

Влияние ингаляционной терапии экзогенным оксидом азота на показатели окислительного стресса и эндогенной сосудистой регуляции у больных с разрывом церебральных аневризм

Е.В. Клычникова^{1,2} ✉, А.В. Природов^{1,2}, Е.Ю. Бахарев¹, А.А. Кочетова¹, С.С. Петриков^{1,3},
А.А. Гринь^{1,2}, С.В. Журавель^{1,2,3}, И.И. Гончарова¹, А.Ю. Ануров¹, Е.В. Тазина¹

Научная клиничко-биохимическая лаборатория экстренных методов исследования

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

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

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

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

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука

127206, Российская Федерация, Москва, ул. Вучетича, д. 9а

✉ 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@sklif.mos.ru

ВВЕДЕНИЕ

Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) вследствие разрыва церебральных аневризм остаётся одной из наиболее тяжёлых форм острой цереброваскулярной патологии с высоким риском отсроченной ишемии головного мозга. Одним из ключевых патогенетических механизмов при данной патологии являются выраженные нарушения эндогенной регуляции сосудистого тонуса и развитие окислительного стресса. Ингаляционная терапия оксидом азота рассматривается как потенциальный метод модуляции сосудистого тонуса и снижения риска сосудистого спазма.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние ингаляционной терапии оксида азота на выраженность окислительного стресса и нарушения факторов эндогенной регуляции сосудистого тонуса у пациентов в остром периоде нетравматического САК вследствие разрыва церебральных аневризм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 57 пациентов в остром периоде САК, госпитализированные в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период 2020–2025 годов. Основную группу составили 25 пациентов, получавших ингаляционную терапию оксидом азота (50–80 ppm, в течение 3–24 ч/сутки, 4–7 суток после операции); группу сравнения – 32 пациента без данной терапии. Критерии включения: массивное базальное кровоизлияние, клипирование аневризмы в первые 72 часа, тяжесть состояния II–IV по Hunt–Hess. Оценивали уровни малонового диальдегида (МДА), общей антиоксидантной активности, стабильных метаболитов оксида азота (NOx), ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), глюкозы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови и ликворе. Статистический анализ проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, уровень значимости – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов, получавших терапию, уровень NOx в сыворотке статистически значимо повышался во все сроки наблюдения ($p < 0,05$). Коэффициент NOx/АПФ был выше по сравнению с группой без терапии и приближался к значениям контрольной группы, что свидетельствовало о восстановлении баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами. Уровень МДА и коэффициент окислительного стресса были повышены в обеих группах, но достоверных различий между ними не выявлено. Уровень ЛДГ и глюкозы в сыворотке и ликворе повышался в обеих группах, различия между ними статистически незначимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингаляционная терапия оксидом азота способствует восстановлению баланса факторов сосудистой регуляции без усиления окислительного стресса и ишемических повреждений. Метод может рассматриваться как дополнительный компонент комплексной терапии, однако требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова:

субарахноидальное кровоизлияние, оксид азота, окислительный стресс, церебральный ангиоспазм, церебральная ишемия

Ссылка для цитирования

Клычникова Е.В., Природов А.В., Бахарев Е.Ю., Кочетова А.А., Петриков С.С., Гринь А.А. и др. Влияние ингаляционной терапии экзогенным оксидом азота на показатели окислительного стресса и эндогенной сосудистой регуляции у больных с разрывом церебральных аневризм. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2025;14(4):694–702. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-4-694-702>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

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

АОС — антиокислительная система
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
МДА — малоновый диальдегид
НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких
ОАА — общая антиокислительная активность
ПОЛ — перекисное окисление липидов

САК — субарахноидальное кровоизлияние
СС — сосудистый спазм
ЦА — церебральный ангиоспазм
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ШКГ — шкала комы Глазго
iNO — ингаляционная терапия оксидом азота
NO — оксид азота
NOx — стабильные метаболиты оксида азота

ВВЕДЕНИЕ

Основной проблемой лечения пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием (САК) вследствие разрыва церебральных аневризм сосудов головного мозга в послеоперационном периоде является профилактика и лечение отсроченной ишемии головного мозга на фоне церебрального сосудистого ангиоспазма (ЦА). Несмотря на многочисленные исследования, направленные на борьбу с данным осложнением, летальность и частота неблагоприятного исхода у пациентов с САК составляет 17–21% [1, 2].

Ранее были продемонстрированы специфические нарушения у пациентов с САК в виде развития выраженного окислительного стресса и нарушения физиологических механизмов эндогенной регуляции сосудистого тонуса [3].

Применение ингаляционной формы оксида азота (NO) обладает потенциальной терапевтической эффективностью, может обладать положительным влиянием на восстановление механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса.

Целью данной работы являлась оценка влияния ингаляционной терапии NO на выраженность окислительного стресса и нарушения факторов эндогенной регуляции сосудистого тонуса у пациентов в остром периоде нетравматического САК вследствие разрыва церебральных аневризм.

Задачи исследования

1. Изучить динамику уровня стабильных метаболитов оксида азота (NOx) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с САК при проведении ингаляционной терапии экзогенным оксидом азота.

2. Оценить изменения концентрации ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и коэффициента NOx — стабильные метаболиты оксида азота/АПФ у пациентов, получавших ингаляционную терапию, по сравнению с пациентами без терапии.

3. Проанализировать уровень маркёров окислительного стресса (малоновый диальдегид — МДА) и общей антиокислительной активности (ОАА), а также коэффициента окислительного стресса (МДА/ОАА) в сыворотке крови и ЦСЖ пациентов.

4. Оценить изменения неспецифических лабораторных маркёров ишемии и клеточного повреждения

(глюкозы и лактатдегидрогеназы) в сыворотке крови и ЦСЖ на фоне проведения ингаляционной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены 25 пациентов, проходивших лечение с 01.01.2020 по 01.06.2025 в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в остром периоде САК вследствие разрыва церебральных аневризм. Для ингаляционной терапии NO использовали аппарат «Тианокс» (РДС Росатом, Россия). Ингаляционную терапию осуществляли в режимах низкпоточной оксигенотерапии через лицевую маску, во время неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (НИВЛ) при помощи шлема *StarMed CaStar* или при подключении к контуру ИВЛ. Выбор типа респираторной поддержки определялся клиническим состоянием пациента. Ингаляционную терапию NO осуществляли в концентрации 50–80 ppm в потоке кислородо-воздушной смеси. Длительность ингаляционной терапии составляла от 3 до 24 часов в сутки в течение 4–7 дней после оперативного вмешательства.

Дизайн представлен одноцентровым проспективным нерандомизированным исследованием. Группу сравнения составили 32 пациента со схожими лабораторно-инструментальными данными.

Критерии включения пациентов в исследование:

1) массивное базальное САК (3–4-й ст. по классификации *mFisher*, более 15 баллов по шкале *A. Hijdra*) вследствие разрыва аневризм передних отделов артериального круга большого мозга;

2) микрохирургическое клипирование аневризмы в первые 72 часа с момента кровоизлияния;

3) тяжесть состояния II–IV ст. тяжести по шкале *Hunt–Hess* при поступлении;

4) возраст 18–75 лет.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1) наличие ишемических очагов либо зон гипоперфузии головного мозга по данным КТ головного мозга и КТ перфузии до операции или в первые сутки после оперативного лечения;

2) наличие тяжёлой соматической патологии с высоким риском декомпенсации (сахарный диабет тяжёлого течения, III–IV ст. хронической сердечной,

дыхательной, печёночной, почечной недостаточности);

3) необходимость эндоваскулярного выключения аневризмы.

Для оценки тяжести состояния пациентов, выраженности кровоизлияния использовали общепринятые клинические и рентгенологические шкалы (шкала комы Глазго — ШКТ), *Hunt-Hess*, *Fisher* (в модификации [4], *Hijdra*).

В качестве референтной группы обследовали 25 практически здоровых людей, средний возраст которых составил $32,7 \pm 8,6$ года, соотношение мужчины/женщины — 17/8.

Для исследования использовали сыворотку крови и спинномозговую жидкость пациентов. Исследование крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) осуществляли до операции, на 1-е и 3-и сутки после оперативного вмешательства. Выраженность окислительного стресса оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) — флуориметрическим методом, 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).

О наличии дисбаланса в системе перекисное окисление липидов (ПОЛ)/антиокислительная система (АОС) судили по коэффициенту окислительного стресса МДА/ОАА, который рассчитывали по формуле: $(\text{МДАп}/\text{МДАк})/(\text{ОААп}/\text{ОААк})$, где МДАп, ОААп — значения показателей МДА, ОАА у обследованных пациентов; МДАк, ОААк — средние значения показателей МДА, ОАА в контрольной группе.

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

$$(\text{NOxp} : \text{NOxk}) / (\text{АПФп} : \text{АПФк}),$$

где NOxp, АПФп — значения показателей NOx и АПФ у обследованных пациентов; NOxk, АПФк — средние значения показателей NOx и АПФ в контрольной группе (норма).

Биохимические исследования (уровень лактатдегидрогеназы — ЛДГ, глюкозы) 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 (Q_1 ; Q_3). 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 в сыворотке крови было выявлено, что у пациен-

тов, получавших ингаляционную терапию NO, уровень МДА был статистически значимо выше на 0-е и 3-и сутки по сравнению с пациентами без терапии ($p < 0,05$). Уровень ОАА в сыворотке был снижен относительно референтных значений в обеих группах пациентов. Коэффициент окислительного стресса МДА/ОАА, отражающий баланс в системе прооксиданты/антиоксиданты, был повышен в обеих группах во все сроки наблюдения. Однако статистически значимых различий между группами выявлено не было.

При исследовании эндогенных факторов сосудистой регуляции было обнаружено, что уровень NOx в сыворотке оказался существенно выше у пациентов, получавших iNO (ингаляционная терапия оксидом азота), в течение всего периода наблюдения. Наиболее выраженное увеличение наблюдалось на 3-и сутки после операции ($p < 0,05$). Концентрация АПФ была статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших iNO, на 1-е и 3-и сутки после операции ($p < 0,05$). Коэффициент NOx/АПФ был статистически значимо ниже у пациентов без терапии iNO на 1-е и 3-и сутки ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными компонентами крови и о преобладании вазоспазма в данной группе. В группе, получавшей терапию, напротив, значения коэффициента были близки к референтным.

Уровни глюкозы и ЛДГ существенно повышались в обеих группах на 1-е и 3-и сутки после операции.

Таким образом, ингаляционная терапия оксидом азота способствует нормализации баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами.

Обобщённые данные представлены в табл. 1.

При исследовании показателей окислительного стресса и эндогенных факторов сосудистой регуляции в спинномозговой жидкости выявлено повышение уровня МДА у пациентов обеих групп, наиболее выраженное на 1-е сутки.

Уровень NOx возрастал в обеих группах, однако у пациентов без терапии iNO наблюдалось более существенное увеличение этого показателя. Концентрация АПФ превышала нормальные значения у обеих групп на 1-е сутки после операции.

Концентрация ЛДГ увеличивалась в течение всего периода наблюдения в обеих группах, при этом более выраженное повышение отмечалось у пациентов без iNO, однако без достоверных статистических различий.

Обобщённые данные представлены в табл. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Маркёры сосудистой ауторегуляции. Динамика концентрации стабильных метаболитов NO в сыворотке венозной крови, спинномозговой жидкости у больных в остром периоде разрыва церебральных аневризм имеет разнонаправленный характер и описана на ограниченных сериях наблюдений.

Имеются данные, что в первые часы после разрыва аневризмы уровень NO в сыворотке венозной крови снижается, но эти результаты получены у экспериментальных животных [5, 6].

После регресса острейшего периода кровоизлияния уровень NO начинает компенсаторно выравниваться, и даже может повышаться, что может быть обусловлено активацией индуцибельной NO синтазы [5, 7].

Таблица 1

Динамика показателей окислительного стресса, эндогенной сосудистой регуляции у пациентов с разрывом церебральных аневризм в сыворотке

Table 1

Dynamics of Oxidative Stress and Endogenous Vascular Regulation Markers in the Serum of Patients with Ruptured Cerebral Aneurysms

Показатели	Референтный интервал	Сутки		
		0-е	1-е	3-и
Пациенты, получавшие iNO				
МДА, мкмоль/л	2,27 [2,11; 2,47]	4,31 [3,54; 5,01] *	3,96 [3,60; 5,04] *	4,77 [4,23; 5,66] *
ОАА, ммоль/л	1,61 [1,56; 1,68]	1,23 [1,01; 1,56] *	1,15 [1,04; 1,26] *	1,06 [0,97; 1,29] *
Коэффициент МДА/ОАА	1,01 [0,97; 1,11]	2,19 [1,71; 2,61] *	2,24 [1,80; 2,52] *	2,68 [2,07; 3,86] *
NOx, мкмоль/л	18,61 [17,70; 23,62]	12,59 [6,17; 15,73] *	10,61 [5,36; 19,68] *	13,84 [8,50; 21,08] *
АПФ, мкмоль/л	45,00 [36,45; 55,15]	21,35 [14,08; 30,73] *	19,70 [16,07; 23,87] *	21,09 [14,85; 28,80] *
Коэффициент NOx/АПФ	1,02 [0,85; 1,25]	0,54 [0,21; 0,66]	1,13 [0,55; 2,35]	1,37 [1,00; 2,57] *
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,55; 5,26]	6,20 [5,75; 7,68] *	7,48 [6,22; 9,15] *	7,75 [5,94; 10,01] *
ЛДГ, Ед/л	155,40 [140,19; 177,20]	172,25 [148,07; 279,62]	242,08 [169,95; 313,66] *	266,20 [210,86; 373,20] ^{1,*}
Пациенты, не получавшие iNO				
МДА, мкмоль/л	2,27 [2,11; 2,47]	3,44 [3,05; 4,05] *	3,68 [3,32; 4,18] *	4,02 [3,71; 4,52] ^{1,2,*}
ОАА, ммоль/л	1,61 [1,56; 1,68]	1,21 [1,19; 1,40] *	1,28 [1,12; 1,39] *	1,30 [1,20; 1,69]
Коэффициент МДА/ОАА	1,01 [0,97; 1,11]	2,27 [1,68; 2,47] *	1,92 [1,78; 2,28] *	2,00 [1,56; 2,56] *
NOx, мкмоль/л	18,61 [17,70; 23,62]	7,80 [4,97; 11,20] *	7,96 [5,08; 13,97] *	6,23 [2,86; 13,97] ^{2,*}
АПФ, мкмоль/л	45,00 [36,45; 55,15]	28,10 [15,34; 50,40] *	30,95 [18,20; 39,43] ^{2,*}	31,25 [16,59; 47,24] ^{2,*}
Коэффициент NOx/АПФ	1,02 [0,85; 1,25]	0,51 [0,23; 1,26] *	0,59 [0,29; 0,94] ^{2,*}	0,34 [0,20; 0,98] ^{2,*}
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,55; 5,26]	5,34 [4,13; 6,71] ²	8,32 [6,83; 12,47] ^{1,*}	8,19 [5,18; 10,05] ^{1,*}
ЛДГ, Ед/л	155,40 [140,19; 177,20]	242,08 [181,05; 297,62] *	238,01 [179,60; 301,21] *	235,55 [214,43; 282,25] ^{1,*}

Примечания: ¹ – $p < 0,016$ по отношению к 0-м суткам; ² – $p < 0,05$ по отношению к группе «Пациенты, получавшие iNO»; * – $p < 0,05$ по отношению к норме. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МДА – малоновый диальдегид; ОАА – общая антиокислительная активность; iNO – ингаляционная терапия оксидом азота; NOx – стабильные метаболиты оксида азота

Notes: ¹ – $p < 0.016$ compared to day 0; ² – $p < 0.05$ compared to the "Patients receiving iNO" group; * – $p < 0.05$ compared to the control values. АПФ – angiotensin-converting enzyme; ЛДГ – lactate dehydrogenase; МДА – malondialdehyde; ОАА – total antioxidant activity; iNO – inhaled nitric oxide therapy; NOx – stable metabolites of nitric oxide

Таблица 2

Динамика показателей окислительного стресса, эндогенной сосудистой регуляции у пациентов с разрывом церебральных аневризм в цереброспинальной жидкости

Table 2

Dynamics of Oxidative Stress and Endogenous Vascular Regulation Markers in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Ruptured Cerebral Aneurysms

Показатели	Референтный интервал	Сутки		
		0-е	1-е	3-и
Пациенты, получавшие iNO				
МДА, мкмоль/л	0,248 [0,184; 0,257]	0,94 [0,56; 1,21] *	1,52 [1,13; 1,89] ^{1,*}	1,21 [1,06; 1,32] *
ОАА, ммоль/л	—	0,23 [0,13; 0,28]	0,24 [0,17; 0,32]	0,16 [0,11; 0,19]
NOx, мкмоль/л	5,16 [2,66; 8,97]	15,61 [8,28; 29,34] *	15,81 [9,59; 27,97] *	14,87 [11,04; 28,67] *
АПФ, мкмоль/л	4,3 [4,2; 4,5]	5,24 [3,85; 7,48]	6,26 [4,87; 8,00] *	4,85 [4,25; 5,73]
Глюкоза, ммоль/л	4,17 [3,89; 4,28]	3,31 [3,09; 3,68] *	4,32 [2,79; 4,66]	3,34 [2,95; 4,67]
ЛДГ, Ед/л	5,48 [4,75; 7,46]	24,47 [13,61; 54,73] *	83,78 [55,54; 175,70] ^{1,*}	81,59 [34,46; 397,22] *
Пациенты, не получавшие iNO				
МДА, мкмоль/л	0,248 [0,184; 0,257]	0,69 [0,42; 0,94] *	1,69 [0,97; 2,08] ^{1,*}	0,93 [0,75; 1,32] *
ОАА, ммоль/л	—	0,15 [0,13; 0,19]	0,42 [0,24; 0,46]	0,40 [0,16; 0,59]
NOx, мкмоль/л	5,16 [2,66; 8,97]	17,10 [6,40; 24,03] *	21,11 [13,34; 29,02] *	18,73 [13,53; 24,72] *
АПФ, мкмоль/л	4,3 [4,2; 4,5]	5,10 [4,43; 6,13]	7,00 [4,70; 9,80] *	5,30 [4,50; 7,00]
Глюкоза, ммоль/л	4,17 [3,89; 4,28]	3,57 [2,88; 4,48]	4,76 [4,05; 6,04] ¹	4,03 [3,10; 5,16]
ЛДГ, Ед/л	5,48 [4,75; 7,46]	27,46 [21,22; 45,60] *	150,61 [34,60; 236,70] ^{1,*}	95,94 [28,30; 146,39] ^{1,*}

Примечания: ¹ – $p < 0,016$ по отношению к 0-м суткам; ² – $p < 0,05$ по отношению к группе «Пациенты, получавшие iNO»; * – $p < 0,05$ по отношению к норме. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МДА – малоновый диальдегид; ОАА – общая антиокислительная активность; iNO – ингаляционная терапия оксидом азота; NOx – стабильные метаболиты оксида азота

Notes: ¹ – $p < 0.016$ compared to day 0; ² – $p < 0.05$ compared to the "Patients receiving iNO" group; * – $p < 0.05$ compared to the control values. АПФ – angiotensin-converting enzyme; ЛДГ – lactate dehydrogenase; МДА – malondialdehyde; ОАА – total antioxidant activity; iNO – inhaled nitric oxide therapy; NOx – stable metabolites of nitric oxide

Однако большая часть исследований свидетельствует о том, что уровень выработки эндотелиального вазорелаксирующего фактора у пациентов с разрывом аневризм снижается, что и является одним из звеньев патогенеза сосудистого спазма и ишемии мозга и может коррелировать с развитием отсроченной ишемии мозга [8, 9].

В исследовании [10] авторы изучали уровень NO до операции у пациентов в остром периоде САК, причём полученные авторами данные свидетельствуют о том, что уровень метаболитов NO в сыворотке венозной крови напротив повышен. Сами авторы в данной работе отмечают, что полученные ими данные расходятся с другими публикациями, показывающими снижение уровня NO в сыворотке крови при разрыве аневризм.

Полученные нами данные говорят о выраженном снижении стабильных метаболитов NO в сыворотке венозной крови в 1–3-и сутки после кровоизлияния. Проведение ингаляционной терапии приводило к статистически достоверно менее выраженному снижению NOx и коэффициенту NOx/АПФ.

Интерес представляют особенности динамики уровня АПФ у пациентов в остром периоде САК. Данный фермент осуществляет активацию ангиотензина 2, обладающего выраженным вазоконстрикторным эффектом.

Ранее мы не встречали публикаций, описывающих динамику данного фермента у пациентов в остром периоде САК. По нашим данным уровень АПФ достоверно снижен у пациентов в остром периоде кровоизлияния, однако у пациентов, получавших ингаляционную терапию NO, снижение данного фермента было менее выраженным. Можно предположить, что проведение ингаляционной терапии влияет на механизмы ауторегуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличивая её вазодилатационное влияние. Тем не менее данная гипотеза требует дальнейшего изучения и уточнения.

Сведения из научной литературы об уровне стабильных метаболитов NO в ЦСЖ у пациентов в остром периоде САК противоречивы. Ряд авторов приводит данные о повышении уровня NO в ликворе у пациентов [8, 11, 12], другие, напротив, указывают на снижение уровня NO [13]. По нашим данным, уровень метаболитов в ЦСЖ NO статистически значимо повышается в течение всего периода наблюдения.

Интерпретация уровня стабильных метаболитов NO в ЦСЖ у пациентов с САК затруднена в связи с разнонаправленным изменением активности синтазы оксида азота. С одной стороны, на фоне САК происходит активация индуцибельной синтазы оксида азота, что увеличивает его уровень. Однако в данном случае молекула оксида азота выступает в роли агрессивного медиатора, обладающего цитотоксическим эффектом и поддерживающего асептическое воспаление. С другой стороны, при САК снижается активность нейрональной синтазы оксида азота, что является одним из механизмов нарушения ауторегуляции мозгового кровотока и развития отсроченной ишемии мозга на фоне СС [14]. В данной работе изменений уровня метаболитов оксида азота в ЦСЖ на фоне ингаляционной терапии экзогенным оксидом азота мы не наблюдали.

Публикаций, посвящённых динамике уровня АПФ у пациентов в остром периоде разрыва аневризм в ЦСЖ, мы не встречали. По нашим данным, уровень АПФ в спинномозговой жидкости достоверно повышался на

1-е сутки после операции, независимо от проведения ингаляционной терапии NO, что согласуется с данными, полученными нами ранее [3].

Маркёры окислительного стресса, ишемии мозга. Общеизвестно, что уровень маркёров ишемии и окислительного стресса (ЛДГ, МДА) в остром периоде САК повышается.

Публикации, посвящённые прогностическому значению МДА у пациентов в остром периоде САК, представлены в ограниченном количестве. Так, например, в работе *Kaynar MY et al.* представлены данные, что уровень повышения МДА в сыворотке крови коррелирует с выраженностью базального кровоизлияния [15]. Сходные данные об уровне МДА в ЦСЖ представили *K. Kaneda et al.* (2010). Авторы изучали уровень МДА до операции, на 3-и, 7-е и 14-е сутки после операции. Все пациенты были оперированы микрохирургически в первые 72 часа после разрыва аневризмы. Авторы отмечали тенденцию к повышению уровня МДА в ЦСЖ у пациентов с худшими исходами лечения, причём уровень МДА на 14-е сутки после операции был статистически достоверно выше у пациентов с неудовлетворительным исходом лечения [16].

Несколько работ посвящено оценке уровня МДА в ЦСЖ и ликворе для определения эффективности терапевтических методик (люмбальное дренирование, внутривенная терапия магнезией, водородом) [17, 18].

По нашим данным, уровень МДА у пациентов в остром периоде САК повышен, однако применение ингаляционной терапии NO существенно не влияло на показатели данного вторичного продукта перекисного окисления липидов. Таким образом, можно говорить, что ингаляционная терапия NO не увеличивает выраженность окислительных реакций в крови и ЦСЖ пациентов с разрывом церебральных аневризм.

Динамика антиоксидантной активности сыворотки крови при САК описана крайне ограниченно. В исследовании [10] было продемонстрировано достоверное снижение ОАА сыворотки у пациентов с САК по сравнению с контрольной группой. Это снижение авторы связывают с развитием окислительного стресса и нарушением антиоксидантной защиты. Полученные нами данные согласуются с этими результатами: снижение ОАА наблюдается как в основной группе, так и в группе сравнения. Кроме того, согласно нашим наблюдениям, в обеих группах увеличивался коэффициент окислительного стресса, отражающий баланс в системе прооксиданты/антиоксиданты. Однако статистически значимых отличий между группами выявлено не было. Таким образом, полученные данные позволили предположить, что наличие САК способствует развитию окислительного стресса, одним из основных механизмов развития которого является, вероятно, повышение концентрации металлов переменной валентности (трёхвалентное железо, образующееся при распаде гемоглобина), которое является мощным активатором свободнорадикальных процессов вне зависимости от проводимой терапии.

ЛДГ является универсальным маркёром ишемии и клеточного повреждения. Данный биомаркёр повышается при различных патологиях, включая ишемический инсульт, острый инфаркт миокарда, внутричерепные кровоизлияния.

У пациентов с разрывом церебральных аневризм повышение уровня ЛДГ в сыворотке венозной крови коррелирует с частотой неблагоприятного исхода и

является достоверным предиктором выраженности нарушения перфузии головного мозга [19, 20].

В ЦСЖ уровень ЛДГ при САК также повышен, однако, данные представлены в литературе в ограниченном объёме. Одними из первых корреляцию уровня ЛДГ в ЦСЖ с частотой неблагоприятного исхода продемонстрировала группа авторов из Японии [21]. По данным *Anan et al.* (2020) уровень ЛДГ в ЦСЖ при САК существенно повышен, а уровни ЛДГ при развитии ишемии мозга существенно выше, причём наибольшей чувствительностью для прогнозирования развития отсроченной ишемии мозга обладало повышение ЛДГ выше 158 ЕД/л в 1–2-е сутки после кровоизлияния или 186 ЕД/л на 3-и–4-е сутки после кровоизлияния [22].

По нашим данным, уровень ЛДГ на 1-е, 3-и сутки достоверно выше референтных значений, а применение ингаляционной терапии оксидом азота не влияло на степень повышения данного фермента в сыворотке венозной крови и ликворе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные демонстрируют достоверное повышение уровня стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке венозной крови у пациентов с разрывом церебральных аневризм на фоне ингаляционной терапии экзогенным оксидом азота, что приводило к восстановлению баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, о чём также свидетельствовал коэффициент NOx/АПФ. На фоне ингаляционной терапии оксидом азота не отмечено повышения маркёров окислительного стресса и ишемии в цереброспинальной жидкости.

Таким образом, использование ингаляционной терапии можно рассматривать в качестве дополни-

тельного метода профилактики развития сосудистого спазма у пациентов с разрывом церебральных аневризм. Однако необходимо дальнейшее исследование и наблюдение таких пациентов для определения показателей к использованию данного метода.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, получавших ингаляционную терапию оксидом азота, наблюдалось статистически значимое повышение уровня его стабильных метаболитов в сыворотке крови на всех этапах наблюдения по сравнению с пациентами без терапии, что указывает на выраженное вазодилатирующее влияние экзогенного оксида азота.

2. Уровень ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке был ниже у пациентов, получавших ингаляционную терапию, а коэффициент стабильные метаболиты оксида азота/ангиотензинпревращающий фермент приближался к значениям референтной группы, что свидетельствует о частичном восстановлении эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса.

3. Повышение уровня малонового диальдегида и коэффициента окислительного стресса отмечалось в обеих группах пациентов, без достоверных различий между ними, что свидетельствует о том, что ингаляционная терапия оксидом азота не усиливает окислительный стресс.

4. Уровни глюкозы и лактатдегидрогеназы в крови и цереброспинальной жидкости были повышены в обеих группах, однако ингаляционная терапия оксидом азота не оказывала достоверного влияния на степень их изменений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Крылов В.В., Шатохин Т.А., Шетова И.М., Элиава Ш.Ш., Белоусова О.Б., Айрапетян А.А., и др. Российское исследование по хирургии аневризм головного мозга: продолжение (РИХА II). *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2024;88(1):7–20. <https://doi.org/10.17116/neiro2024880117>
2. SVIN COVID-19 Global SAH Registry. Global impact of the COVID-19 pandemic on subarachnoid haemorrhage hospitalisations, aneurysm treatment and in-hospital mortality: 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(10):1028–1038. PMID: 35902229 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329200>
3. 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;15(4):562–569. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-562-569>
4. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21–27. PMID: 16823296 <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c>
5. 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
6. 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>
7. 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>
8. Kho GS, Kandasamy R, Bujang MA, Swamy M, Mustapha M, Abdullah JM, et al. 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>
9. Ramesh SS, Prasantha A, Bhat DI, Devi BI, Christopher R, Philip M. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population. *J Neurosci Rural Pract*. 2014;5(Suppl 1):S22–S27. PMID: 25540533 <https://doi.org/10.4103/0976-3147.145196>
10. Tas N, Nehir A, Ugur BK, Geyik AM, Ucler N, Saracaloglu A, et al. Evaluations of Oxidative Stress, Thiol/Disulphide Homeostasis, and Nitric Oxide in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Turk Neurosurg*. 2024;34(6):1040–1049. PMID: 39474959 <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.45638-23.2>
11. Suzuki Y, Osuka K, Noda A, Tanazawa T, Takayasu M, Shibuya M, et al. Nitric oxide metabolites in the cisternal cerebral spinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1997;41(4):807–811. PMID: 9316041 <https://doi.org/10.1097/00006123-199710000-00008>
12. Suzuki M, Asahara H, Endo S, Inada K, Doi M, Kuroda K, et al. Increased levels of nitrite/nitrate in the cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 1999;22(2-3):96–98. PMID: 10547005 <https://doi.org/10.1007/s101430050038>
13. 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
14. 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>
15. Kaynar MY, Tanriverdi T, Kemerdere R, Atukeren P, Gumustas K. Cerebrospinal fluid superoxide dismutase and serum malondialdehyde levels in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *Neurol Res*. 2005;27(5):562–567. PMID: 15978186 <https://doi.org/10.1179/016164105X17288>
16. Kaneda K, Fujita M, Yamashita S, Kaneko T, Kawamura Y, Izumi T, et al. Prognostic value of biochemical markers of brain damage and oxidative stress in post-surgical aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Brain Res Bull*. 2010;81(1):173–177. PMID: 19887101 <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.10.020>
17. Chen YH, Chou SC, Tang SC, Lee JE, Tsai JC, Lai DM, et al. Continuous lumbar drainage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage decreased malondialdehyde in cerebrospinal fluid and improved outcome. *J Formos Med Assoc*. 2023;122(2):164–171. PMID: 36117035 <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.09.001>

18. Takeuchi S, Kumagai K, Toyooka T, Otani N, Wada K, Mori K. Intravenous hydrogen therapy with intracisternal magnesium sulfate infusion in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2021;52(1):20–27. PMID: 33349011 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031260>
19. 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/s12883-023-05282-8>
20. Zheng S, Wang H, Chen G, Shangguan 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> eCollection 2021.
21. Shimoda M, Yamada S, Yamamoto I, Tsugane R, Sato O. Time course of csf lactate level in subarachnoid haemorrhage correlation with clinical grading and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;99(3–4):127–134. PMID: 2773682 <https://doi.org/10.1007/BF01402321>
22. Anan M, Nagai Y, Fudaba H, Fujiki M. Lactate and lactate dehydrogenase in cistern as biomarkers of early brain injury and delayed cerebral ischemia of subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(5):104765. PMID: 32173227 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104765>

REFERENCES

1. Krylov VV, Shatokhin TA, Shetova IM, Eliava ShSh, Belousova OB, Airapetyan AA, et al. Russian study on brain aneurysm surgery: a continuation (RIHA II). *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2024;88(1):7–20. <https://doi.org/10.17116/neiro2024880117>
2. SVIN COVID-19 Global SAH Registry. Global impact of the COVID-19 pandemic on subarachnoid haemorrhage hospitalisations, aneurysm treatment and in-hospital mortality: 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(10):1028–1038. PMID: 35902229 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329200>
3. 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 Emergency Medical Care*. 2024;13(4):562–569. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-562-569>
4. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21–27. PMID: 16823296 <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c>
5. 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
6. 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>
7. 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>
8. Kho GS, Kandasamy R, Bujang MA, Swammy M, Mustapha M, Abdullah JM, et al. 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>
9. Ramesh SS, Prasanthi A, Bhat DI, Devi BI, Cristopher R, Philip M. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population. *J Neurosci Rural Pract*. 2014;5(Suppl 1):S22–S27. PMID: 25540533 <https://doi.org/10.4103/0976-3147.145196>
10. Tas N, Nehir A, Ugur BK, Geyik AM, Ucler N, Saracaloglu A, et al. Evaluations of Oxidative Stress, Thiol/Disulphide Homeostasis, and Nitric Oxide in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Turk Neurosurg*. 2024;34(6):1040–1049. PMID: 39474959 <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.45638-23.2>
11. Suzuki Y, Osuka K, Noda A, Tanazawa T, Takayasu M, Shibuya M, et al. Nitric oxide metabolites in the cisternal cerebral spinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1997;41(4):807–811. PMID: 9316041 <https://doi.org/10.1097/00006123-199710000-00008>
12. Suzuki M, Asahara H, Endo S, Inada K, Doi M, Kuroda K, et al. Increased levels of nitrite/nitrate in the cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 1999;22(2–3):96–98. PMID: 10547005 <https://doi.org/10.1007/s101430050038>
13. 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
14. 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>
15. Kaynar MY, Tanriverdi T, Kemerdere R, Atukeren P, Gumustas K. Cerebrospinal fluid superoxide dismutase and serum malondialdehyde levels in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *Neurol Res*. 2005;27(5):562–567. PMID: 15978186 <https://doi.org/10.1179/016164105X17288>
16. Kaneda K, Fujita M, Yamashita S, Kaneko T, Kawamura Y, Izumi T, et al. Prognostic value of biochemical markers of brain damage and oxidative stress in post-surgical aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Brain Res Bull*. 2010;81(1):173–177. PMID: 19887101 <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.10.020>
17. Chen YH, Chou SC, Tang SC, Lee JE, Tsai JC, Lai DM, et al. Continuous lumbar drainage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage decreased malondialdehyde in cerebrospinal fluid and improved outcome. *J Formos Med Assoc*. 2023;122(2):164–171. PMID: 36117035 <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.09.001>
18. Takeuchi S, Kumagai K, Toyooka T, Otani N, Wada K, Mori K. Intravenous hydrogen therapy with intracisternal magnesium sulfate infusion in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2021;52(1):20–27. PMID: 33349011 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031260>
19. 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/s12883-023-05282-8>
20. Zheng S, Wang H, Chen G, Shangguan 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> eCollection 2021.
21. Shimoda M, Yamada S, Yamamoto I, Tsugane R, Sato O. Time course of csf lactate level in subarachnoid haemorrhage correlation with clinical grading and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;99(3–4):127–134. PMID: 2773682 <https://doi.org/10.1007/BF01402321>
22. Anan M, Nagai Y, Fudaba H, Fujiki M. Lactate and lactate dehydrogenase in cistern as biomarkers of early brain injury and delayed cerebral ischemia of subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(5):104765. PMID: 32173227 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104765>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Клычникова Елена Валерьевна

кандидат медицинских наук, заведующая научной клинко-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, klychnikovaev@mail.ru;
20 %: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание 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 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, aprirodov@yandex.ru;
15 %: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, правка 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; 14 %: сбор и анализ полученных данных, написание текста рукописи
- Кочетова Алёна Алексеевна** младший научный сотрудник клинко-биохимической лаборатории экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0009-0000-3735-9242>, kochetovaaa@sklif.mos.ru; 12%: проведение лабораторных исследований, статистическая обработка материала, правка текста рукописи
- Петриков Сергей Сергеевич** академик РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины МЗ РФ»; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru; 11%: разработка дизайна исследования, правка 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; 10%: правка текста рукописи, анализ полученных данных
- 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 Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины МЗ РФ»; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии им. проф. В.Д. Малышева ЛФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>, zhuravelsv@sklif.mos.ru; 6%: правка текста рукописи, анализ полученных данных
- 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; 5%: правка текста рукописи, анализ полученных данных
- Ануров Артем Юрьевич** младший научный сотрудник клинко-биохимической лаборатории экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0009-0005-4430-473X>, anurovay@sklif.mos.ru; 4%: проведение лабораторных исследований
- 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; 3%: статистическая обработка материала

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The Effect of Inhalation Therapy with Exogenous Nitric Oxide on Oxidative Stress and Endogenous Vascular Regulation Markers in Patients with Ruptured Cerebral Aneurysms

E.V. Klychnikova^{1,2}✉, A.V. Prirodov^{1,2}, E.Yu. Bakharev¹, A.A. Kochetova¹, S.S. Petrikov^{1,3}, A.A. Grin^{1,2}, S.V. Zhuravel^{1,2,3}, I.I. Goncharova¹, A.Yu. Anurov¹, E.V. Tazina¹

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 117997

³ Russian University of Medicine, Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education named after N.D. Yushchuk
Dolgorukovskaya Str. 4, Moscow, Russian Federation 127006

✉ **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@sklif.mos.ru

INTRODUCTION Non-traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH) due to ruptured cerebral aneurysms remains one of the most severe forms of acute cerebrovascular disease with a high risk of delayed cerebral ischemia. One of the key pathogenetic mechanisms in this pathology is severe impairment of endogenous regulation of vascular tone and the development of oxidative stress. Inhaled nitric oxide therapy is considered a potential method for modulating vascular tone and reducing the risk of vasospasm.

THE AIM OF THE STUDY was to evaluate the effect of inhaled nitric oxide therapy on the severity of oxidative stress and endogenous factors involved in regulation of vascular tone in patients with acute non-traumatic SAH due to ruptured cerebral aneurysms.

MATERIALS AND METHODS The study included 57 patients with acute SAH hospitalized at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine between 2020 and 2025. The study group consisted of 25 patients receiving inhaled nitric oxide therapy (50–80 ppm, 3–24 hours per day, 4–7 days postoperatively); the comparison group consisted of 32 patients without this therapy. Inclusion criteria: massive basal hemorrhage, aneurysm clipping within the first 72 hours, and Hunt-Hess stage II–IV. Levels of malondialdehyde (MDA), total antioxidant activity, stable nitric oxide (NOx) metabolites, angiotensin-converting enzyme (ACE), glucose, and lactate dehydrogenase (LDH) were assessed in serum and cerebrospinal fluid. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test, with a significance level of $p < 0.05$.

RESULTS In patients receiving therapy, serum NOx levels increased statistically significantly at all observation periods ($p < 0.05$). The NOx/ACE ratio was higher than in the untreated group and approached the control group's values, indicating restoration of the balance between vasodilatory and vasoconstrictive mechanisms. MDA levels and the oxidative stress index were elevated in both groups, but no significant differences were found. Serum and cerebrospinal fluid LDH and glucose levels increased in both groups, with statistically insignificant differences.

CONCLUSIONS Inhaled nitric oxide therapy helps restore the balance of endogenous factors involved in regulation of vascular tone without increasing oxidative stress and ischemic damage. This method can be considered as an additional component of complex therapy, but requires further study.

Keywords: subarachnoid hemorrhage, nitric oxide, oxidative stress, cerebral vasospasm, cerebral ischemia

For citation Klychnikova EV, Prirodov AV, Bakharev EYu, Kochetova AA, Petrikov SS, Grin AA, et al. The Effect of Inhalation Therapy with Exogenous Nitric Oxide on Oxidative Stress and Endogenous Vascular Regulation Markers in Patients with Ruptured Cerebral Aneurysms. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(4):694–702. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-4-694-702> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The research was supported by the ANO grant (Agreement No. 1603-32/23c)

Affiliations

Elena V. Klychnikova	Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Clinical Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3349-0451 , klychnikovaev@sklif.mos.ru; 20%, development of the study design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript
Alexander V. Prirodov	Doctor of Medical Sciences, Head of the Neurosurgical Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Professor at the Department of Fundamental Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0000-0003-2444-8136 , aprirodov@yandex.ru; 15%, development of the study design, analysis of the data obtained, editing the text of the manuscript
Evgeny Yu. Bakharev	Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Senior Researcher at the Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1525-1585 , ads_nvz@mail.ru; 14%, collection and analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript
Alena A. Kochetova	Junior Research Scientist, Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0009-0000-3735-9242 , kochetovaaa@sklif.mos.ru; 12%, laboratory research, statistical data processing, editing the text of the manuscript
Sergey S. Petrikov	Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Institute of Continuous Professional Education named after N.D. Yushchuk, Russian University of Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru 11%, development of the study design, editing the text of the manuscript
Andrey A. Grin	RAS corresponding member, Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Fundamental Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0000-0003-3515-8329 , grinaa@sklif.mos.ru; 10%, analysis of the data obtained, manuscript revision, editing the text of the manuscript
Sergey V. Zhuravel	Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Institute of Continuous Professional Education named after N.D. Yushchuk, Russian University of Medicine; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care named after Professor V.D. Malyshev, Pirogov Russian National Research Medical University; https://orcid.org/0000-0002-9992-9260 , zhuravelsv@sklif.mos.ru; 6%, analysis of the data obtained, manuscript revision, editing 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; 5%, analysis of the data obtained, manuscript revision, editing the text of the manuscript
Artem Yu. Anurov	Junior Research Scientist, Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0009-0005-4430-473X , anurovay@sklif.mos.ru; 4%, laboratory research
Elizaveta V. Tazina	Candidate of Medical Sciences, Senior Research Scientist, Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6079-1228 , tazinaev@sklif.mos.ru; 3%, statistical data processing

Received on 28.08.2025

Review completed on 11.08.2025

Accepted on 30.09.2025

Поступила в редакцию 28.08.2025

Рецензирование завершено 11.08.2025

Принята к печати 30.09.2025