровень АДМА является результатом снижения элиминации вследствие ингибирования АДМА-гидролизующего фермента метаболитами гемоглобина и билирубин-окисленными фрагментами в артериях при спазме. Дисфункция eNOS поддерживает вазоспазм до тех пор, пока уровень АДМА не снизится и не восстановится активность эндотелиальных клеток, генерирующих NO [25].

Результаты исследования VEGF-A в сыворотке крови показали, что у пациентов до начала нейрохирургического лечения (на 10-е сутки после разрыва АА) в обеих группах уровень VEGF-A имел тенденцию к увеличению до 85,7 (31,3–585,4) и 87,5 (31,3–113) пг/мл соответственно относи-

l_evgZdh\hmha^hjh\uebop ± i]feqlhh[mkeh\eg_Zgjhy`_gghknlZvdlhjZ
Zg]bh]_bpihaZur_gbhfjZah\Zgghb\ukohkm^bkdlhueeZl_jZkeh]eZkegbhl_jZ-lmj
guf^ZggugfZjZklZ9gb*)\djh\bh`ghkqblZkve_^kl\bZ_dflb\ZpwbgbhZ^l_ebZevguo
ijh]_gblhjgdueo_lh9d(*)\aZbfh^_ckklyhmfybq_j_kai_pbnbq_lkbdjhbabgdbgZagu_
j_p_ilhjkulbfmebjhm[jZah\Zgghb\ukohkm^mh_ebqbkZbkm^bkljhmgkbpZ_fhklv
bZdlb\bjmZ_alh^beZliZmplb_xfmkbe_kghbgyl_\a_s_kl\uau\ZxsjbZokkeZ[e]egZb^_
dhfur_qgdue_lkdlkm^bkkllu_ghld_j\mkq_j_1?v> k@jhklZpbde>bg@Z
GZ _kmldbkej_Zaju\Z miZpb_glbyle_fbuklh_jghuljbpZl_evdghuj_
eypbhgdkuy_afb_`^m9SVihKF:b9(*):U ± p bf_`^mEb9(*):
(U ± p qlhk\b^_l_evkhlehmg_lcgalZdbkbfhkglbb`_gkbdyhjhklgpuZo-Zd
l_jbklbdgdh\hlhidhZp_j_[jZevZgjulf_jbyhflZdlb\ZpmlZbdlhjjlZkl\Zg^hl_kehbkym^h\
GZfhf_g\uibkdbbaklZpbhgmZjZZpb_ghh[_b]ojmiimklZgh\[ehegZ_ukhdZhy-g
p_gljZp\bqyKJp bp q_fma^hjh\uebopihkeijh_^_ggdhh]hie_d-kgh
]he_q_gibqylZaZli_kebbZglbhdkb^Zkgbkgh_dfjh\bmiZpb_ghhk\gh\gjhmciiugh-j
fZebah\Ze<bdkhvgljhevbgjhmciigZfhf_g\uibkdbbaklZpbhg\ZujyZ\e_gihh\ur_gb_
Zdlb\ghlKHb>ijbkhojZg_\gubkbhdbdbogp_gljZLpbDbl<hkgh\gjhmciidhgp_gljZ
pbyklZ[bevgjuho^mdlhh[\f_gfZhghhdkZbaZbiZkee_q_gkbhyklZ\beZ ±
fdfhevpe \dhgljhe]vjgmhic±_ ± fdfhepe qlh_jhylgh
k\b^_l_evkhh\gm_^hklZlhqkgbhgkl_bvaZ^hl_ebZe1v2ghhi]hhkj_^mxsjZ_kkeZ[e_gb_
khkm^bkdlhcgdbbh[mkeh\ebihZ^l_j`ZgKbK_miZpb_gl\hihke_hi_jZpbh_gjgbhhf^_
<hafh`gchlhihkeg_cjhobjmj]bqe_kqh_hgbbyadbmjh\g1b2fh]mkihkh[kl\h\Zlv
g_lhevqlhmjfZebaZhpdbbkebl_evgh \hkklZgihhbl_kekvhfqbulbohg^jbhyibbf-b
abjmhjyZgkihyvle_dljhbgmhkdhjbyZg_Yhu_oZgbg_hbh[jZah\Zkgbmx_jhdkb^ Zgbhgz
qlh[uehihdZaZjgZh[hl>_ @
1Q¢dr"ujd¢qj. LZdbhf[jZahZfgZefb_aZ[hebq_gkZdjbmor_gmbZpb_gkk<\QDgZ _kmldb
ihkej_Zaju\Z ijh^_fhgkljbjhZZaebhbmgboojh Zglbhdkb^Zg^bgkh[]Zhe Z\guk Z
jZ`_ggujdbagZdkb\kl_fghh]hkiZe_g\bby^ih\ur_ggm]jhh\gygKJb,gbadkhh^-_j
`Zgbk_lZ[bevgjuho^mdlhh[\f_gfZhghhdkZbaZ[\Zdjh\bhkjZ\g_gkdlZdh\umfa^-h
jh\ue bpqlho ZjZdl_jbhakmh[l_ggh]kZab\blksQD wlbkjhdgbZ[ex^_g<bgymljb-_g
gh_^_gjbZ_kl\hjkZmevnfZZ]Zgb^yeydhjj_dpgb_b\jheh]bq_gkZdjbmor_gmbZpb_glh\
ijb\h^bgl_hevodhdebgbq_kmdkefmmqr_ggbhbxdghjfZebaZ[bdbZaZ[ijeh_oZg+b
hdkb^Zgkgbhkd_dfjh\bqlhkihkh[kl\\m^_Zlevg_ckhfbjZg_gbmxgdplbZbdb[dbheeh
]bq_kdfbZdjhfhe_dbZdeeGD[_edbm]e_\he^bib^u<_^_gkbm_evnfZZ]Zgbiyha\h
ey_flbgbfbabjh\bZkve_^kll\yb`y_eudoebgbdh f_lZ[hegbZqj_mkrd_bgbb[cmkeh-\e_g
gujZa\blb<QDZg_\jbafZlbq]_kgdh_ajbZ
s¢tsdzWudqf¢lsqfdzlsjt«jmtse. :\lhjuaZy\eyhx[hlkmlkldbhbgnebbdgZ_j_kh\

u¢tfqfmtsf¢qfmtfstdz¢rtse0dzd¢r=:qfmjstsuqdqf¢tse

,QWUDFKHDJHHERUDSDUKDGDEHUHKDQJULHQVJXUDRWVKLMRSQXODWLVWLQXLVWLFV @
%UDLQ ±9RO 1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ EUDLQ DZV
Djuehk<lZlh]_gk_hakm^bkkhZ_afbZbr_fbhheh\ghfhha]Zjbg_ljZ\fZlbq_kkmdhZfjZ-oghb
^Zevgdhjfh\hbaebykgebb^klZa_juhpZ_j_[jZevZgu_o\jba<fDjuehi\ :DZebgdkbkgl_ljbdh\
G_\jhehmjig± ±L ‹ ±K ±
9DVFXGLDYUXDSQWEGRRQGEEDUDGLQHUXQEWQRWQDFKHUPREUUDBKDJ.HHHSHDWO)@DXLGV
%DU&L1H6HUV ±9RO 1 ±$UWKWWSV GRL RUJ
'HDVHOGERMPRDYQHQSHULPHDQWDSDV=PKDQHDWO SGFW1EXUG6XKS.SUO ±9RO ±
3 ± KWWSV GRL RUJ &
)LVK&HO 5HODMWEHRQHYEDVDPOSWSRXEDUDKHKQRUUGLDJXHDEWEJRHPGSXWWURLP]RHJGUDSKLF
VFDQ&LQ)JLVK-HBULVW-0H'DYL1HXRVX±UJH±9RO1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ

0LVKLJbZbDJQDPHLQKJDQLQGVHPLVHYEDJDPOSDOLPVKL]DZDKHWUHQGGVUGLRYHDGVF
±9RO 1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ M WFP
0DFGRQ5DC&GHUHYEDJDPOSDSQGRUHDGLF5DODZDFGRQ%DOGLU)UHGE%EROGE± ±
9RO 1 ±3 ± KWWSV GRL RUJ

8. Increased levels of plasma cholesteryl ester hydroperoxides in patients with subarachnoid hemorrhage / M. C. Polidon [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1997. – Vol. 23, N 5. – P. 762–767. https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00053-1

9. Kolias, A. G. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage putative mechanisms and novel approaches / A. G. Kolias, J. Sen, A. Belli // J. Neurosci. Res. – 2009. – Vol. 87, N 1. – P. 1–11. https://doi.org/10.1002/jnr.21823

10. Cerebrospinal fluid nitrite/nitrate correlated with oxyhemoglobin and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage / K. Rejdak [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2004. – Vol. 219, N 1–2. – P. 71–76. https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.12.011

11. Phosphodiesterase 5 inhibition attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage / B. H. Han [et al.] // Neurosurgery. – 2012. – Vol. 70, N 1. – P. 178–187. https://doi.org/10.1227/neu.0b013e31822ec2b0

12. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms / J. Frösen [et al.] // Acta Neuropathol. – 2012. – Vol. 123, N 6. – P. 773–786. https://doi.org/10.1007/s00401-011-0939-3

13. Фатеева, В. В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга / В. В. Фатеева, О. В. Воробьева // Журн. неврол. и психиатр. – 2017. – № 4. – С. 107–111.

14. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation / Y. Zhou [et al.] // Prog. Neurobiol. – 2014. – Vol. 115. – P. 25–44. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.003

15. The blood leukocyte count and its prognostic significance in subarachnoid hemorrhage / F. Maiuri [et al.] // J. Neurosurg. Sci. – 1987. – Vol. 31, N 2. – P. 45–48.

16. Cisternal CSF levels of cytokines after subarachnoid hemorrhage / P. Gaetani [et al.] // Neurol. Res. – 1998. – Vol. 20, N 4. – P. 337–342. https://doi.org/10.1080/01616412.1998.11740528

17. Compartmentalisation of the inflammatory response following aneurysmal subarachnoid haemorrhage / Y. Z. Al-Tamimi [et al.] // Cytokine. – 2019. – Vol. 123. – P. 154778. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154778

18. Role magnesium in the reduction of ischemic depolarization and lesion volum after experimental subarachnoid hemorrhage / W. M. van Den Berg [et al.] // J. Neurosurg. – 2002. – Vol. 97, N 2. – P. 416–422. https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.2.0416

19. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the AHA/ASA Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vasrular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdiscriplinary Working Groups / H. P. Adams [et al.] // American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as on educational tool for neurologists. – 2007. – Vol. 115, N 20. – P. 478–534. https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.181486

20. Feng, D. F. Effects of magnesium sulfate on traumatic brain edema in rats / D. F. Feng, Z. A. Zhu, Y. C. Lu // Chin. J. Traumatol. – 2004. – Vol. 7, N 3. – P. 148–152.

21. Magnesium sulfate in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, dose-adapted trial / C. Muroi [et al.] // Surg. Neurol. – 2008. – Vol. 69, N 1. – P. 33–39. https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.07.015

22. Magnesium sulfate: role as possible attenuating factor in vasospasm morbidity / D. M.-S. Prevedello [et al.] // Surg. Neurol. – 2006. – Vol. 65. – P. S14–S20. https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.11.035

23. Костюк, В. А. Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиобарбитуровой кислоты в анаэробных условиях / В. А. Костюк, А. И. Потапович // Вопр. мед. химии. – 1987. – Т. 33, № 3. – С. 115–118.

24. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.

25. Pluta, R. M. Analysis of nitric oxide (NO) in cerebral vasospasm after aneursymal bleeding / R. M. Pluta, E. H. Oldfield // Rev. Recent Clin. Trials. – 2007. – Vol. 2, N 1. – P. 59–67. https://doi.org/10.2174/157488707779318062

26. Coleman, H. A. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease / H. A. Coleman, T. Mare, H. C. Parkington // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2004. – Vol. 31, N 9. – P. 641–649. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2004.04053.x

27. Мазуров, В. И. Эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме / В. И. Мазуров, В. А. Якушева // Эфферент. терапия. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 19–24.

28. Moncada, S. Nitric oxide and oxygen: actions and interactions in health and disease / P. S. Moncada // Redox Biol. – 2015. – Vol. 5. – P. 421. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.09.034

References

1. Béjot Y., Cordonnier C., Durier J., Aboa-Eboulé C., Rouaud O., Giroud M. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain*, 2013, vol. 136, no. 2, pp. 658–664. https://doi.org/10.1093/brain/aws349

2. Krylov V. V., Kalinkin A. A., Petrikov S. S. The pathogenesis of cerebral angiospasm and brain ischemia in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysm rupture. *Nevrologicheskii zhurnal* [Neurological journal], 2014, vol. 19, no. 5, pp. 4–12 (in Russian).

3. Keep R. F., Zhou N., Xiang J., Andjelkovic A. V., Hua Y., Xi G. Vascular disruption and blood-brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage. *Fluids Barriers CNS*, 2014, vol. 11, no. 1, art. 18. https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-18

4. Zhang Z.-D., Yamini B., Komuro T., Ono S., Johns L., Marton L. S., Weir B., Macdonald R. L. Delayed clot removal and experimental vasospasm. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 2001, vol. 77, pp. 33–35. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6232-3_8_

5. Fisher C. M., Kistler J. P., Davis J. M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 1980, vol. 6, no. 1, pp. 1–9. https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001

6. Mishizawa S., Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovascular Medicine*, 2005, vol. 15, no. 1, pp. 24–34. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2004.12.002

7. Macdonald R. L., Weir B. K. Cerebral vasospasm and free radicals. *Free Radical Biology and Medicine*, 1994, vol. 16, no. 5, pp. 633–643. https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90064-7

8. Polidon M. C., Frei B., Rordorf G., Ogilvy C. S., Beal M. F. Increased levels of plasma cholesteryl ester hydroperoxides in patients with subarachnoid hemorrhage. *Free Radical Biology and Medicine*, 1997, vol. 23, no. 5, pp. 762–767. https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00053-1

9. Kolias A. G., Sen J., Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage putative mechanisms and novel approaches. *Journal of Neuroscience Research*, 2009, vol. 87, no. 1, pp. 1–11. https://doi.org/10.1002/jnr.21823

10. Rejdak K., Petzold A., Sharpe M. A., Kay A. D., Kerr M., Keir G., Thompson E. J., Giovannoni G. Cerebrospinal fluid nitrite/nitrate correlated with oxyhemoglobin and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*, 2004, vol. 219, no. 1–2, pp. 71–76. https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.12.011

11. Han B. H., Vellimana A. K., Zhou M. L., Milner E., Zipfel G. J. Phosphodiesterase 5 inhibition attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2012, vol. 70, no. 1, pp. 178–187. https://doi.org/10.1227/neu.0b013e31822ec2b0

12. Frösen J., Tulamo R., Paetau A., Laaksamo E., Korja M., Laakso A., Niemelä M., Hernesniemi J. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathology*, 2012, vol. 123, no. 6, pp. 773–786. https://doi.org/10.1007/s00401-011-0939-3

13. Fateeva V. V., Vorob'eva O. V. Markers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova* [Journal of Neuropathology and Psychiatry named after S. S. Korsakov], 2017, no. 4, pp. 107–111 (in Russian).

14. Zhou Y., Wang Y., Wang J., Stetler R. A., Yang Q. W. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Progress in Neurobiology*, 2014, vol. 115, pp. 25–44. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.003

15. Maiuri F., Gallicchio B., Donati P., Carandente M. The blood leukocyte count and its prognostic significance in subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery Science*, 1987, vol. 31, no. 2, pp. 45–48.

16. Gaetani P., Tartara F., Pignatti P., Tancioni F., Rodriguez R., Benedetti F. D. Cisternal CSF levels of cytokines after subarachnoid hemorrhage. *Neurological Research*, 1998, vol. 20, no. 4, pp. 337–342. https://doi.org/10.1080/01616412.1998.11740528

17. Al-Tamimi Y. Z., Bhargava D. , Orsi N. M., Teraifi A., Cummings M., Ekbote U. V., Quinn A. C., Homer-Vanniasinkam S., Ross S. Compartmentalisation of the inflammatory response following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cytokine*, 2019, vol. 123, p. 154778. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154778

18. van den Bergh W. M., Zuur J. K., Kamerling N. A., van Asseldonk J. T. H., Rinkel G. J. E., Tulleken C. A. F., Nicolay K. Role magnesium in the reduction of ischemic depolarization and lesion volum after experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 2002, vol. 97, pp. 416–422. https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.2.0416

19. Adams H. P. (Jr.), del Zoppo G., Alberts M. J., Bhatt D. L., Brass L., Furlan A. [et al.]. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the AHA/ASA Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vasrular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdiscriplinary Working Groups. *American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as on educational tool for neurologists*, 2007, vol. 115, no. 20, pp. 478–534. https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.181486

20. Feng D.-F., Zhu Z.-A., Lu Y.-C. Effects of magnesium sulfate on traumatic brain edema in rats. *Chinese Journal of Traumatology*, 2004, vol. 7, no. 3, pp. 148–152.

21. Muroi C., Terzic A., Fortunati M., Yonekawa Y., Keller E. Magnesium sulfate in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, dose-adapted trial. *Surgical Neurology*, 2008, vol. 69, no. 1, pp. 33–39. https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.07.015

22. Prevedello D. M.-S., Cordeiro J. G., de Morais A. L., Saucedo N. S. Jr., Chen I. B., Araújo J. C. Magnesium sulfate: role as possible attenuating factor in vasospasm morbidity. *Surgical Neurology*, 2006, vol. 65, pp. S14–S20. https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.11.035

23. Kostyuk V. A., Potapovich A. I. Determination of lipid peroxidation products using thiobarbituric acid in anaerobic conditions. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of medical chemistry], 1987, vol. 33, no. 3, pp. 115–118 (in Russian).

24. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Kovaleva Zh. V. A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the reaction of oxidation of quercetin. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of medical chemistry], 1990, vol. 36, no. 2, pp. 88–91 (in Russian).

25. Pluta R. M., Oldfield E. H. Analysis of nitric oxide (NO) in cerebral vasospasm after aneursymal bleeding. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2007, vol. 2, no. 1, pp. 59–67. https://doi.org/10.2174/157488707779318062

26. Coleman H. A., Mare T., Parkington H. C. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2004, vol. 31, no. 9, pp. 641–649. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2004.04053.x

27. Mazurov V. I., Yakusheva V. A. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Efferentnaya terapiya* [Efferent therapy], 2006, vol. 12, no. 3, pp. 19–24 (in Russian).

28. Moncada S. Nitric oxide and oxygen: actions and interactions in health and disease. *Redox Biology*, 2015, vol. 5, p. 421. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.09.034

Информация об авторах

Нечипуренко Наталия Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: prof_NIN@mail.ru

Сидорович Рышард Ромуальдович – д-р мед. наук, доцент, директор Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ninh@mail.ru

Пашковская Ирина Дмитриевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: irenapass@mail.ru

Ахремчук Антон Игоревич – врач-нейрохирург. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ahremen@mail.ru

Прокопенко Татьяна Анатольевна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Natalia I. Nechipurenko – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: prof_NIN@mail.ru

Ryszard R. Sidorovich – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Director. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ninh@mail.ru

Irina D. Pashkovskaya – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irenapass@mail.ru

Anton I. Ahremchuk – Neurosurgeon. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (F. Skorina Str., 24, 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ahremen@mail.ru

Tatiana A. Prokopenko – Junior Researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus).