

Динамика показателей окислительного стресса и эндогенных факторов сосудистой регуляции у больных при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм

Е.В. Клычникова^{1,2}✉, С.С. Петриков¹, А.В. Природов^{1,2}, Е.Ю. Бахарев¹, С.В. Силкин³, Е.В. Тазина¹, А.А. Темнов³, А.С. Богданова¹

Научная клиничко-биохимическая лаборатория экстренных методов исследования

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

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

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

117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»

141701, Российская Федерация, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

✉ Контактная информация: Клычникова Елена Валерьевна, кандидат медицинских наук, заведующая научной клиничко-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Email: klychnikovaev@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Основными причинами неудовлетворительного исхода хирургического лечения больных при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии (САК) вследствие разрыва церебральных аневризм являются сосудистый спазм (СС) и отсроченная ишемия мозга. Лизис сгустков крови в субарахноидальном пространстве приводит к высвобождению большого количества различных вазоактивных факторов, которые стимулируют цитотоксические, воспалительные реакции и окислительный стресс, что, возможно, является одной из причин развития СС и вторичного ишемического повреждения головного мозга.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики показателей окислительного стресса и факторов эндогенной сосудистой регуляции у больных при нетравматическом САК вследствие разрыва церебральных аневризм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пролежены и обследованы 80 пациентов в остром периоде САК вследствие разрыва церебральных аневризм. Средний возраст пациентов составил 51,7 года. В качестве контрольной группы (норма) обследовали 25 практически здоровых людей, средний возраст которых составил 32,7±8,6 года. Для исследования использовали сыворотку крови и спинномозговую жидкость пациентов. Точками исследования являлись 0-е, 1-е, 3-и и 7-е сутки после поступления пациента в стационар. Выраженность окислительного стресса оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) и общей антиокислительной активности сыворотки крови (ОАА); вазотоническую функцию эндотелия сосудов – по содержанию стабильных метаболитов оксида азота (NOx) и концентрации ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Биохимические исследования проводили на биохимическом анализаторе "Olympus AU2700" (Beckman Coulter, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено, что у больных с САК уже при поступлении в стационар имел место выраженный окислительный стресс (повышение уровня МДА, снижение уровня ОАА), который приводил к дисбалансу в эндогенной регуляции сосудистого тонуса (снижение уровня NOx, повышение концентрации АПФ) и усиливался к 7-м суткам после поступления в стационар. Была зафиксирована высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), пик повышения которой приходился на 7-е сутки наблюдения. Определение активности ЛДГ может быть перспективным в качестве биомаркера ишемического повреждения головного мозга и прогностического показателя развития неблагоприятного исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода в лечении пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием. В качестве терапевтической цели наиболее актуально удаление крови из субарахноидального пространства головного мозга для предотвращения усиления окислительного стресса и ангиоспазма.

Ключевые слова:

субарахноидальное кровоизлияние, церебральный ангиоспазм, окислительный стресс, эндогенная сосудистая регуляция, церебральная ишемия

Ссылка для цитирования

Клычникова Е.В., Петриков С.С., Природов А.В., Бахарев Е.Ю., Силкин С.В., Тазина Е.В. и др. Динамика показателей окислительного стресса и эндогенных факторов сосудистой регуляции у больных при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2024;13(4):562–569. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-562-569>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования (соглашение № 075-03-2022-107, проект № 0714-2020-0006)

АА — аневризма артерий
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
 КТ — компьютерная томография
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 МДА — малоновый диальдегид

ОАА — общая антиокислительная активность
 СС — сосудистый спазм
 САК — субарахноидальное кровоизлияние
 ТГ — триглицериды
 ЦА — церебральный ангиоспазм
 NOx — стабильные метаболиты оксида азота

ВВЕДЕНИЕ

Частота нетравматического субарахноидального кровоизлияния (САК) вследствие разрыва церебральных аневризм составляет от 2 до 20 случаев на 100 000 человек в год [1]. Потребность в операциях по поводу церебральных аневризм в Российской Федерации составляет 5 на 100 000 населения в год, то есть примерно 7325 операций в год [2]. Основной причиной неудовлетворительного исхода хирургического лечения данной категории больных является церебральный сосудистый спазм (СС) и отсроченная ишемия мозга [3]. Церебральный СС — специфическое осложнение САК, возникающее в ответ на попадание крови в цистерны основания мозга [1]. Последующий лизис сгустков крови в субарахноидальном пространстве приводит к высвобождению большого количества различных вазоактивных факторов (эритроциты, гемоглобин, факторы свертывания крови), которые стимулируют цитотоксические, воспалительные реакции и окислительный стресс, что приводит к развитию СС и вторичному ишемическому повреждению головного мозга [3–7]. Одним из механизмов развития СС является нарушение метаболических путей оксида азота/синтазы оксида азота (NO/NOS) [8–10]. Таким образом, понимание роли окислительного стресса, в частности, перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, дисфункции эндотелия (факторов эндогенной сосудистой регуляции оксида азота и ангиотензинпревращающего фермента) в патологии САК может стать новой целью для терапевтического воздействия.

Целью исследования явилось изучение динамики показателей окислительного стресса и факторов эндогенной сосудистой регуляции у больных при нетравматическом САК вследствие разрыва церебральных аневризм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 пациентов в остром периоде САК вследствие разрыва аневризмы артерий головного мозга, проходивших лечение в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

В исследование вошли пациенты, оперированные микрохирургически на базе отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в связи с разрывом аневризмы артерий (АА) в первые 72 часа от начала заболевания. Данное исследование проводилось с одобрения Этического комитета НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Критериями включения в исследование были:

- наличие АА, подтвержденной ангиографически;
- срок оперативного вмешательства не позднее 72 часов от момента кровоизлияния;
- тяжесть состояния при поступлении по классификации *Hunt-Hess* I–IV ст.;
- массивное базальное САК по классификации *Fisher* III–IV тип, по классификации *A. Hijdra* более 15 баллов;
- отсутствие признаков сосудистого спазма по данным дооперационных методов обследования (компьютерная томографическая (КТ) ангиография, дигитальная субтракционная церебральная ангиография, транскраниальная доплерография).

Перед оперативным лечением в обязательном порядке проводили физикальный осмотр (с оценкой дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой систем), оценивали неврологический статус, выполняли транскраниальную доплерографию, КТ головного мозга (с оценкой выраженности кровоизлияния по классификациям *Fisher* и *A. Hijdra*), КТ-ангиографию или дигитальную субтракционную церебральную ангиографию, лабораторное обследование.

Среди пациентов было 42 мужчины (52,5%) и 38 женщин (47,5%). Средний возраст составил 51,7 года (минимальный возраст — 30 лет, максимальный — 75 лет). Распределение пациентов по тяжести состояния по шкале *Hunt-Hess* составило: II ст. тяжести — 21 пациент (26,25%), III ст. тяжести — 47 пациентов (58,75%), IV ст. тяжести — 12 пациентов (15%). Пациентов I ст. тяжести состояния среди данных больных не было. Выраженность кровоизлияния по классификации *Hijdra* в среднем составила 22,7 балла (минимум 15 баллов, максимум 30 баллов).

В качестве контрольной группы (норма) обследовали 25 здоровых людей, средний возраст которых составил 32,7±8,6 года, соотношение мужчины/женщины — 17/8.

Для исследования использовали сыворотку крови и спинномозговую жидкость пациентов. Точками исследования являлись: 0 — поступление (до оперативного вмешательства), 1 — 1-е сутки, 3 — 3-и сутки, 7 — 7-е сутки после поступления пациента в стационар.

Выраженность окислительного стресса оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) — флуориметрическим методом [11], общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови и спинномозговой жидкости — фотометрическим методом на биохимическом анализаторе "Olympus AU2700" (Beckman Coulter,

США) с использованием реактивов фирмы "Randox" (Великобритания), и коэффициенту окислительного стресса МДА/ОАА, рассчитанному по формуле:

$$(МДА_n : МДА_k) : (ОАА_n : ОАА_k),$$

где МДА_n, ОАА_n — значения показателей МДА, ОАА у обследованных пациентов; МДА_k, ОАА_k — средние значения показателей МДА, ОАА в контрольной группе (норма).

Вазотоническую функцию эндотелия сосудов оценивали по содержанию стабильных метаболитов оксида азота (NOx) и концентрации ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Определение NOx проводили с помощью реакции Грисса [12], АПФ — фотометрическим методом на биохимическом анализаторе "Olympus AU2700" (Beckman Coulter, США). Использовали реактивы фирмы Audit Diagnostics, Ирландия. Сопряженность взаимодействия NOx и АПФ оценивали по коэффициенту NOx/АПФ, отражающему дисбаланс между эндотелийзависимой вазодилатацией и вазоконстрикцией, который рассчитывали по формуле:

$$(NOx_n : NOx_k) : (АПФ_n : АПФ_k),$$

где NOx_n, АПФ_n — значения показателей NOx и АПФ у обследованных пациентов; NOx_k, АПФ_k — средние значения показателей NOx и АПФ в контрольной группе (норма).

Биохимические исследования проводили на биохимическом анализаторе "Olympus AU2700" (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов фирмы "Beckman Coulter" (США).

Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 13.3 TIBCO Software Inc. Данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Исследуемые группы сопоставляли между собой с применением U-критерия Манна-Уитни. За уровень статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке выраженности окислительного стресса у обследованных пациентов было выявлено, что исходно при поступлении уровень МДА в сыворотке крови (3,507 мкмоль/л) в 1,5 раза ($p < 0,05$) превышал значения МДА в норме (2,27 мкмоль/л). Уровень ОАА сыворот-

ки крови (1,37 ммоль/л) в 1,2 раза был ниже нормы (1,61 ммоль/л) (табл. 1). Коэффициент окислительного стресса МДА/ОАА (0,96), отражающий баланс в системе прооксиданты/антиоксиданты, в 3,4 раза ($p < 0,05$) превосходил нормальные значения (3,27) (табл. 1). При исследовании эндогенных факторов сосудистой регуляции было обнаружено, что концентрация NOx в сыворотке крови (6,4 мкмоль/л) больных с нетравматическим САК была в 2,9 раза ниже по сравнению с нормой (18,61 мкмоль/л), тогда как концентрация АПФ (62,4 мкмоль/л) в 1,4 раза превышала нормальные значения данного показателя (45 мкмоль/л) ($p < 0,05$). Коэффициент NOx/АПФ, отражающий соотношение между вазодилатирующими и вазоконстрикторными компонентами крови, был снижен в 4,8 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таким образом, в данном исследовании выявлено, что у пострадавших с САК уже при поступлении происходит активация окислительного стресса и нарушение вазотонической функции эндотелия.

К 3–7-м суткам наблюдения отмечалось усиление свободнорадикальных процессов, которое проявлялось повышением уровня МДА на 3-и и 7-е сутки относительно нормы ($p < 0,05$) (табл. 1). Также в этот период зафиксировано статистически значимое снижение уровня NOx в сыворотке крови и коэффициента NOx/АПФ ($p < 0,05$), что свидетельствовало о развитии сосудистой дисфункции у пациентов с САК.

У пациентов с САК отмечено статистически значимое повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на 1-е и 7-е сутки наблюдения ($p < 0,05$) (табл. 1).

На 7-е сутки у больных с САК выявлено статистически значимое повышение уровня глюкозы в сыворотке крови.

При исследовании показателей окислительного стресса и эндогенных факторов сосудистой регуляции в спинномозговой жидкости выявлено повышение уровня МДА, при этом максимальное увеличение данного показателя зафиксировано на 1-е и 7-е сутки исследования ($p < 0,05$) (табл. 2). Показатель NOx статистически значимо повышался к 7-м суткам ($p < 0,05$), в то время как АПФ статистически значимо не отличался от нормы (табл. 2).

Таблица 1

Динамика показателей окислительного стресса и эндогенных факторов сосудистой регуляции в сыворотке крови у больных с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии

Table 1

Dynamics of oxidative stress indices and endogenous factors of vascular regulation in blood serum of patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhages in critical condition

Показатели	Норма, Me (Q1; Q3)	Сутки, Me (Q1; Q3)			
		0	1	3	7
МДА, мкмоль/л	2,27 (2,11; 2,47)	3,507 (3,130; 3,592)*	3,766 (3,507; 3,781)*	4,112 (3,652; 4,113)*	4,559 (4,535; 4,583)*
ОАА, ммоль/л	1,61 (1,56; 1,68)	1,37 (1,23; 2,74)	1,39 (1,1; 2,78)	1,42 (1,2; 2,86)	1,31 (1,1; 2,51)
Коэффициент МДА/ОАА	0,96 (0,91; 1,11)	3,27 (2,39; 4,43)*	3,74 (2,9; 4,55)*	3,22 (2,33; 5,36)*	3,02 (2,31; 5,06)*
NOx, мкмоль/л	18,61 (17,70; 23,62)	6,40 (3,33; 6,47)*	4,84 (3,19; 6,24)*	5,34 (4,09; 6,79)*	5,85 (4,89; 6,80)*
АПФ, мкмоль/л	45,00 (36,45; 55,15)	62,4 (60,7; 62,7)*	40,9 (39,6; 43,6)	37,7 (36,3; 40,2)	31,1 (30,4; 31,9)
Коэффициент NOx/АПФ	1,02 (0,85; 1,25)	0,21 (0,11; 0,21)*	0,24 (0,16; 0,29)*	0,31 (0,22; 0,38)*	0,38 (0,32; 0,43)*
Альбумин, г/л	43,12 (41,69; 44,53)	38,11 (37,99; 40,06)*	42,29 (37,86; 42,44)	35,53 (35,41; 35,79)*	34,38 (33,98; 34,78)*
Глюкоза, ммоль/л	5,00 (4,55; 5,26)	4,38 (3,58; 5,15)	3,96 (3,72; 4,93)	5,38 (3,46; 6,82)	13,32 (12,65; 13,98)*
ЛДГ, Ед/л	155,40 (140,19; 177,20)	243,05 (196,35; 247,85)	213,29 (191,89; 244,09)*	205,70 (181,22; 231,77)	261,50 (252,06; 270,95)*

Примечания: * — $p < 0,05$ по отношению к норме. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДА — малоновый диальдегид; ОАА — общая антиокислительная активность; NOx — оксид азота

Notes: * — $p < 0,05$ relative to the Control group (norm). АПФ — angiotensin-converting enzyme; ЛДГ — lactate dehydrogenase; МДА — malonic dialdehyde; ОАА — total antioxidant status; NOx — nitrogen oxide

Таблица 2

Динамика показателей окислительного стресса и эндогенных факторов сосудистой регуляции в спинномозговой жидкости у больных с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии

Table 2

Dynamics of oxidative stress indices and endogenous factors of vascular regulation in cerebrospinal fluid in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage in critical condition

Показатели	Норма, Ме (Q1; Q3)	Сутки, Ме (Q1; Q3)			
		0	1	3	7
МДА, мкмоль/л	0,248 (0,184; 0,257)	0,317 (0,291; 0,371)*	0,538 (0,371; 0,644)*	0,317 (0,283; 0,348)*	0,471 (0,429; 0,512)*
NOx, мкмоль/л	5,16 (2,66; 8,97)	18,61 (11,37; 18,95)*	14,55 (8,56; 17,92)	19,42 (11,39; 20,91)*	20,04 (19,55; 20,53)*
АПФ, мкмоль/л	4,3 (4,2; 4,5)	6,8 (5,2; 7,7)*	4,4 (3,9; 4,6)	2,7 (2,6; 3,4)	4,8 (4,5; 5,0)
Альбумин, г/л	0,08 (0,07; 0,11)	0,43 (0,40; 1,10)*	0,18 (0,17; 0,28)*	0,10 (0,08; 0,11)	0,25 (0,13; 0,36)*
Глюкоза, ммоль/л	4,17 (3,89; 4,28)	3,46 (3,43; 3,84)	4,20 (4,18; 4,45)	3,53 (3,27; 3,64)	3,65 (3,15; 4,16)
ЛДГ, Ед/л	5,48 (4,75; 7,46)	12,69 (11,29; 14,10)*	12,25 (7,71; 12,82)	10,92 (7,65; 16,33)*	72,01 (53,80; 90,21)*

Примечания: * – $p < 0,05$ по отношению к норме. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МДА – малоновый диальдегид; NOx – оксид азота

Notes: * – $p < 0.05$ relative to the Control group (norm). АПФ – angiotensin-converting enzyme; ЛДГ – lactate dehydrogenase; МДА – malonic dialdehyde; NOx – nitrogen oxide

При исследовании активности ЛДГ в спинномозговой жидкости выявлено статистически значимое ее повышение на 1-е и 7-е сутки наблюдения ($p < 0,05$) (табл. 2). Также необходимо отметить, что активность ЛДГ на 7-е сутки в 13,1 раза превышала значения нормы ($p < 0,008$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у больных с САК вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга имеет место выраженное усиление окислительного стресса, которое приводит к дисбалансу в эндогенной регуляции сосудистого тонуса. Данные изменения могут являться маркерами развития церебрального ангиоспазма (ЦА) и вторичной ишемии мозга. Повышение активности ЛДГ как в сыворотке крови, так и в спинномозговой жидкости свидетельствует о развитии гипоксического состояния у больных с САК, которое наиболее выражено к 7-м суткам от момента поступления в стационар.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты свидетельствуют о существенных метаболических нарушениях, происходящих у пациентов при нетравматическом САК вследствие разрыва церебральных аневризм. Ряд исследований подчеркивают важную роль коагуляционного каскада, окислительного стресса, нейровоспаления и гемолиза в патогенезе развития вторичного повреждения головного мозга, что влияет на клинический исход заболеваний, сопровождающихся спонтанным внутримозговым кровоизлиянием [13, 14]. Изучение патофизиологии развития вторичного повреждения мозга после САК поможет идентифицировать перспективные клеточные и молекулярные мишени для лечения, выявить наиболее чувствительные биомаркеры сыворотки крови и спинномозговой жидкости для прогнозирования развития и оценки влияния различных видов терапии (хирургической или фармакологической) на развитие вторичного повреждения головного мозга после САК. В нашем исследовании было установлено, что у пациентов с САК отмечалось статистически значимое увеличение уровня МДА и коэффициента МДА/ОАА, зафиксированное сразу же при поступлении и сохранявшееся до 7-х суток наблюдения. Усиление перекисного окисления липидов способствует дестабилизации и повреждению клеточных

мембран и может быть одной из причин развития вазогенного, цитотоксического или смешанного отека головного мозга. Одним из основных механизмов активации свободно-радикальных процессов и развития ЦА является повышение концентрации металлов переменной валентности, в частности, при распаде гемоглобина образуется трехвалентное железо, которое является мощным активатором свободнорадикальных процессов. Как двухвалентное (Fe^{2+}), так и трехвалентное (Fe^{3+}) железо может генерировать очень разрушительный гидроксильный радикал (OH^*) через реакцию Фентона и цикл Хабера–Вайса соответственно. Продукция кислородных радикалов, катализируемая свободным железом, также может нарушать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), приводя к усилению вазогенного отека и повышению внутричерепного давления [15]. Этот факт доказывает повышение уровня альбумина в спинномозговой жидкости сразу же при поступлении и его снижение в сыворотке крови пациентов с САК уже при поступлении, что может свидетельствовать о нарушении ГЭБ. В первые сутки исследования также наблюдалось снижение уровня NOx и повышение АПФ, что указывало на нарушение вазотонической функции эндотелия уже при поступлении. О преобладании процессов вазоконстрикции над вазодилатацией свидетельствовало также статистически значимое снижение коэффициента NOx/АПФ. Развитие отсроченной церебральной ишемии является многофакторным процессом, который развивается во времени. Эту гипотезу подтверждает динамика активности ЛДГ, которая статистически значимо повышается на 1-е и 7-е сутки наблюдения ($p < 0,05$). ЛДГ является цитоплазматическим ферментом, участвующим в анаэробном пути метаболизма, и присутствует почти во всех тканях организма в виде различных изомеров. Высокие уровни ЛДГ в сыворотке крови могут наблюдаться при наличии повреждения органов, гипоксических состояниях и некоторых четко определенных заболеваниях. Высокие значения ЛДГ в сыворотке крови были связаны с площадью поражения головного мозга у пациентов [16]. Обнаружено, что в популяции пациентов с САК высокие значения ЛДГ в сыворотке до микрохирургического клипирования были связаны с неблагоприятным неврологическим исходом через 3 месяца [17], в другой когорте пациентов с САК высо-

кие значения ЛДГ в сыворотке были связаны с ранней летальностью [18]. Таким образом, определение активности ЛДГ в сыворотке крови и спинномозговой жидкости может быть перспективным в качестве биомаркера ишемического повреждения головного мозга и прогностического показателя в развитии неблагоприятного исхода, что требует дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в данной работе результаты имеют общепатофизиологический характер и могут быть экстраполированы на другие патологии. Понимание роли окислительного стресса, в частности, перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и дисфункции эндотелия (факторов эндогенной сосудистой регуляции оксида азота и ангиотензин-превращающего фермента) в патологии САК может стать новой целью для терапевтического воздействия. Кроме того, в последнее время активно ведется поиск новых диагностических систем и терапевтических препаратов для диагностики и лечения опухолей с высокой васкуляризацией, например, глиобластомы. В частности, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) был идентифицирован как критический регулятор ангиогенеза. Данные исследователей убедительно свидетельствуют о том, что ремоделирование сосудов, вызванное лечением анти-VEGF, приводит к более гипоксическому микроокружению опухоли. Это способствует метаболическому изменению опухолевых клеток в сторону гликолиза, что приводит к уменьшению их инвазии в мозг.

Полученные данные в ходе нашего исследования свидетельствуют о необходимости комплексного подхода в лечении пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями. В качестве терапевтических целей наиболее актуально удаление крови из субарахноидального пространства головного мозга для предотвращения усиления окислительного стресса и ангиоспазма (хирургически и фармакопрепаратами).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Геморрагический инсульт. Клинические рекомендации. МЗ РФ, 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/525_2 [Дата обращения 20 декабря 2023 г.]
2. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Шетова И.М., Кордонский А.Ю., Гринь А.А., Парфенов В.Е. и др. Нейрохирургическая помощь больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга в Российской Федерации. *Нейрохирургия*. 2017;(4):11–20.
3. Крылов В.В., Дашьян В.Г. (ред.) *Хирургия аневризм головного мозга при массивном субарахноидальном кровоизлиянии*. Москва: АБВ-Пресс; 2021.
4. Campbell BCV, Khatir P. Stroke. *The Lancet*. 2020;396(10244):129–142. PMID: 32653056 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
5. Hua W, Chen X, Wang J, Zang W, Jiang C, Ren H, et al. Mechanisms and potential therapeutic targets for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Brain Hemorrhages*. 2020;1(2):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.hest.2020.02.002>
6. Chen Y, Chen S, Chang J, Wei J, Feng M, Wang R. Perihematomal edema after intracerebral hemorrhage: an update on pathogenesis, risk factors, and therapeutic advances. *Frontiers Immunol*. 2021;12:740632. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.740632>
7. Jiang C, Guo H, Zhang Z, Wang Y, Liu S, Lai J, et al. Molecular, pathological, clinical, and therapeutic aspects of perihematomal edema in different stages of intracerebral hemorrhage. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;3948921. PMID: 36164392 <https://doi.org/10.1155/2022/3948921>
8. 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>

ВЫВОДЫ

1. У больных с субарахноидальными кровоизлияниями выявлено статистически значимое повышение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови и спинномозговой жидкости в 1,5 раза и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$), коэффициента окислительного стресса в 3,4 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации свободнорадикальных процессов у данной категории больных уже при поступлении в стационар.

2. Максимальное повышение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у больных с субарахноидальными кровоизлияниями отмечается на 3-и и 7-е сутки наблюдения ($p < 0,05$ относительно нормы), что может свидетельствовать о важной роли окислительного стресса в развитии церебрального ангиоспазма.

3. Концентрация стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови больных с субарахноидальными кровоизлияниями исходно была в 2,9 раза ниже по сравнению с нормой, концентрация ангиотензинпревращающего фермента в 1,4 раза превышала нормальные значения при поступлении в стационар ($p < 0,05$), а коэффициент стабильные метаболиты оксида азота/ангиотензинпревращающий фермент, отражающий соотношение между вазодилатирующими и вазоконстрикторными компонентами крови, был снижен в 4,8 раза ($p < 0,05$). К 7-м суткам наблюдения отмечалось статистически значимое повышение в 3,9 раза уровня стабильных метаболитов оксида азота ($p < 0,05$) в спинномозговой жидкости. Полученные данные свидетельствуют о нарушении вазотонической функции эндотелия сосудов головного мозга, что, возможно, также имеет большое влияние на развитие церебрального ангиоспазма.

4. У больных с субарахноидальными кровоизлияниями отмечалось статистически значимое повышение уровня лактатдегидрогеназы на 1-е и 7-е сутки наблюдения ($p < 0,05$), как в сыворотке крови, так и в спинномозговой жидкости, данный показатель может являться маркером ишемического повреждения головного мозга.

9. 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>
10. Sehba FA, Bederson JB. Nitric oxide in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):99–103. PMID: 21116923 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0353-1_18
11. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии*. 1987;33(1):118–122. PMID: 2437702
12. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови. *Биомедицинская химия*. 2004;50(1):79–85. PMID: 15108630
13. Leclerc JL, Garcia JM, Diller MA, Carpenter A-M, Kamat PK, Hoh BL, et al. A comparison of pathophysiology in humans and rodent models of subarachnoid hemorrhage. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:71. PMID: 29623028 <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00071>
14. Hayman EG, Patel AP, James RF, Simard JM. Heparin and heparin-derivatives in post-subarachnoid hemorrhage brain injury: a multimodal therapy for a multimodal disease. *Molecules*. 2017;22(5):724. PMID: 28468328 <https://doi.org/10.3390/molecules22050724>
15. Loftspring MC. Iron and early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(11):1791–1792. PMID: 20736954 <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.139>
16. Cavalli I, Stella C, Stoll T, Mascia L, Salvagno M, Coppalini G, et al. Serum LDH levels may predict poor neurological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol*. 2023;23(1):228. PMID: 37312033 <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03282-8>

17. Zheng S, Wang H, Chen G, Shanguan H, Yu L, Lin Z, et al. Higher serum levels of lactate dehydrogenase before microsurgery predict poor outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol.* 2021;12:720574. PMID: 34456854 <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.720574>
18. Zan X, Deng H, Zhang Y, Wang P, Chong W, Hai Y, et al. Lactate dehydrogenase predicting mortality in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(10):1565–1573. PMID: 35984334 <https://doi.org/10.1002/acn3.51650>

REFERENCES

- Gemorrageskiy insul't. *Klinicheskie rekomendatsii.* Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/523_2 [Accessed Dec 20, 2023]
- Krylov VV, Dash'yan VG, Shetova IM, Kordonskii AY, Grin' AA, Parfenov VE, et al. Neurosurgical Care for Patients with Cerebrovascular Pathology in Russian Federation. *Russian Journal of Neurosurgery.* 2017;(4):11–20. (In Russ.)
- Krylov VV, Dash'yan VG (eds.). *Khirurgiya anevrizm golovnogo mozga pri massivnom subarakhnoidal'nom krovoizliyanii.* Moscow: ABV-Press Publ.; 2021. (In Russ.)
- Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *The Lancet.* 2020;396(10244):129–142. PMID: 32653056 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
- Hua W, Chen X, Wang J, Zang W, Jiang C, Ren H, et al. Mechanisms and potential therapeutic targets for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Brain Hemorrhages.* 2020;1(2):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.hest.2020.02.002>
- Chen Y, Chen S, Chang J, Wei J, Feng M, Wang R. Perihematomal edema after intracerebral hemorrhage: an update on pathogenesis, risk factors, and therapeutic advances. *Frontiers Immunol.* 2021;12:740632. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.740632>
- Jiang C, Guo H, Zhang Z, Wang Y, Liu S, Lai J, et al. Molecular, pathological, clinical, and therapeutic aspects of perihematomal edema in different stages of intracerebral hemorrhage. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;3948921. PMID: 36164392 <https://doi.org/10.1155/2022/3948921>
- 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/AHA.121.021845>
- 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>
- Sehba FA, Bederson JB. Nitric oxide in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 1):99–103. PMID: 21116923 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0353-1_18
- Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul' LM. Methods of determining lipid peroxidation products in the serum using a thiobarbituric acid test. *Vopr Med Khim.* 1987;33(1):118–122. PMID: 2437702. (In Russ.)
- Golikov PP, Nikolaeva NIu. Analysis of nitrites/nitrates (NOx) in serum. *Biomed Khim.* 2004;50(1):79–85. PMID: 15108630. (In Russ.)
- Leclerc JL, Garcia JM, Diller MA, Carpenter A-M, Kamat PK, Hoh BL, et al. A comparison of pathophysiology in humans and rodent models of subarachnoid hemorrhage. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:71. PMID: 29623028 <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00071>
- Hayman EG, Patel AP, James RF, Simard JM. Heparin and heparin-derivatives in post-subarachnoid hemorrhage brain injury: a multimodal therapy for a multimodal disease. *Molecules.* 2017;22(5):724. PMID: 28468328 <https://doi.org/10.3390/molecules22050724>
- Loftspring MC. Iron and early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(11):1791–1792. PMID: 20736954 <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.139>
- Cavalli I, Stella C, Stoll T, Mascia L, Salvagno M, Coppalini G, et al. Serum LDH levels may predict poor neurological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol.* 2025;23(1):228. PMID: 37312033 <https://doi.org/10.1186/s12883-023-05282-8>
- Zheng S, Wang H, Chen G, Shanguan H, Yu L, Lin Z, et al. Higher serum levels of lactate dehydrogenase before microsurgery predict poor outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol.* 2021;12:720574. PMID: 34456854 <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.720574>
- Zan X, Deng H, Zhang Y, Wang P, Chong W, Hai Y, et al. Lactate dehydrogenase predicting mortality in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(10):1565–1573. PMID: 35984334 <https://doi.org/10.1002/acn3.51650>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ключникова Елена Валерьевна

кандидат медицинских наук, заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры общей патологии медико-биологического факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет);

<https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, klychnikovae@mail.ru;

20%: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи

Петриков Сергей Сергеевич

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», врач-анестезиолог-реаниматолог;

<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru;

20%: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи

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 ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет);

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

15%: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование 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;

10%: сбор и анализ полученных данных, редактирование текста рукописи

Силкин Сергей Владимирович

кандидат химических наук, доцент департамента молекулярной и биологической физики ФГАУ ВО МФТИ;

<https://orcid.org/0000-0002-7368-7355>, silkin.sv@mipt.ru;

10%: редактирование текста рукописи, анализ полученных данных

- Тазина Елизавета Владимировна** кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-6079-1228>, ltazina@yandex.ru;
10%: редактирование текста рукописи, статистическая обработка материала
- Темнов Андрей Александрович** доктор медицинских наук, заведующий лабораторией химического и биотехнологического синтеза ФГАОУ ВО МФТИ; <https://orcid.org/0000-0002-2141-1613>, aa-temnov@yandex.ru;
10%: редактирование текста рукописи, анализ полученных данных
- Богданова Алина Сергеевна** младший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-6608-8493>, bogdanovalina@mail.ru;
5%: сбор материала в соответствии с дизайном исследования, проведение лабораторных исследований

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Dynamics of Oxidative Stress Indices and Endogenous Factors of Vascular Regulation in Patients with Non-Traumatic Subarachnoid Hemorrhage Due to Rupture of Cerebral Aneurysms

E.V. Klychnikova^{1,2}✉, S.S. Petrikov¹, A.V. Prirodov^{1,2}, E.Yu. Bakharev¹, S.V. Silkin³, E.V. Tazina¹, A.A. Temnov³, A.S. Bogdanova¹

Scientific clinical and biochemical laboratory of emergency research methods

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova Str. 1, Moscow, Russian Federation 117513

³ Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University)
Institutskiy per. 9, Dolgoprudny, Moscow Region, Russian Federation 141701

✉ **Contacts:** Elena V. Klychnikova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: klychnikovaev@mail.ru

INTRODUCTION The main reasons for the unsatisfactory outcome of surgical treatment of patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH) due to ruptured cerebral aneurysms are vascular spasm (VS) and delayed cerebral ischemia. Lysis of blood clots in the subarachnoid space leads to the release of a large number of various vasoactive factors that stimulate cytotoxic, inflammatory reactions and oxidative stress, which may be one of the reasons for the development of VS and secondary ischemic brain damage.

THE AIM OF THE STUDY Study of the dynamics of oxidative stress indicators and factors of endogenous vascular regulation in patients with non-traumatic SAH due to ruptured cerebral aneurysms.

MATERIAL AND METHODS A total of 80 patients in the acute period of SAH due to ruptured cerebral aneurysms were treated and examined. The average age of the patients was 51.7 years. The control group (norm) included 25 practically healthy people, whose average age was 32.7±8.6 years. The study used the blood serum and cerebrospinal fluid of the patients. The study points were 0, 1, 3, and 7 days after the patient's admission to the hospital. The severity of oxidative stress was assessed by the level of malonic dialdehyde (MDA) and total antioxidant activity of blood serum (TAA); vasotonic function of vascular endothelium by the content of stable metabolites of nitric oxide (NOx) and the concentration of angiotensin-converting enzyme (ACE). Biochemical studies were carried out on the biochemical analyzer "Olympus AU 2700" (Beckman Coulter, USA).

RESULTS It was revealed that patients with SAH already had pronounced oxidative stress upon admission to the hospital (increased MDA level, decreased TAA level), which led to an imbalance in the endogenous regulation of vascular tone (decreased NOx level, increased ACE concentration) and increased by the 7th day after admission to the hospital. High lactate dehydrogenase (LDH) activity was observed, the peak of which was on the 7th day of observation. Determination of LDH activity may be promising as a biomarker of ischemic brain injury and a prognostic indicator of the development of an unfavorable outcome.

CONCLUSIONS The obtained data indicate the need for a comprehensive approach to the treatment of patients with subarachnoid hemorrhage. The most relevant therapeutic goal is the removal of blood from the subarachnoid space of the brain to prevent increased oxidative stress and angiospasm.

Keywords: subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, oxidative stress, endogenous vascular regulation, cerebral ischemia

For citation Klychnikova EV, Petrikov SS, Prirodov AV, Bakharev EYu, Silkin SV, Tazina EV, et al. Dynamics of Oxidative Stress Indices and Endogenous Factors of Vascular Regulation in Patients with Non-Traumatic Subarachnoid Hemorrhage Due to Rupture of Cerebral Aneurysms. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;13(4):562–569. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-562-569> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education (agreement No. 075-03-2022-107, project No. 0714-2020-0006)

Affiliations

- Elena V. Klychnikova Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor, Department of General Pathology of the Medical and Biological Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, klychnikovaev@mail.ru;
20%, development of research design, analysis of obtained data, writing of manuscript text
- Sergey S. Petrikov Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Anesthesiologist and Resuscitator; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru
20%, development of study design, editing of manuscript text

Alexandr V. Prirodov	Doctor of Medical Sciences, Head of the Neurosurgical Department, Leading Researcher, Emergency Neurosurgery Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Fundamental Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0000-0003-2444-8136 , aprirodov@yandex.ru ; 15%, development of research design, analysis of obtained data, editing of manuscript text
Evgeny Yu. Bakharev	Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Senior Researcher, Emergency Neurosurgery Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1525-1585 , ads_nvz@mail.ru ; 10%, collection and analysis of obtained data, editing of the manuscript text
Sergey V. Silkin	Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Department of Molecular and Biological Physics, Moscow Institute of Physics and Technology; https://orcid.org/0000-0002-7368-7355 , silkin.sv@mipt.ru ; 10%, editing the manuscript text, analysis of the obtained data
Elizaveta V. Tazina	Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6079-1228 , ltazina@yandex.ru ; 10%, editing the manuscript text, statistical processing of the material
Andrey A. Temnov	Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Chemical and Biotechnological Synthesis, Moscow Institute of Physics and Technology; https://orcid.org/0000-0002-2141-1613 , aa-temnov@yandex.ru ; 10%, editing the manuscript text, analysis of the obtained data
Alina S. Bogdanova	Junior Researcher, Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-6608-8493 , bogdanovalina@mail.ru ; 5%, collection of material in accordance with the study design, conducting laboratory studies

Received on 19.01.2024

Review completed on 27.02.2024

Accepted on 17.09.2024

Поступила в редакцию 19.01.2024

Рецензирование завершено 27.02.2024

Принята к печати 17.09.2024