

Роль оксида азота в ауторегуляции мозгового кровотока и патогенезе церебрального сосудистого спазма у пациентов с разрывом церебральных аневризм

А.В. Природов^{1,2}, С.В. Журавель^{1,2,3}, Е.Ю. Бахарев¹, И.И. Гончарова¹, П.Д. Зорин^{1,2} ✉, Е.В. Клычникова^{1,2}, Е.В. Тазина¹, А.А. Гринь^{1,2}, С.С. Петриков^{1,3}

Отделение неотложной нейрохирургии

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Российская Федерация, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉ Контактная информация: Зорин Павел Дмитриевич, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии № 1 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: zorinpd@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представленный обзор литературы посвящен роли эндотелиального вазорелаксирующего фактора — оксида азота (NO) в регуляции церебрального мозгового кровотока у пациентов с разрывом внутричерепных аневризм. Описаны современные взгляды на физиологию NO, способы синтеза, участие в ауторегуляции, представлены экспериментальные и клинические данные, посвященные нарушению выработки эндотелиального вазорелаксирующего фактора при субарахноидальном кровоизлиянии.

Ключевые слова:

ангиоспазм, сосудистый спазм, субарахноидальное кровоизлияние, монооксид азота, церебральная аневризма, ингаляции

Ссылка для цитирования

Природов А.В., Журавель С.В., Бахарев Е.Ю., Гончарова И.И., Зорин П.Д., Клычникова Е.В. и др. Роль оксида азота в ауторегуляции мозгового кровотока и патогенезе церебрального сосудистого спазма у пациентов с разрывом церебральных аневризм. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(4):637–649. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-637-649>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта АНО (Соглашение № 1603-32/23с)

АД — артериальное давление
АДМА — асимметричный диметиларгинин
ВЧД — внутричерепное давление
ГМК — гладкомышечные клетки
ДНЖК — динитрозильные железосерные комплексы (DNIC)
МК — мозговой кровоток
САК — субарахноидальное кровоизлияние
СС — сосудистый спазм
ЦА — церебральные аневризмы
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система

ЦПД — церебральное перфузионное давление
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5-го типа
ЭПФ — эндотелинпревращающий фермент
ЭТ-1 — эндотелин-1
eNOS — эндотелиальная синтаза
iNOS — индуцибельная синтаза
GSNO — S-нитрозопротеин
RSNO — S-нитрозотиол
nNOS — нейрональная синтаза
NO — оксид азота

В 1998 г. F. Murad, Louis J. Ignarro и R.F. Furchgott получили Нобелевскую премию за свои открытия в области влияния оксида азота (NO, II) на биологические системы. Оксид азота был идентифицирован как эндотелиальный вазорелаксирующий фактор, который принимает ведущую роль в регуляции тонуса резистивных сосудов.

Оксид азота в эндотелии сосудов вызывает расслабление гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, опосредованное через гуанилатциклазную систему передачи сигнала.

С химической точки зрения оксид азота является крайне реакционным соединением, выступающим как в роли окислителя, так и восстановителя.

Образование в организме оксида азота происходит двумя основными путями — ферментативным и неферментативным. Неферментативный путь осуществляется либо восстановлением нитритов железом в составе гемопротеинов при pH не менее 7, либо при помощи реакции распада нитритов, но в более кислой среде при pH не более 6,8 (например, в очаге воспаления) [1, 2] (рис. 1).

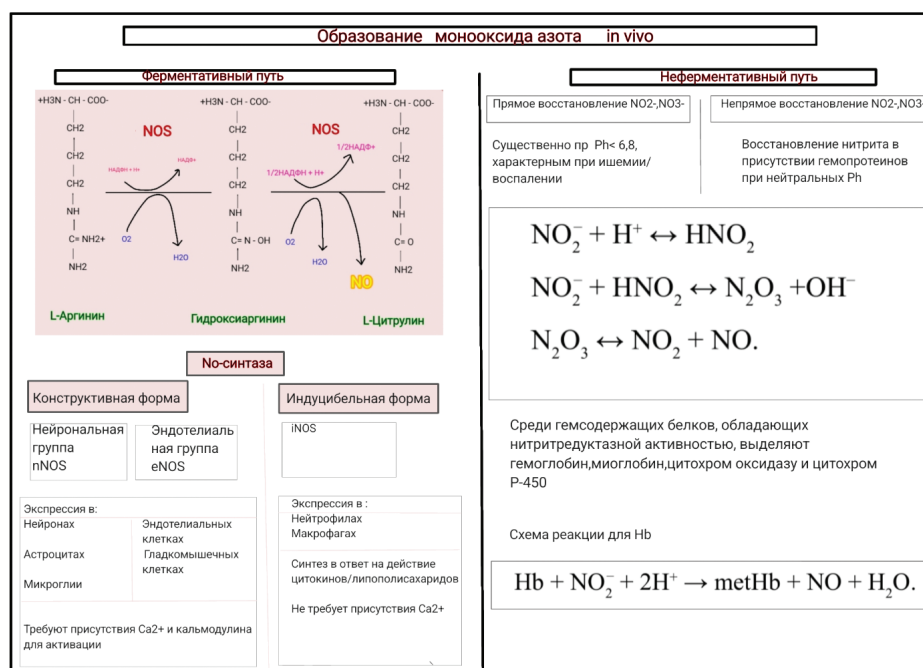


Рис. 1. Ферментативный и неферментативный пути образования оксида азота в организме
Fig. 1. Enzymatic and non-enzymatic pathways for the formation of nitric oxide in the body

В норме синтез эндогенной формы оксида азота как сигнальной молекулы в организме человека происходит ферментативным путем под действием нескольких классов специфических ферментов — NO-синтаз (NOS). Существует три типа NO-синтаз: нейронная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS); nNOS и eNOS относят к конституциональным синтазам, которые постоянно присутствуют в клетках, меняя лишь интенсивность своей активности, в то время как экспрессия индуцибельной NO-синтазы активируется при определенных внешних условиях (табл. 1). [3, 4].

Субстратом для синтеза NO в сосудистой стенке является L-аргинин [5–7] (рис. 2).

В эндотелии артериол выработка оксида азота является одним из ключевых механизмов в поддержании базального сосудистого тонуса [4, 7]. Оксид азота связывается с растворенной в цитоплазме гуанилатциклазой, тем самым увеличивая образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Он активирует внутриклеточные протеинкиназы, что приводит к открытию калиевых каналов, гиперполяризации клетки, закрытию потенциалзависимых кальциевых каналов, уменьшению внутриклеточной концентрации ионизированного кальция (Ca²⁺) и расслаблению гладкомышечных клеток (рис. 3) [8].

Физиологическим антагонистом оксида азота в эндотелии сосудов является эндотелин-1 (ЭТ-1). Данный полипептид синтезируется в эндотелии сосудов в виде проэндотелина под воздействием эндотелинпревращающего фермента (ЭПФ) [4, 9]. Эндотелин-1, связываясь с рецепторами эндотелина типа А, способствует высвобождению кальция из внутриклеточного депо ГМК, что вызывает вазоконстрикцию [4]. Обобщенный механизм вазоконстрикции под воздействием ЭТ-1 представлен на рис. 4.

Нейронная NO-синтаза располагается в нитрэргических нейронах центральной нервной системы

Таблица 1

Типы синтаз монооксида азота (NOS) (по В.Г. Гранику, Н.Б. Григорьеву [3])

Table 1

Types of nitrogen monoxide synthases (NOS) (according to V.G. Granik and N.B. Grigoriev [3])

Фермент	Клетки-мишени	Форма фермента/путь активации
Нейронная NOS (nNOS), NOS-I (155 kDa)	Нейроны ЦНС и ПНС матки, мышц	Конститутивная форма, кальций/кальмодулин-зависимая
Индукцибельная NOS (iNOS), NOS-II (125 kDa)	Макрофаги, печень, гладкая мускулатура, эндотелий, сердце	Индуктируется липополисахаридами, цитокинами и глюкокортикостероидами, кальций/кальмодулин-независимая
Эндотелиальная NOS (eNOS), NOS-III (133 kDa)	Эндотелий, сердце, мозг	Конститутивная форма, кальций/кальмодулин-зависимая

Примечания: ПНС — периферическая нервная система; ЦНС — центральная нервная система

Notes: ПНС — peripheral nervous system; ЦНС — central nervous system

(ЦНС) и участвует в передаче клеточного сигнала, ноцицепции, памяти, регуляции других нейромедиаторов. Нитрэргические нейроны в адвентиции церебральных артерий играют ключевую роль в поддержании сосудистого тонуса церебральных артерий и ауторегуляции мозгового кровотока [10–12].

Третий тип специфического фермента NO-синтазы — индуцибельная NOS (iNOS), является кальций-независимой NO-синтазой, встречающейся в макрофагах, гепатоцитах, фибробластах и участвующей в процессах антибактериальной, цитотоксической и противоопухолевой активности. Выработка эндогенного монооксида азота iNO-синтазой в десятки раз превышает количество оксида азота, вырабатываемое другими синтазами, что обуславливает токсические эффекты монооксида, опосредованные образованием активных форм азота и других нестабильных свободных радикалов [13]. Имеются данные об активации

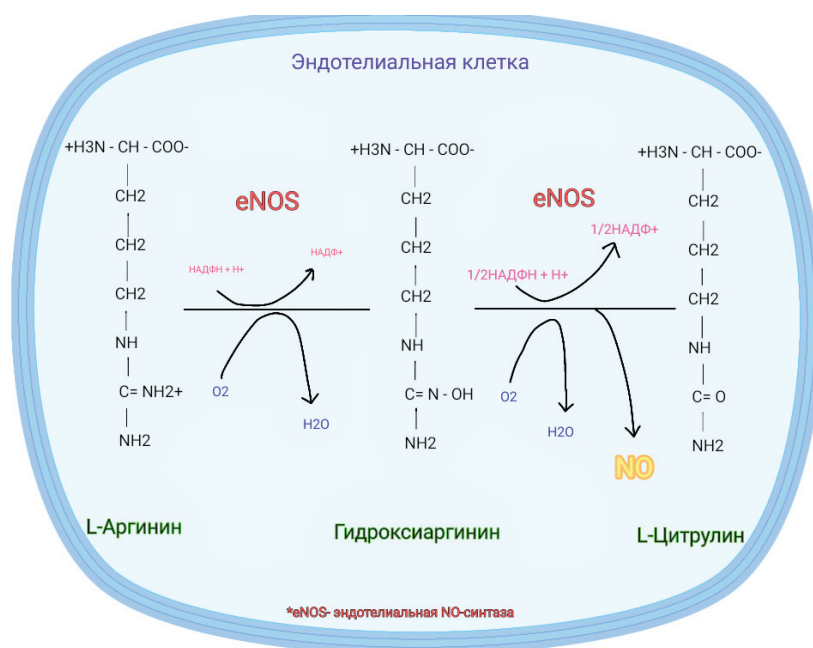


Рис. 2. Образование эндогенного монооксида азота в эндотелии под действием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина

Fig. 2. Formation of endogenous nitrogen monoxide in the endothelium under the action of endothelial NO synthase (eNOS) from L-arginine

процессов апоптоза под воздействием оксида азота, синтезированного iNOS [14].

Образовавшийся оксид азота в организме находится в двух формах — свободной и депонированной. В свободной форме эндогенный монооксид азота — коротко живущая молекула, быстро подвергающаяся инактивации. Время жизни свободного монооксида азота в плазме крови составляет около 100 мс [3, 12].

Основными депо эндогенного оксида азота являются (рис. 5):

- динитрозильные железосерные комплексы (ДНЖК, *Dinitrosyl iron complexes (DNIC)*);
- S-нитрозотиолы или S-нитрозопроотеины (*RSNO, GSNO*);
- S-нитрозогемоглобин (*HbSNO*).

Динитрозильные железосерные комплексы — стабильная форма оксида азота в клетках. Образование ДНЖК происходит в макрофагах и эндотелиальных клетках при участии тиоловых групп белков или низкомолекулярных тиолов (цистеина или глутатиона) и негемового железа [15, 16]. Монооксид азота может осуществлять свои физиологические, биологические, биохимические эффекты как в свободной форме, так и в форме ДНЖК. Депонированная форма оксида азота в виде ДНЖК имеет такую же активность и стабильность, как и свободный оксид азота [17, 18].

Вторым по значимости депо оксида азота в организме является альбумин. Монооксид азота вступает в реакцию нитрозилирования с SH-группами аминокислот сывороточного альбумина, образуя S-нитрозопротеин, 95% которого составляет нитрозилированный альбумин (*RSNO, GSNO*) [19].

Обе формы депонированного монооксида азота в виде ДНЖК и S-нитрозопротеина находятся в динамическом равновесии и обладают схожими эффектами [7, 20, 21].

Оксид азота связывается гемоглобином с образованием S-нитрозогемоглобина (*Hb-SNO*) и нитрозо-

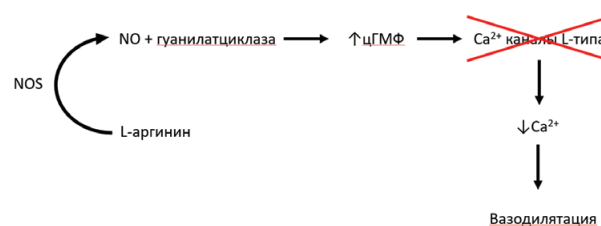


Рис. 3. Механизм вазодилатации гладкомышечных клеток артериол под воздействием оксида азота (пояснения в тексте)

Примечания: NOS — синтаза оксида азота; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

Fig. 3. The mechanism of vasodilation of smooth muscle cells of arterioles under the influence of nitric oxide (explanations in the text)

Notes: NOS — nitric oxide synthase; цГМФ — cyclic guanosine monophosphate



Рис. 4. Механизм вазоконстрикции гладкомышечных клеток артериол под воздействием эндотелина-1 (ЭТ-1)

Fig. 4. The mechanism of vasoconstriction of arteriole smooth muscle cells under the influence of endothelin-1 (ET-1)

гемоглобина (*Hb-NO*) [22, 23]. По данным *Stamler et al.* (1997), оксигенированный нитрозогемоглобин, высвобождая кислород в артериолах и капиллярах, меняет свою изоформу, что приводит к высвобождению окси-

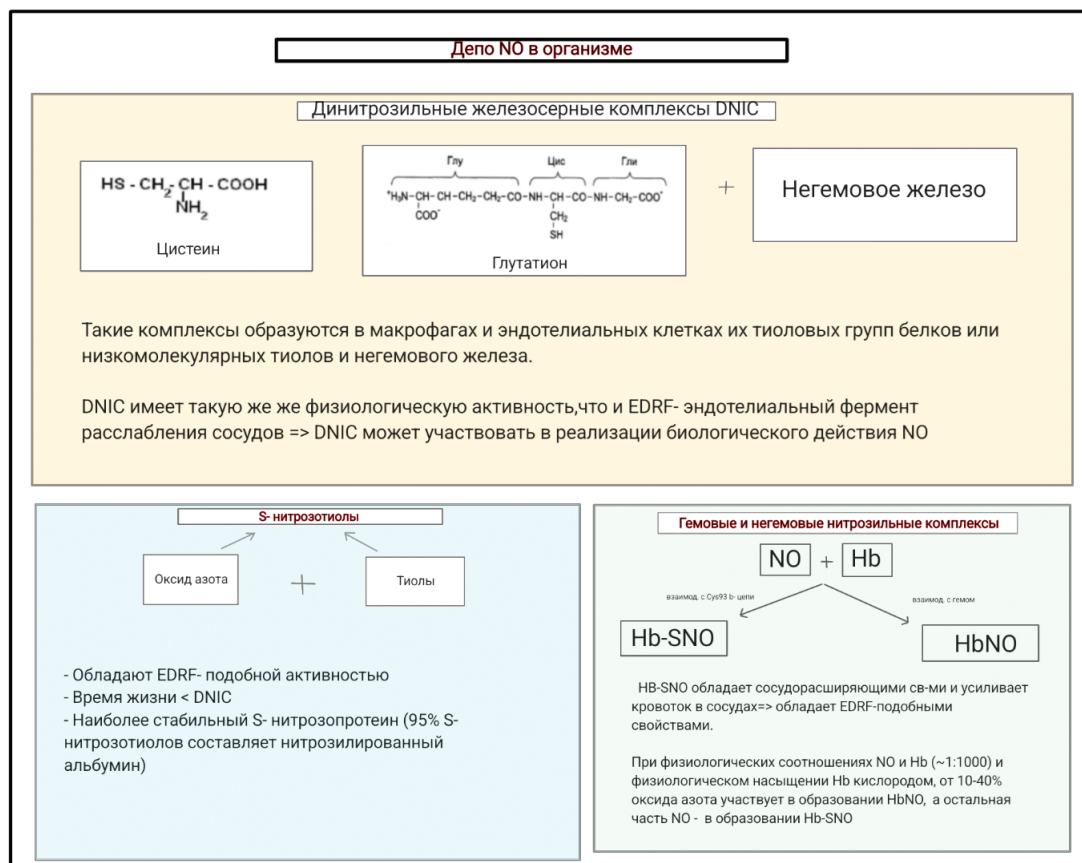


Рис. 5. Основные депо эндогенного монооксида азота в организме

Примечания: DNIC — динитрозиловые железосерные комплексы; Hb — гемоглобин; Hb-NO — нитрозогемоглобин; Hb-SNO — S-нитрозогемоглобин; NO — оксид азота

Fig. 5. The main depots of endogenous nitrogen monoxide in the body

Notes: DNIC — dinitrosyl iron-sulfur complexes; Hb — hemoglobin; Hb-NO — nitrosohemoglobin; Hb-SNO — S-nitrosohemoglobin; NO — nitric oxide

да азота и увеличению кровотока в тканях [24]. Таким образом может осуществляться высвобождение оксида азота из депо в участках с недостаточным кровотоком и ишемией.

Таким образом, за счет депонированных форм оксида азота реализуется один из механизмов влече- гочных эффектов оксида азота при ингаляционном применении.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АУТОРЕГУЛЯЦИЯ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Объемный мозговой кровоток (МК) в норме составляет около 50–55 мл/100 г в минуту, что занимает около 15–20% минутного объема сердца. В головном мозге отсутствует депо питательных веществ, что обуславливает необходимость постоянного поддержания церебральной перфузии. МК является постоянным в широких физиологических пределах, что позволяет утверждать о существовании сложного механизма ауторегуляции.

МК обеспечивается церебральным перфузионным давлением (ЦПД), которое складывается из разницы среднего артериального (АДср) и внутричерепного давления (ВЧД).

Считается, что при нормальных физиологических условиях при изменении параметров ЦПД в пределах 50–150 мм рт.ст. МК остается постоянным [25, 26] (рис. 6).

Критическим считается снижение уровня МК ниже 22 мл/100 г в минуту, что приводит к повреждению вещества головного мозга и развитию ишемии.

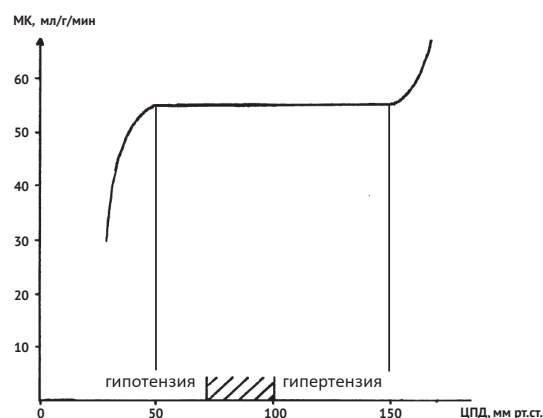


Рис. 6. Постоянство мозгового кровотока в зависимости от параметров артериального давления (илл. В.В. Крылова с соавт., (2016) [25] с изменениями)

Fig. 6. Constancy of cerebral blood flow depending on blood pressure parameters (ill. by V.V. Krylov et al., (2016) [25] with modifications)

В основе ауторегуляции церебрального кровотока лежит уникальный механизм изменения тонуса церебральных артериол и капилляров, которые расширяются или сужаются при снижении/повышении АД. Впервые данный феномен экспериментально описан Fog M. (1938), когда при изменении АД происходило быстрое изменение диаметра пиллярных артерий и артериол головного мозга при непосредственном визуальном контроле [27]. В дальнейшем данный феномен был

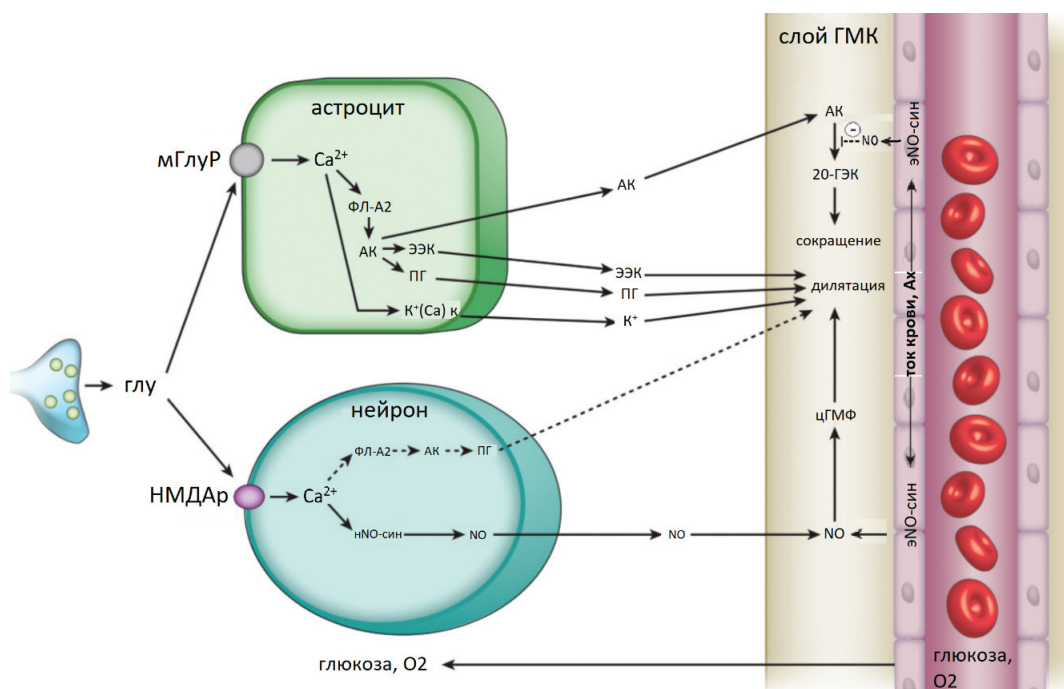


Рис. 7. Механизм регуляции и модуляции мозгового кровотока и тонуса церебральных артерий (илл. Attwell (2010) [10] с изменениями)

Примечания: Глу — глутамат; НМДАР — глутаматные рецепторы N-метил-D-аспаратного типа; мГлуР — метаботропные глутаматные рецепторы астроцитов; ФЛ-А2 — фосфолипаза А2; АК — арахидоновая кислота; ЭЭК — эпоксикозатриеновая кислота; 20-ГЭК — 20-гидроксикозатетраеновая кислота; ПГ — простагландины; нНО-син — нейрональная синтаза оксида азота; эНО-син — эндотелиальная синтаза оксида азота

Fig. 7. The mechanism of regulation and modulation of cerebral blood flow and tone of cerebral arteries [ill. by Attwell (2010) [10] modified]

Notes: Глу — glutamate; НМДАР — N-methyl-D-aspartate type glutamate receptors; мГлуР — metabotropic glutamate receptors of astrocytes; ФЛ-А2 — phospholipase A2; АК — arachidonic acid; ЭЭК — epoxyeicosatrienoic acid; 20-ГЭК — 20-hydroxyeicosatetraenoic acid; ПГ — prostaglandins; нНО-син — neuronal nitric oxide synthase; эНО-син — endothelial nitric oxide synthase

неоднократно подтвержден экспериментально и клинически [9, 26, 28].

В основе данного феномена регуляции тонуса церебральных артерий лежит изменение активности кальциевых каналов L-типа ГМК под воздействием барорецепторов артериол: при повышении артериального давления происходит сокращение ГМК и уменьшение церебральной перфузии (как механизм защиты мозга от гиперемии), а при снижении артериального давления — расслабление ГМК и увеличение церебральной перфузии [26].

В настоящее время установлено большое количество факторов, влияющих на церебральную перфузию: показатели системной гемодинамики, кислотно-основной состав крови, уровень метаболической активности головного мозга, внутричерепное давление, гуморальные факторы, парасимпатическая нервная система [9, 26]. Одним из важнейших регуляторных гуморальных факторов является оксид азота.

В ЦНС резистивные сосуды имеют дополнительную парасимпатическую нитрэргическую иннервацию, а также регуляцию со стороны глии, что обеспечивает более тонкую ауторегуляцию МК и непрерывное поступление необходимого количества кислорода и питательных веществ веществу мозга [9, 10, 12, 26, 29].

Схематически процессы нейрональной регуляции церебрального кровотока представлены на рис. 7.

При увеличении выработки глутамата происходит активация нитрэргических нейронов адвентиции церебральных сосудов, что приводит к активации nNOS, выработке оксида азота, а также ряда других вазодилататоров (простагландины). Помимо выделе-

ния нитрэргическими нейронами оксида азота под воздействием глутамата астроциты периваскулярного пространства выделяют ряд короткоживущих вазодилататоров (эпоксикозатриеновая кислота, простагландины) и увеличивают внеклеточную концентрацию кальция, что способствует уменьшению внутриклеточной концентрации кальция и расширению артериол.

Перечисленные механизмы регуляции МК обеспечивают постоянство поддержания церебральной перфузии и точную и быструю регуляцию в зависимости от потребности головного мозга и изменения параметров гемодинамики и газового состава крови.

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА ПРИ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ

Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) вследствие разрыва церебральных аневризм (ЦА) является специфической формой нарушения мозгового кровообращения, при которой происходит попадание крови в цистерны основания мозга. Специфическим осложнением базального САК является церебральный сосудистый спазм (СС) и вторичная ишемия мозга на фоне СС. Считается, что СС развивается после 3-х суток с момента САК, пик его развития приходится на 7–10-е сутки от кровоизлияния, а разрешение — в течение нескольких недель. Ишемия головного мозга на фоне церебрального сосудистого спазма до настоящего момента является основной причиной неблагоприятного исхода лечения больных с разрывом ЦА в раннем послеоперационном периоде [25, 30].

Считается, что при САК кровь, попавшая в базальные цистерны мозга, запускает каскад патологических процессов, которые приводят к развитию СС и ишемии мозга. Основным спазмогенным фактором является гемоглобин и продукты его распада. Оксигемоглобин связывает оксид азота, что подтверждено в экспериментальных и клинических работах [31–33].

По данным *Sehba F.* (2011), в первый час после САК уровень оксида азота значительно снижается, что может быть обусловлено связыванием оксида азота гемоглобином и другими активными метаболитами плазмы крови. В данном периоде происходит значительное снижение ЦПД вследствие сокращения резистивных сосудов головного мозга. Имеются экспериментальные данные о том, что использование доноров NO предупреждает снижение ЦПД в первые часы с момента САК [31].

В течение нескольких часов после САК уровень оксида азота восстанавливается до исходных значений, причем преимущественно за счет активации индуцибельной и нейрональной NOS [31]. Представленные данные получены преимущественно на экспериментальных моделях ввиду того, что пациенты с разрывом ЦА не успевают попасть в поле зрения врача в столь ранние сроки с момента САК [31].

В последующие 24–72 часа отмечено значительное повышение уровня оксида азота в веществе мозга и ЦСЖ, что может быть обусловлено в первую очередь активацией индуцибельной NO-синтазы [31, 34].

Дальнейшая динамика уровня оксида азота при САК в ЦСЖ имеет менее детальное описание. *Woszczyk A. et al.* (2003) наблюдали повышение уровня стабильных метаболитов NO (нитритов и нитратов) у 21 пациента с разрывом артериальной аневризмы на 2–8-е сутки после кровоизлияния [35]. По данным *Pluta R.* (2005) и *Jung* (2007), на 7-е сутки происходит относительное снижение уровня нитритов у пациентов с СС в ЦСЖ [29, 36]. *Durmaz R.* (2008), напротив, отмечали снижение уровня оксида азота в ЦСЖ у 40 пациентов с САК по сравнению контрольной группой из 10 пациентов. Причем уровень метаболитов оксида азота был выше у пациентов с признаками СС [37]. *Калинкин А.А.* и соавт. (2016), изучая динамику оксида азота в ЦСЖ у 11 пациентов с разрывом ЦА, наблюдали снижение его уровня у 6 пациентов и отсутствие изменений у 5 пациентов, причем данные параметры не зависели от клинической тяжести состояния и анатомической формы кровоизлияния. При этом у пациентов с низкими показателями уровня в крови метаболитов оксида азота частота развития ишемии мозга была выше [38]. По данным *Kho G.* (2021) на материале обследования и лечения 40 пациентов с массивными формами САК, уровень стабильных метаболитов оксида азота в ЦСЖ, напротив, в течение первых 5 суток после САК статистически значимо повышается, причем у пациентов с неблагоприятным исходом и ангиоспазмом уровень оксида азота был ниже, чем у пациентов без ангиоспазма и ишемии мозга [39]. Обобщенные данные о динамике оксида азота представлены в табл. 2.

Данные о прогностическом значении стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в тканевой жидкости изучены на малых группах пациентов и во многом разнятся. По данным *Staub F.* (2000), уровень стабильных метаболитов оксида азота в веществе мозга был значительно выше в очаге формирования ишемии, причем повышение уровня нитритов (но не

Таблица 2

Динамика содержания стабильных метаболитов NO в цереброспинальной жидкости у больных с разрывом церебральной аневризмы

Table 2

Dynamics of the content of stable nitric oxide metabolites in the cerebrospinal fluid in patients with cerebral aneurysm rupture

Автор	Год	Характер изменений NO
<i>Suzuki Y.</i>	1997	уровень NO ↑ в течение 14 дней у больных с САК, у пациентов с массивным кровоизлиянием (<i>Fisher 3</i>); повышение NO более выражено, чем у пациентов с немассивным кровоизлиянием (<i>Fisher 2</i>)
<i>Khaldi A.</i>	2001	уровень NO не различался у пациентов с СС и без СС, нет корреляции между уровнем NO и парциальным напряжением кислорода в ткани мозга (PbO_2)
<i>Woszczyk A.</i>	2003	уровень NO статистически значимо ↑ у пациентов с САК и симптомным СС, чем у пациентов без симптомного СС
<i>Pluta R.M.</i>	2005	уровень NO ↓ к 7-м суткам от момента кровоизлияния
<i>Durmaz R.</i>	2008	уровень NO ↑ у пациентов с САК по сравнению с контрольной группой пациентов. Уровень NO ↑ у больных с ангиографически верифицированным СС, чем у пациентов без ангиографического СС
<i>Калинкин А.А.</i>	2016	Уровень NO ↓ или не изменяется у пациентов с САК. Связь между уровнем NO, тяжестью пациентов по шкале <i>Hunt-Hess</i> , выраженностью САК по <i>Fisher</i> не выявлено. ↑ NO – фактор риска развития ишемии мозга
<i>Kho G.S.</i>	2021	уровень NO ↑ у пациентов в первые 5 суток после САК, у больных с СС уровень NO ↓, чем у пациентов без СС

Примечания: СС – сосудистый спазм; САК – субарахноидальное кровоизлияние; NO – оксид азота

Notes: СС – vascular spasm; САК – subarachnoid hemorrhage; NO – nitric oxide

нитратов) коррелировало с неблагоприятным исходом лечения. Измерение тканевого микродиализата проводили в течение 3–7 суток с момента операции (в среднем 4,6 суток) [40]. У 11 пациентов с разрывом АА *Khaldi A.* (2001) наблюдали связь между уровнями стабильных метаболитов оксида азота и парциального напряжения кислорода в тканях (PbO_2) [41]. Корреляции между уровнем глюкозы, лактата, соотношения уровней лактат/пируват в данном исследовании не выявлено [41]. *Sakowitz O.W. et al.* (2001) изучили изменения содержания в крови метаболитов оксида азота у 3 пациентов с ЦА без кровоизлияния и 7 больных с разрывом ЦА. Авторы наблюдали снижение уровня оксида азота в тканевом микродиализате на 4–5-е и 6–7-е сутки после САК, причем уровень оксида азота был выше у пациентов с признаками симптомного СС и ишемии мозга. Помимо этого, уровень метаболитов оксида азота коррелировал со снижением содержания глюкозы в тканевой жидкости и повышением такового для лактата. Авторы установили, что на основании полученных данных нельзя утверждать, что причиной ишемии мозга являлось изолированное снижение уровня оксида азота в веществе мозга [42]. Изучение метаболитов оксида азота с применением тканевого микродиализа на материале 7 пациентов в остром периоде разрыва АА показало двухфазный характер изменений его уровня: в первые 7 суток в тканевом микродиализате он повышался (что коррелировало с выраженностью нарушений оксигенации и уровнем снижения PbO_2), а после 7-х суток содержание стабильных метаболитов снижалось [43]. Обобщенные данные о динамике уровня оксида азота в тканевом микродиализате представлены в табл. 3.

Можно предположить, что подобные различия в динамике уровня оксида азота и разнородность кли-

Таблица 3

Динамика уровня стабильных метаболитов оксида азота в тканевом микродиализате у больных с разрывом церебральной аневризмы

Table 3

Dynamics of the level of stable nitric oxide metabolites in tissue microdialysate in patients with cerebral aneurysm rupture

Автор	Год	Характер изменений NO
<i>Staub F.</i>	2000	уровень нитритов был 1 в очаге ишемии и коррелирует с частотой неблагоприятного исхода
<i>Khalidi A.</i>	2001	1 уровня NO коррелировало со 1 парциального напряжения кислорода в ткани мозга (PbO_2)
<i>Sakowitz O.W.</i>	2002	уровень NO 1 у пациентов с САК, по сравнению с контрольной группой, у больных с симптомным СС уровень NO 1, чем у пациентов без признаков ишемии мозга
<i>Hosmann A.</i>	2020	уровень NO 1 в первые 7 суток после кровоизлияния, и 1 на 7–14-е сутки. В первые 7 суток уровень NO коррелирует со снижением парциального напряжения кислорода в первые 7 суток

Примечания: СС — сосудистый спазм; САК — субарахноидальное кровоизлияние; NO — оксид азота

Notes: CC — vascular spasm; CAK — subarachnoid hemorrhage; NO — nitric oxide

нических данных обусловлены рядом причин. Во-первых, невозможно оценивать непосредственный уровень оксида азота вследствие его крайне высокой химической активности. Все вышеперечисленные исследования основываются на определении уровня химически стабильных метаболитов оксида азота, в первую очередь нитритов и нитратов. Данный подход не позволяет дифференцировать точку приложения оксида азота: выработанный nNOS- и eNOS-синтазами оксид азота является эндотелиальным вазорелаксирующим фактором; либо это оксид азота, полученный вследствие активности iNOS, который проявляет свои цитотоксические эффекты. Кроме того, можно предположить, что данные тканевого микродиализа могут значительно различаться у больных в зависимости от места установки датчика (интактное вещество мозга, зона пенумбры, зона ишемии), так как предугадать, где будет формироваться зона ишемического повреждения вещества мозга вследствие СС зачастую не представляется возможным.

Известно, что активность различных типов синтаз оксида азота меняется при САК. В адвентиции церебральных артерий происходит снижение количества нитрэргических нейронов и активности nNOS, что связано с токсическими эффектами крови и оксигемоглобина, попавшего в базальные цистерны основания мозга [44, 45]. Таким образом, можно говорить, что один из механизмов развития ишемии мозга на фоне СС — нарушение ауторегуляции церебрального кровотока за счет падения активности нитрэргических нейронов и нейрональной NO-синтазы.

По данным *Pluta R.M. et al.*, на фоне снижения активности nNOS наблюдается увеличение уровня экспрессии eNOS в эндотелии церебральных артерий, что, вероятно, является одним из защитно-компенсаторных механизмов [29, 44, 45]. Динамика изменения активности нейрональной и эндотелиальной NOS подробно описана в работах *Pluta R. et al.* (2005) и представлена на рис. 8.

Hino A. et al. (1996) при изучении уровня экспрессии eNOS у обезьян при экспериментальном САК, напротив, наблюдали снижение уровня экспрессии eNOS в церебральных артериях на 7-е сутки после кровоизли-

яния и увеличение уровня экспрессии eNOS в тканях головного мозга.

При изучении уровня экспрессии NOS в тканях головного мозга у пациентов с разрывом ЦА, полученной во время хирургического лечения, *Berra et al.* (2007) наблюдали повышение уровня экспрессии eNOS, причем уровень гиперэкспрессии был выше у пациентов в тяжелом клиническом состоянии [46].

Несмотря на повышение уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, имеются экспериментальные данные о снижении вазодилатирующего эффекта NO на церебральные артерии в условиях САК [47, 48]. В основе данного феномена выделяют два механизма развития:

- увеличение активности и уровня экспрессии фосфодиэстеразы 5-го (ФДЭ-5) типа в церебральных артериях, что приводит к уменьшению количества цГМФ и вазоконстрикции;

- увеличение количества асимметричного диметиларгинина (АДМА), который является физиологическим ингибитором NOS.

По данным *Inoha et al.* (2002), на фоне экспериментального кровоизлияния у собак наблюдали подтвержденное данными иммуногистохимии увеличение экспрессии ФДЭ-5 на 7-е сутки экспериментального кровоизлияния [49]. Сходные данные об увеличении активности (но не уровня экспрессии!) ФДЭ-5 в ГМК церебральных артерий представили *Han et al.*, 2012. Имеются экспериментальные [50, 51] и клинические [52, 53] сведения о применении ингибитора ФДЭ-5 силденафила для снижения выраженности СС и улучшения церебральной перфузии у пациентов с САК. *Dhar et al.* 2016, представили данные об отсутствии влияния силденафила на церебральную перфузию у 12 пациентов с САК. Таким образом, данные о клиническом применении ингибиторов ФДЭ-5 противоречивы и требуют дальнейшего изучения [54].

Другой механизм развития эндотелиальной дисфункции связан с увеличением уровня АДМА в ЦСЖ при САК. АДМА является физиологическим конкурентным ингибитором NOS и образуется в качестве промежуточного метаболита белкового обмена [29, 36]. Повышение уровня АДМА при САК показано в экспериментальных [23, 55] и клинических исследованиях [36, 56]. По данным клинических исследований, наибольший подъем уровня АДМА в ЦСЖ наблюдается у пациентов с разрывом ЦА на 7–9-е сутки от кровоизлияния, а степень его повышения коррелирует с частотой неблагоприятного клинического исхода [36, 56]. Механизм повышения уровня АДМА остается до конца не выясненным, и, предположительно, связан с развитием окислительного стресса в субарахноидальном пространстве [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о ключевой роли оксида азота в регуляции мозгового кровотока в норме и при субарахноидальном кровоизлиянии. Динамика изменений содержания оксида азота в веществе головного мозга, цереброспинальной жидкости и стенках церебральных артерий при субарахноидальном кровоизлиянии не имеет детального описания, а данные клинических исследований демонстрируют различную динамику этих показателей. Можно предположить, что неоднозначный характер динамики содержания оксида азота в цереброспи-

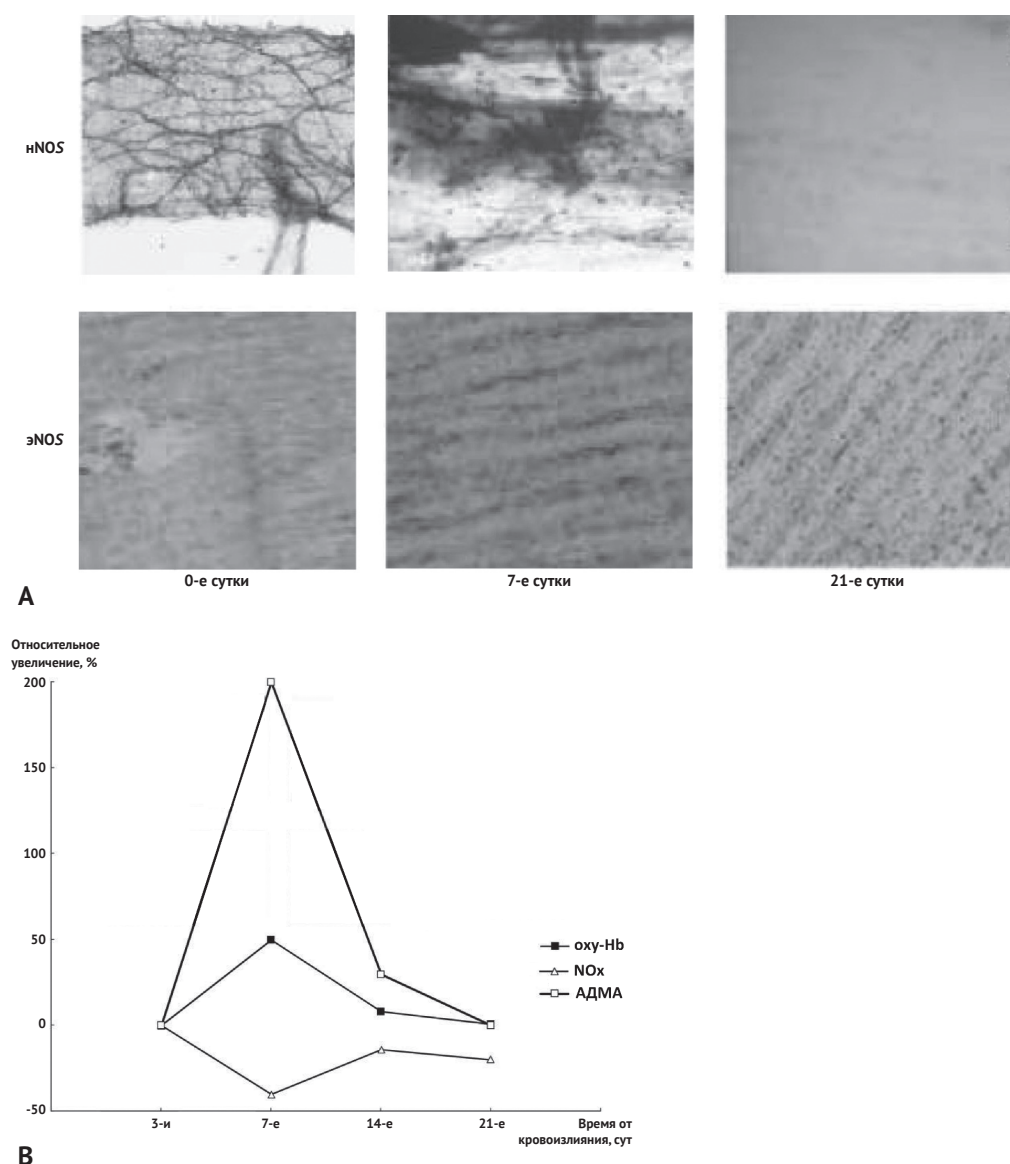


Рис. 8. Динамика изменений уровня нейрональной и эндотелиальной NOS в стенке церебральных артерий (микрофотографии) (А) и уровня оксигемоглобина, метаболитов оксида азота и асимметричного диметиларгинина (АДМА, физиологической ингибитор NOS) в цереброспинальной жидкости (В). По данным иммуногистохимического исследования отмечается значительное снижение уровня nNOS в адвентиции артерий к 7-м суткам, которое сохраняется до 3 недель от момента кровоизлияния. Экспрессия eNOS, напротив, значительно увеличивается к 7-м суткам с момента кровоизлияния. Уровень стабильных метаболитов NO в ЦСЖ на 7-е сутки от кровоизлияния значительно снижается, а уровень продуктов распада гемоглобина, АДМА — повышен. (иллюстрация *Pluta R.*, 2005 с изменениями)

Примечания: nNOS — нейрональная синтаза оксида азота; eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота; oxy-Hb — оксигемоглобин; NO_x — стабильные метаболиты NO в ЦСЖ; АДМА — асимметричный диметиларгинин

Fig. 8. Dynamics of changes in the level of neuronal and endothelial NOS in the wall of cerebral arteries (micrographs) (A) and the level of oxyhemoglobin, nitric oxide metabolites, and asymmetric dimethylarginine (ADMA, a physiological inhibitor of NOS) in the cerebrospinal fluid (CSF) (B). According to immunohistochemical studies, there is a significant decrease in the level of nNOS in the adventitia of the arteries by the 7th day, which persists up to 3 weeks from the moment of hemorrhage. Expression of eNOS, on the contrary, increases significantly by the 7th day from the moment of hemorrhage. The level of stable nitric oxide metabolites in the CSF on the 7th day from hemorrhage is significantly reduced, and the level of hemoglobin breakdown products, ADMA, is increased [ill. by Pluta R, 2005 with modifications].

Notes: nNOS — neuronal nitric oxide synthase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; oxy-Hb — oxyhemoglobin; NO_x — stable metabolites of NO in the CSF; ADMA — asymmetric dimethylarginine

нальной жидкости, веществе мозга и церебральных артериях связан с параллельно происходящими разнонаправленными процессами при субарахноидальном кровоизлиянии: с одной стороны имеют место цитотоксические эффекты оксида азота, синтезированного под воздействием индуцибельной синтазы, а с другой — нарушение его обмена в стенке церебральных

артерий, где проявляются вазорелаксирующие эффекты. Создание способов профилактики и лечения сосудистого спазма, направленное на коррекцию данных нарушений, имеет потенциал для решения проблемы профилактики ишемии головного мозга при субарахноидальном кровоизлиянии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Meyer DJ. Enzymatic/non-enzymatic formation of nitric oxide. *Nat Med*. 1995;1(11):1103–1104. PMID: 7584968 <https://doi.org/10.1038/nm1195-1103a>
- Zweier JL, Samouilov A, Kuppusamy P. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1411(2–3):250–262. PMID: 10320661 [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(99\)00018-3](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(99)00018-3)
- Граник В.Г., Григорьев Н.Б. *Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств*. Москва: Вузовская книга; 2004.
- Houde M, Desbiens L, D'Orléans-Juste P. Endothelin-1: biosynthesis, signaling and vasoreactivity. *Adv Pharmacol*. 2016;77:143–175. PMID: 27451097 <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.05.002>
- Cortese-Krott MM, Rodriguez-Mateos A, Sansone R, Kuhnle GG, Thasian-Sivarajah S, Krenz T, et al. Human red blood cells at work: identification and visualization of erythrocytic eNOS activity in health and disease. *Blood*. 2012;120(20):4229–4237. PMID: 23007404 <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442277>
- Voraphani N, Gladwin MT, Contreras AU, Kaminski N, Tedrow JR, Milosevic J, et al. An airway epithelial iNOS-DUOX2-thyroid peroxidase metabolome drives Th1/Th2 nitritative stress in human severe asthma. *Mucosal Immunol*. 2014;7(5):1175–1185. PMID: 24518246 <https://doi.org/10.1038/mi.2014.6>
- Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., Владимиров Ю.А. Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов. *Успехи биологической химии*. 2007;47:259–292.
- Derbyshire ER, Marletta MA. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. *Annu Rev Biochem*. 2012;81:533–59. PMID: 22404633 <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-050410-100030>
- Cipolla MJ. *The cerebral circulation. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology*. 2016;8(1):1–80. <https://doi.org/10.4199/CO0141ED2V01Y201607ISP066>
- Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010;468(7321):232–243. PMID: 21068832 <https://doi.org/10.1038/nature09613>
- Ally A, Powell I, Ally MM, Chaitoff K, Nauli SM. Role of Neuronal Nitric Oxide Synthase on Cardiovascular Functions in Physiological and Pathophysiological States. *Nitric Oxide*. 2020;102:52–73. PMID: 32590118 <https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.06.004>
- Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances. *Pharmacol Rev*. 2009;61(1):62–97. PMID: 19293146 <https://doi.org/10.1124/pr.108.000547>
- Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiol Rev*. 2019;99(1):311–379. PMID: 30379623 <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2017>
- Reina-Torres E, De Ieso ML, Pasquale LR, Madekurozwa M, van Batenburg-Sherwood J, Overby DR. The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis. *Prog Retin Eye Res*. 2021; 83:100922. PMID: 33253900 <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100922>
- Vanin AF. Physico-Chemistry of Dinitrosyl Iron Complexes as a Determinant of Their Biological Activity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10356. PMID: 34638698 <https://doi.org/10.3390/ijms221910356>
- Kosmachevskaya OV, Nasybullina EI, Shumaev KB, Novikova NN, Topunov AF. Protective Effect of Dinitrosyl Iron Complexes Bound with Hemoglobin on Oxidative Modification by Peroxynitrite. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13649. PMID: 34948445 <https://doi.org/10.3390/ijms222413649>
- Hsiao HY, Chung CW, Santos JH, Villaflores OB, Lu TT. Fe in biosynthesis, translocation, and signal transduction of NO: Toward bioinorganic engineering of dinitrosyl iron complexes into NO-delivery scaffolds for tissue engineering. *Dalton Trans*. 2019;48(26):9431–9453. <https://doi.org/10.1039/C9DT00777F>
- Mülsch A, Mordvintsev P, Vanin AF, Busse R. The potent vasodilating and guanylylcyclase activating dinitrozylo-iron (II) complex is stored in a protein-bound form in vascular tissue and is re-released by thiols. *FEBS Lett*. 1991;294(3):252–256. PMID: 1684553 [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(91\)81441-a](https://doi.org/10.1016/0014-5793(91)81441-a)
- Stomberski CT, Hess DT, Stamler JS. Protein S-nitrosylation: Determinants of Specificity and Enzymatic Regulation of S-nitrosothiol-based Signaling. *Antiox Redox Signal*. 2019;30(10):1331–1351. PMID: 29130312 <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7403>
- Gow AJ. The biological chemistry of nitric oxide as it pertains to the extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):150–152. PMID: 16565423 <https://doi.org/10.1513/pats.200506-058BG>
- McMahon TJ, Doctor A. Extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide: role of reversible S-nitrosylation of erythrocytic hemoglobin. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):153–160. PMID: 16565424 <https://doi.org/10.1513/pats.200507-066BG>
- Erwin PA, Lin AJ, Golan DE, Michel T. Receptor-regulated dynamic S-nitrosylation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2005;280(20):19888–19894. PMID: 15774480 <https://doi.org/10.1074/jbc.M413058200>
- Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(5):836–842. PMID: 15543672 <https://doi.org/10.3171/jns.2004.101.5.0836>
- Stamler JS, Iia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*. 1997;276(5321):2034–2037. PMID: 9197264 <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2034>
- Крылов В.В., Петриков С.С., Солодов А.А. *Внутричерепная гипертензия*. Москва: Бином; 2016.
- Claassen JAH, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021;101(4):1487–1559. PMID: 33769101 <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2020>
- Fog M. The relationship between the blood pressure and the tonic regulation of the pial arteries. *J Neurol Psychiatry*. 1938;1(3):187–197. PMID: 21610927 <https://doi.org/10.1136/jnnp.1.3.187>
- Peixoto AJ. Acute severe hypertension. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1843–1852. PMID: 31693807 <https://doi.org/10.1056/NEJMc1901117>
- Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther*. 2005;105(1):23–56. PMID: 15626454 <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.10.002>
- Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017;389(10069):655–666. PMID: 27637674 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7)
- Sehba FA, Bederson JB. Nitric oxide in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt1):89–103. PMID: 21116923 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0353-1_18
- Dodd WS, Laurent D, Dumont AS, Hasan DM, Jabbar PM, Starke RM, et al. Pathophysiology of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a review. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(15):e021845. PMID: 34325514 <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021845>
- Ikram A, Javaid MA, Ortega-Gutierrez S, Selim M, Kelangi S, Anwar SMH, et al. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(1):106064. PMID: 34464924 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106064>
- Siuta M, Zuckerman SL, Mocco J. Nitric oxide in cerebral vasospasm: theories, measurement, and treatment. *Neurol Res Int*. 2013;2013:972417. PMID: 23878735 <https://doi.org/10.1155/2013/972417>
- Woszczyk A, Deinsberger W, Böker DK. Nitric oxide metabolites in cisternal CSF correlate with cerebral vasospasm in patients with a subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir*. 2003;145(4):257–264. PMID: 12748885 <https://doi.org/10.1007/s00701-003-0004-7>
- Jung CS, Oldfield EH, Harvey-White J, Espey MG, Zimmermann M, Seifert V, et al. Association of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase with cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;107(5):945–950. PMID: 17977265 <https://doi.org/10.3171/JNS-07/11/0945>
- Durmaz R, Ozkara E, Kanbak G, Arslan OC, Dokumacioglu A, Kartkaya K, et al. Nitric oxide level and adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *Turk Neurosurg*. 2008;18(2):157–164. PMID: 18597230
- Калинкин А.А. *Нимодипин и сульфат магния в профилактике и лечении сосудистого спазма у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва церебральных аневризм*. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2016.
- Kho GS, Kandasamy R, Bujang MA, Swamy M, Mustapha M, Abdullah JM. Ratio of Nitric Oxide Metabolite Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum, and Their Correlation with Severity and Outcome in Patients with Subarachnoid Haemorrhage. *Malays J Med Sci*. 2021;28(6):42–54. PMID: 35002489 <https://doi.org/10.21315/mjms2021.28.6.5>
- Staub F, Graf R, Gabel P, Köchling M, Klug N, Heiss WD. Multiple interstitial substances measured by microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg*. 2000;47(5):1106–1116. PMID: 11063103 <https://doi.org/10.1097/00006123-200010000-00016>
- Khalidi A, Zauner A, Reinert M, Woodward JJ, Bullock MR. Measurement of nitric oxide and brain tissue oxygen tension in patients after severe subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg*. 2001;49(1):33–40. PMID: 11440457 <https://doi.org/10.1097/00006123-200107000-00005>
- Sakowitz OW, Wolfrum S, Sarrafzadeh AS, Stover JF, Lanksch WR, Unterberg AW. Temporal profiles of extracellular nitric oxide metabolites following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;81:351–354. PMID: 12168345 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6738-0_89
- Hosmann A, Milivojevic N, Dumitrescu S, Reinprecht A, Weidinger A, Kozlov AV. Cerebral nitric oxide and mitochondrial function in patients suffering aneurysmal subarachnoid hemorrhage—a translational approach. *Acta Neurochir*. 2021;163(1):139–149. PMID: 32839865 <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04536-x>
- Pluta RM, Thompson BG, Dawson TM, Snyder SH, Boock RJ, Oldfield EH. Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm. *J Neurosurg*. 1996;84(4):648–654. PMID: 8613858 <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.4.0648>

45. Pluta RM. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;104:139–147. PMID: 18456999 https://doi.org/10.1007/978-3-211-75718-5_28
46. Berra LV, Carcereri De Prati A, Suzuki H, Pasqualin A. The role of constitutive and inducible nitric oxide synthase in the human brain after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci.* 2007;51(1):1–9. PMID: 17369785
47. Sobey CG. Cerebrovascular dysfunction after subarachnoid haemorrhage: novel mechanisms and directions for therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28(11):926–929. PMID: 11703398 <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2001.03550.x>
48. Sobey CG, Quan L. Impaired cerebral vasodilator responses to NO and PDE V inhibition after subarachnoid hemorrhage. *Am J Physiol.* 1999;277(5):H1718–H1724. PMID: 10564124 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.5.H1718>
49. Inoha S, Inamura T, Ikezaki K, Nakamizo A, Amano T, Fukui M. Type V phosphodiesterase expression in cerebral arteries with vasospasm after subarachnoid hemorrhage in a canine model. *Neurol Res.* 2002;24(6):607–612. PMID: 12238630 <https://doi.org/10.1179/016164102101200447>
50. Atalay B, Caner H, Cekinmez M, Ozen O, Celasun B, Altinors N. Systemic Administration Of Phosphodiesterase V Inhibitor, Sildenafil Citrate, For attenuation Of Cerebral Vasospasm After Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 2006;59(5):1102–1108. PMID: 17143244 <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000245605.22817.44>
51. Han BH, Vellimana AK, Zhou ML, Milner E, Zipfel GJ. Phosphodiesterase 5 inhibition attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2012;70(1):178–187. PMID: 21796010 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182ec2b0>
52. Washington CW, Derdeyn CP, Dhar R, Arias EJ, Chicoine MR, Cross DT, et al. A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2016;124(2):318–327. PMID: 26314998 <https://doi.org/10.3171/2015.2.JNS142752>
53. Mukherjee KK, Singh SK, Khosla VK, Mohindra S, Salunke P. Safety and efficacy of sildenafil citrate in reversal of cerebral vasospasm: a feasibility study. *Surg Neurol Int.* 2012;3:3. PMID: 22347673 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.92164>
54. Dhar R, Washington C, Diringier M, Zazulia A, Jafri H, Derdeyn C, et al. Acute effect of intravenous sildenafil on cerebral blood flow in patients with vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2016;25(2):201–204. PMID: 26940913 <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0243-0>
55. Zhao D, Liu Q, Ji Y, Wang G, He X, Tian W, et al. Effect of 18β-glycyrrhetic acid on cerebral vasospasm caused by asymmetric dimethylarginine after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurol Res.* 2015;37(6):476–483. PMID: 25475507 <https://doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000462>
56. Li H, Wu W, Liu M, Zhang X, Zhang QR, Ni L, Hang CH. Increased cerebrospinal fluid concentrations of asymmetric dimethylarginine correlate with adverse clinical outcome in subarachnoid hemorrhage patients. *J Clin Neurosci.* 2014;21(8):1404–1408. PMID: 24814854 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.11.038>

REFERENCES

1. Meyer DJ. Enzymatic/non-enzymatic formation of nitric oxide. *Nat Med.* 1995;1(11):1103–1104. PMID: 7584968 <https://doi.org/10.1038/nm1195-1103a>
2. Zweier JL, Samouilov A, Kuppusamy P. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1411(2–3):250–262. PMID: 10320661 [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(99\)00018-3](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(99)00018-3)
3. Granik VG, Grigor'ev NB. *Oksid azota (NO). Novyy put' k poisku lekarstv.* Moscow: Vuzovskaya kniga Publ.; 2004. (In Russ.)
4. Houde M, Desbiens L, D'Orléans-Juste P. Endothelin-1: biosynthesis, signaling and vasoreactivity. *Adv Pharmacol.* 2016;77:143–175. PMID: 27451097 <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.05.002>
5. Cortese-Krott MM, Rodriguez-Mateos A, Sansone R, Kuhnle GG, Thasian-Sivarajah S, Krenz T, et al. Human red blood cells at work: identification and visualization of erythrocytic eNOS activity in health and disease. *Blood.* 2012;120(20):4229–4237. PMID: 23007404 <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442277>
6. Voraphani N, Gladwin MT, Contreras AU, Kaminski N, Tedrow JR, Milosevic J, et al. An airway epithelial iNOS-DUOX2-thyroid peroxidase metabolome drives Th1/Th2 nitrate stress in human severe asthma. *Mucosal Immunol.* 2014;7(5):1175–1185. PMID: 24518246 <https://doi.org/10.1038/mi.2014.6>
7. Osipov AN, Borisenko GG, Vladimirov YuA. Biological Activity of Hemoprotein Nitrosyl Complexes. *Biochemistry (Moscow).* 2007;72(13):1491–1504.
8. Derbyshire ER, Marletta MA. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:533–59. PMID: 22404633 <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-050410-100030>
9. Cipolla MJ. *The cerebral circulation. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology.* 2016;8(1):1–80. <https://doi.org/10.4199/C00141ED2V01Y201607ISP066>
10. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature.* 2010;468(7321):232–243. PMID: 21068832 <https://doi.org/10.1038/nature09613>
11. Ally A, Powell I, Ally MM, Chaitoff K, Nauli SM. Role of Neuronal Nitric Oxide Synthase on Cardiovascular Functions in Physiological and Pathophysiological States. *Nitric Oxide.* 2020;102:52–73. PMID: 32590118 <https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.06.004>
12. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances. *Pharmacol Rev.* 2009;61(1):62–97. PMID: 19293146 <https://doi.org/10.1124/pr.108.000547>
13. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiol Rev.* 2019;99(1):311–379. PMID: 30379623 <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2017>
14. Reina-Torres E, De Ieso ML, Pasquale LR, Madekurozwa M, van Batenburg-Sherwood J, Overby DR. The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis. *Prog Retin Eye Res.* 2021; 83:100922. PMID: 33253900 <https://doi.org/10.1016/j.preteyres.2020.100922>
15. Vanin AF. Physico-Chemistry of Dinitrosyl Iron Complexes as a Determinant of Their Biological Activity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10356. PMID: 34638698 <https://doi.org/10.3390/ijms221910356>
16. Kosmachevskaya OV, Nasybullina EI, Shumayev KB, Novikova NN, Topunov AF. Protective Effect of Dinitrosyl Iron Complexes Bound with Hemoglobin on Oxidative Modification by Peroxynitrite. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13649. PMID: 34948445 <https://doi.org/10.3390/ijms222413649>
17. Hsiao HY, Chung CW, Santos JH, Villaflores OB, Lu TT. Fe in biosynthesis, translocation, and signal transduction of NO: Toward bioinorganic engineering of dinitrosyl iron complexes into NO-delivery scaffolds for tissue engineering. *Dalton Trans.* 2019;48(26):9431–9453. <https://doi.org/10.1039/C9DT00777F>
18. Mülsch A, Mordvintsev P, Vanin AF, Busse R. The potent vasodilating and guanylylcyclase activating dinitro-zyl-iron (11) complex is stored in a protein-bound form in vascular tissue and is re-released by thiols. *FEBS Lett.* 1991;294(3):252–256. PMID: 1684553 [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(91\)81441-a](https://doi.org/10.1016/0014-5793(91)81441-a)
19. Stomberski CT, Hess DT, Stamler JS. Protein S-nitrosylation: Determinants of Specificity and Enzymatic Regulation of S-nitrosothiol-based Signaling. *Antiox Redox Signal.* 2019;30(10):1331–1351. PMID: 29130312 <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7403>
20. Gow AJ. The biological chemistry of nitric oxide as it pertains to the extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(2):150–152. PMID: 16565423 <https://doi.org/10.1513/pats.200506-058BG>
21. McMahon TJ, Doctor A. Extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide: role of reversible S-nitrosylation of erythrocytic hemoglobin. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(2):153–160. PMID: 16565424 <https://doi.org/10.1513/pats.200507-066BG>
22. Erwin PA, Lin AJ, Golan DE, Michel T. Receptor-regulated dynamic S-nitrosylation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2005;280(20):19888–19894. PMID: 15774480 <https://doi.org/10.1074/jbc.M413058200>
23. Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;101(5):836–842. PMID: 15543672 <https://doi.org/10.3171/jns.2004.101.5.0836>
24. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science.* 1997;276(5321):2034–2037. PMID: 9197264 <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2034>
25. Krylov VV, Petrikov SS, Solodov AA. *Vnutricherepnaya gipertenziya.* Moscow: Binom Publ.; 2016. (In Russ.)
26. Claassen JAH, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021;101(4):1487–1559. PMID: 33769101 <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2020>
27. Fog M. The relationship between the blood pressure and the tonic regulation of the pial arteries. *J Neurol Psychiatry.* 1958;1(3):187–197. PMID: 21610927 <https://doi.org/10.1136/jnnp.1.3.187>
28. Peixoto AJ. Acute severe hypertension. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1843–1852. PMID: 31693807 <https://doi.org/10.1056/NEJMcpi1901117>
29. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther.* 2005;105(1):23–56. PMID: 15626454 <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.10.002>
30. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017;389(10069):655–666. PMID: 27637674 <https://doi.org/10.1016/j.lancet.2017.03.044>

- org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7
31. Sehba FA, Bederson JB. Nitric oxide in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt1):89–103. PMID: 21116923 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0353-1_18
 32. Dodd WS, Laurent D, Dumont AS, Hasan DM, Jabbour PM, Starke RM, et al. Pathophysiology of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a review. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(15):e021845. PMID: 34325514 <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021845>
 33. Ikram A, Javaid MA, Ortega-Gutierrez S, Selim M, Kelangi S, Anwar SMH, et al. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(1):106064. PMID: 34464924 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106064>
 34. Siuta M, Zuckerman SL, Mocco J. Nitric oxide in cerebral vasospasm: theories, measurement, and treatment. *Neurol Res Int.* 2013;2013:972417. PMID: 23878735 <https://doi.org/10.1155/2013/972417>
 35. Woszczyk A, Deinsberger W, Böker DK. Nitric oxide metabolites in cisternal CSF correlate with cerebral vasospasm in patients with a subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir.* 2003;145(4):257–264. PMID: 12748885 <https://doi.org/10.1007/s00701-003-0004-7>
 36. Jung CS, Oldfield EH, Harvey-White J, Espey MG, Zimmermann M, Seifert V, et al. Association of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase with cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2007;107(5):945–950. PMID: 17977265 <https://doi.org/10.3171/JNS-07/11/0945>
 37. Durmaz R, Ozkara E, Kanbak G, Arslan OC, Dokumacioğlu A, Kartkaya K, et al. Nitric oxide level and adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *Turk Neurosurg.* 2008;18(2):157–164. PMID: 18597230
 38. Kalinkin AA. *Nimodipin i sul'fat magniya v profilaktike i lechenii sosudistogo spazma u bol'nykh s subarakhnoidal'nym krovoizliyaniem vsledstvie razryva tserebral'nykh anevrizm: cand. med. sci. diss. synopsis. Moscow; 2016. (In Russ.)*
 39. Kho GS, Kandasamy R, Bujang MA, Swammy M, Mustapha M, Abdullah JM. Ratio of Nitric Oxide Metabolite Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum, and Their Correlation with Severity and Outcome in Patients with Subarachnoid Haemorrhage. *Malays J Med Sci.* 2021;28(6):42–54. PMID: 35002489 <https://doi.org/10.21315/mjms2021.28.6.5>
 40. Staub F, Graf R, Gabel P, Köchling M, Klug N, Heiss WD. Multiple interstitial substances measured by microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg.* 2000;47(5):1106–1116. PMID: 11063103 <https://doi.org/10.1097/00006123-200011000-00016>
 41. Khaldi A, Zauner A, Reinert M, Woodward JJ, Bullock MR. Measurement of nitric oxide and brain tissue oxygen tension in patients after severe subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg.* 2001;49(1):33–40. PMID: 11440457 <https://doi.org/10.1097/00006123-200107000-00005>
 42. Sakowitz OW, Wolfrum S, Sarrafzadeh AS, Stover JF, Lanksch WR, Unterberg AW. Temporal profiles of extracellular nitric oxide metabolites following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;81:351–354. PMID: 12168345 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6738-0_89
 43. Hosmann A, Milivojevic N, Dumitrescu S, Reinprecht A, Weidinger A, Kozlov AV. Cerebral nitric oxide and mitochondrial function in patients suffering aneurysmal subarachnoid hemorrhage—a translational approach. *Acta Neurochir.* 2021;163(1):139–149. PMID: 32839865 <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04536-x>
 44. Pluta RM, Thompson BG, Dawson TM, Snyder SH, Boock RJ, Oldfield EH. Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm. *J Neurosurg.* 1996;84(4):648–654. PMID: 8613858 <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.4.0648>
 45. Pluta RM. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;104:139–147. PMID: 18456999 https://doi.org/10.1007/978-3-211-75718-5_28
 46. Berra LV, Carcereri De Prati A, Suzuki H, Pasqualin A. The role of constitutive and inducible nitric oxide synthase in the human brain after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci.* 2007;51(1):1–9. PMID: 17369785
 47. Sobey CG. Cerebrovascular dysfunction after subarachnoid haemorrhage: novel mechanisms and directions for therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28(11):926–929. PMID: 11703398 <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2001.03550.x>
 48. Sobey CG, Quan L. Impaired cerebral vasodilator responses to NO and PDE V inhibition after subarachnoid hemorrhage. *Am J Physiol.* 1999;277(5):H1718–H1724. PMID: 10564124 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.5.H1718>
 49. Inoha S, Inamura T, Ikezaki K, Nakamizo A, Amano T, Fukui M. Type V phosphodiesterase expression in cerebral arteries with vasospasm after subarachnoid hemorrhage in a canine model. *Neurol Res.* 2002;24(6):607–612. PMID: 12238630 <https://doi.org/10.1179/016164102101200447>
 50. Atalay B, Caner H, Cekinmez M, Ozen O, Celasun B, Altinors N. Systemic Administration Of Phosphodiesterase V Inhibitor, Sildenafil Citrate, Forattenuation Of Cerebral Vasospasm After Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 2006;59(5):1102–1108. PMID: 17143244 <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000245605.22817.44>
 51. Han BH, Vellimana AK, Zhou ML, Milner E, Zipfel GJ. Phosphodiesterase 5 inhibition attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2012;70(1):178–187. PMID: 21796010 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822ec2b0>
 52. Washington CW, Derdeyn CP, Dhar R, Arias EJ, Chicoine MR, Cross DT, et al. A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2016;124(2):318–327. PMID: 26314998 <https://doi.org/10.3171/2015.2.JNS142752>
 53. Mukherjee KK, Singh SK, Khosla VK, Mohindra S, Salunke P. Safety and efficacy of sildenafil citrate in reversal of cerebral vasospasm: a feasibility study. *Surg Neurol Int.* 2012;3:3. PMID: 22347673 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.92164>
 54. Dhar R, Washington C, Diringier M, Mazulia A, Jafri H, Derdeyn C, et al. Acute effect of intravenous sildenafil on cerebral blood flow in patients with vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2016;25(2):201–204. PMID: 26940913 <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0243-0>
 55. Zhao D, Liu Q, Ji Y, Wang G, He X, Tian W, et al. Effect of 18β-glycyrrhetic acid on cerebral vasospasm caused by asymmetric dimethylarginine after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurol Res.* 2015;37(6):476–483. PMID: 25475507 <https://doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000462>
 56. Li H, Wu W, Liu M, Zhang X, Zhang QR, Ni L, Hang CH. Increased cerebrospinal fluid concentrations of asymmetric dimethylarginine correlate with adverse clinical outcome in subarachnoid hemorrhage patients. *J Clin Neurosci.* 2014;21(8):1404–1408. PMID: 24814854 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.11.038>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Природов Александр
Владиславович**

доктор медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, заслуженный врач города Москвы;

<https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, aprirodov@yandex.ru;

17%: формулировка медицинской проблемы, анализ научной литературы, редакция текста рукописи

Журавель Сергей Владимирович

доктор медицинских наук, заведующий научным отделением анестезиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии имени профессора В.Д. Малышева ЛФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

<https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>, zhuravelsv@sklif.mos.ru;

16% вклад: планирование дизайна работы, редакция текста рукописи

- Бахарев Евгений Юрьевич** кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-1525-1585>, ads_nvz@mail.ru;
 15%: анализ научной литературы, написание текста рукописи
- Гончарова Ирина Игоревна** кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, старший научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-5685-4916>, goncharovaii@sklif.mos.ru;
 15%: анализ научной литературы, написание текста рукописи, работа с иллюстрациями
- Зорин Павел Дмитриевич** врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии № 1 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии имени профессора В.Д. Малышева ЛФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ;
<https://orcid.org/0009-0003-9157-2943>, zorinpd@mail.ru;
 14%: написание текста рукописи, работа с иллюстрациями
- Клычникова Елена Валерьевна** кандидат медицинских наук, заведующая научным отделением клинко-биохимической лаборатории экстренных исследований ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры общей патологии МБФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, klychnikovaev@sklif.mos.ru;
 10%: редакция текста рукописи
- Тазина Елизавета Владимировна** кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинко-биохимической лаборатории экстренных исследований ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0001-6079-1228>, tazinaev@sklif.mos.ru;
 5%: редакция текста рукописи
- Гринь Андрей Анатольевич** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>, grinaa@sklif.mos.ru;
 4%: редакция текста рукописи
- Петриков Сергей Сергеевич** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», врач-анестезиолог-реаниматолог, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru;
 4%: редакция текста рукописи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The Role of Nitric Oxide in the Autoregulation of Cerebral Blood Flow and the Pathogenesis of Cerebral Vascular Spasm in Patients with Ruptured Cerebral Aneurysms

A.V. Prirodov^{1,2}, S.V. Zhuravel^{1,2,3}, E.Yu. Bakharev¹, I.I. Goncharova¹, P.D. Zorin^{1,2} ✉, E.V. Klychnikova^{1,2}, E.V. Tazina¹, A.A. Grin^{1,2}, S.S. Petrikov^{1,3}

Neurosurgical Department

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
 3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
 1, Ostrovitianova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
 20, bldg. 1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

✉ **Contacts:** Pavel D. Zorin, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation No 1, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: zorinpd@mail.ru

ABSTRACT The presented literature review is devoted to the role of the endothelial relaxing factor – nitric oxide (NO) – in the regulation of cerebral blood flow in patients with ruptured intracranial aneurysms. Modern views on the physiology of NO, methods of regulation and autoregulation of its synthesis are described, experimental and clinical data on the disruption of the production of the endothelial relaxing factor in subarachnoid hemorrhage are presented.

Keywords: angiospasm, vascular spasm, SAH, nitrogen monoxide, cerebral aneurysm, inhalation

For citation Prirodov AV, Zhuravel SV, Bakharev EYu, Goncharova II, Zorin PD, Klychnikova EV, et al. The Role of Nitric Oxide in the Autoregulation of Cerebral Blood Flow and the Pathogenesis of Cerebral Vascular Spasm in Patients with Ruptured Cerebral Aneurysms. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(4):637–649. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-637-649> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare no conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship This work was supported by an ANO grant (Agreement No. 1603-32/23c)

Affiliations

Aleksandr V. Prirodov

Doctor of Medical Sciences, Head, Neurosurgical Department; Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Fundamental Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Honored Doctor of Moscow;
<https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, aprirodov@yandex.ru;
 17%, formulation of the medical problem, analysis of scientific literature, text editing

Sergey V. Zhuravel	Doctor of Medical Sciences, Head, Scientific Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care named after Professor V.D. Malyshev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0000-0002-9992-9260 , zhuravelsv@sklif.mos.ru; 16%, planning the design of the work, text editing
Evgeniy Yu. Bakharev	Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Senior Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1525-1585 , ads_nvz@mail.ru; 15%, analysis of scientific literature, writing the text of the manuscript
Irina I. Goncharova	Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist-Resuscitator, Senior Researcher, Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-5685-4916 , goncharovaii@sklif.mos.ru; 15%, analysis of scientific literature, writing the text of the manuscript, working with illustrations
Pavel D. Zorin	Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation No 1, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; postgraduate student, Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care named after Professor V.D. Malyshev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0009-0003-9157-2943 , zorinpd@mail.ru; 14%, writing the text of the manuscript, working with illustrations
Elena V. Klychnikova	Candidate of Medical Sciences, Head, Scientific Department of the Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor, Department of General Pathology, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0000-0002-3349-0451 , klychnikovaev@sklif.mos.ru; 10%, text editing
Elizaveta V. Tazina	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Scientific Department of the Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6079-1228 , tazinaev@sklif.mos.ru; 5%, text editing
Andrey A. Grin	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Head, Scientific Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Fundamental Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0000-0003-3515-8329 , grinaa@sklif.mos.ru; 4%, text editing
Sergey S. Petrikov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Director, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Anesthesiologist-Resuscitator, Professor, Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru; 4%, text editing

Received on 31.01.2023

Review completed on 19.06.2023

Accepted on 26.09.2023

Поступила в редакцию 31.01.2023

Рецензирование завершено 19.06.2023

Принята к печати 26.09.2023