

Оглядіві статті

УДК 616.133.33:616.8—009.12:616.831.94—005.1:546.172.6

Церебральный вазоспазм после субарахноидальной геморрагии. Молекулярные аспекты эндотелиальной дисфункции (обзор литературы)

Зозуля Ю.А., Сенько Л.Н.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина

Ключевые слова: церебральный вазоспазм, субарахноидальная геморрагия, эндотелиальная дисфункция, эндотелины, оксид азота, доноры Nk, интратекальный.

Постгеморрагический церебральный вазоспазм (ЦВС), приводящий к выраженному нарушению мозгового кровообращения и ишемии мозга, является причиной развития неврологического дефицита (ИНД) и его неблагоприятных исходов. Поскольку ЦВС трактуется как сужение церебральных артерий в ответ на излияние крови в субарахноидальное пространство после разрыва аневризмы или спонтанной геморрагии, а выделение спазмогенных веществ из клеточных элементов излившейся крови провоцирует развитие ЦВС и ишемию, лучшим способом предотвращения ЦВС является быстрое и наиболее полное удаление излившейся крови в течение первых 3 сут после субарахноидальной геморрагии (САГ). Раннее хирургическое вмешательство включает: выключение аневризмы из кровотока, удаление сгустков крови из базальных цистерн, дилатацию спазмированных сосудов с помощью баллонной эндоваскулярной ангиопластики или внутриартериальной инфузии папаверина [3, 16, 27, 56, 59, 75]. Внедрение компьютерной томографии (КТ) значительно расширяет возможности диагностики ишемии мозга, локализации и выраженности ЦВС [26, 78]. Консервативное лечение, направленное на предупреждение постгеморрагического вазоспазма и ишемии мозга, состоит в индуцируемой управляемой артериальной гипертензии, гемодилуции и гиперволемии (ЭГ-терапия), а также в применении блокаторов Ca^{2+} -каналов (нимодипин, нимотоп) [3, 13, 46, 57]. Развитие сосудистых реакций у 1/3 пациентов с тяжелыми черепно-мозговыми травмами также сопровождается в острый период (от 4 до 14 дней) посттравматическим ЦВС [49, 93]. Иногда возникает риск развития постгеморрагического ЦВС и в результате удаления опухолей в области основания черепа [11, 12].

Спазм артерий представляет собой сложный патофизиологический и патоморфологический процесс и включает в себя истинную спастическую реакцию артерий на САГ в первые часы и сутки после разрыва аневризмы и развитие стойкого сосудистого спазма под влиянием большого количества веществ, появляющихся в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): продуктов распада эритроцитов, гемоглобина и оксигемоглобина, эндотелина, серотонина, катехоламинов, гистамина, ангиотензина, вазопрессина, простагландина, тромбоксана A_2 , тромбина, продуктов распада фибриногена, фактора роста активированных тромбоцитов. Эти и многие другие субстанции провоцируют спазм артерий, сопровождающийся значительными изменениями почти всех структурных элементов сосудистой стенки и многих нейронов мозга в зоне ишемии с нарушением мозгового кровообращения и антикоагулянтных фибринолитических и антитромботических механизмов [3]. Поскольку патогенез САГ состоит из каскада последовательных ключевых патофизиологических процессов, имеющих решающее значение в механизмах развития ЦВС, необходимо более четкое представление о возникновении этого тяжелого осложнения при разрыве аневризм головного мозга для разработки эффективных способов его лечения, так как существующие в настоящее время методы воздействия на спазмированную артериальную стенку не обеспечивают достаточного лечебного результата.

Для изучения патогенеза ЦВС и способов его лечения создано около 60 экспериментальных моделей САГ, среди которых лучшей принято считать модель "двойной геморрагии" у собак, а лучшая модель ЦВС состоит в создании кровяного сгустка вокруг магистральных

артерий в области основания мозга приматов [54]. Однако все экспериментальные модели могут отражать только отдельные звенья патогенеза ЦВС, развивающегося после САГ и приводящего к значительным структурным изменениям в сосудистой стенке и нейронах коры головного мозга в зоне ишемии. Кроме того, очень важно знать о сходстве данных, полученных на экспериментальных моделях САГ у животных и на клиническом материале, и различии между ними. Ряд факторов, включая повышение концентрации вазоактивных веществ в ЦСЖ, нарушение чувствительности церебральных артерий к вазоактивным субстанциям, изменения в вазодилаторных нейронах и эндотелии, оказывая влияние на тонус церебральных артерий и мозговое кровообращение, могут участвовать в развитии постгеморрагического ЦВС. Учитывая сложность представлений о патогенезе многофакторного сосудистого спазма, в данном обзоре мы ограничимся анализом некоторых молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции спазмированных артерий после САГ, а также рассмотрением вопросов разработки новых технологий лечения ЦВС.

Под эндотелиальной дисфункцией понимается дисбаланс в продуцировании и высвобождении факторов, поддерживающих гомеостаз сосудистой стенки и определяющих чувствительность к различным субстанциям, действующим на нее. Одной из основных функций эндотелия является поддержание сосудистого тонуса церебральных артерий, которое реализуется через динамическое производство релаксирующих и констрикторных факторов, влияющих на гладкомышечный слой сосуда. Тонус церебральных сосудов регулируется двумя главными и взаимосвязанными механизмами: синтезом и выделением эндотелием релаксирующих и констрикторных факторов, а также эндотелийзависимой релаксацией через активацию калиевых каналов в прилежащих гладкомышечных клетках [21, 23]. Сосудистый эндотелий участвует в регуляции тонуса сосудов посредством синтеза большого количества вазорелаксируемых стимулов: эндотелийзависимых факторов релаксации (ЭФР) — ацетилхолина, брадикинина, аденозинди- и трифосфатов, гистамина, вазопрессина, субстанции P, нейрокининов A и B, простагландина F₂; эндотелийзависимых констрикторных факторов — серотонина, норэпинефрина, простагландина E₂, тромбосана A₂, лейкотриена C₄ и эндотелина (ЭТ-1 и ЭТ-3) [91]. Для реализации физиологической функции сосудистой стенки особенно важна релаксирующая функция, осуществляемая благодаря секреции неповрежденными эн-

дотелиоцитами основных вазодилаторов: ЭФР, простаглицлина и эндотелиального гиперполяризующего фактора.

Ведущим среди вазодилаторов является лабильный ЭФР, в основном представленный липофильным свободнорадикальным газом — оксидом азота (Nk) [36, 65], синтез которого из L-аргинина катализируется ферментом Nk-синтазой (NkS) [55]. В стенках церебральных артерий экспрессируются три различных гена NkS, а именно, гены конститутивных изоформ фермента, локализующиеся в эндотелии (эндотелиальная NkS, eNkS) и в периваскулярных нервах (нейрональная NkS, nNkS), и индуцибельная NkS (iNkS), присутствующая в гладкомышечных клетках сосудов [39]. Конститутивные изоформы NkS, активность которых регулируется ионами Ca²⁺, катализируют синтез Nk в эндотелиальных клетках. Nk диффундирует в подлежащий гладкомышечный слой артерии, связывается с железом гема растворимой гуанилатциклазы, повышая ее активность. В результате увеличивается синтез 3'-5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ), который является вторичным мессенджером для индукции протеинкиназы C. Это приводит к снижению концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и расслаблению миоцитов сосуда [32, 65]. Количество высвобождаемого Nk зависит как от базального состояния, так и от чувствительности артерий к целой группе стимулов в нормальных условиях [23].

При разных патологических состояниях (ишемия, реперфузионные повреждения, гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, субарахноидальная геморрагия, вазоспазм, тромбоз) содержание биологически активных соединений эндотелиального происхождения значительно изменяется, что, безусловно, влияет на сосудистую реактивность. Нормальные эндотелийзависимые дилаторные реакции понижаются, а эндотелий продуцирует ряд потенциально констрикторных факторов, в том числе эндотелин. При гипертензии, САГ, диабете ухудшается и активность калиевых каналов, что приводит к понижению эндотелийзависимой релаксации [23].

Эндотелиальная дисфункция занимает ключевое место в механизмах атерогенеза и его осложнений: изменения сосудистой реактивности и вазоспазма, нарушения проницаемости интимы для липопротеинов, формирования пенных клеток, нарушение гемостатического (фибринолитического) баланса. Повреждение эндотелия атеросклеротических сосудов способствует адгезии тромбоцитов, моноцитов, лейкоцитов к люминальной поверхности сосудов, пролиферации и миграции миоцитов. Эндоте-

лиальная дисфункция при атеросклерозе, приводящая к нарушению реактивности сосудов и развитию вазоспастических реакций, усиливается за счет гиперхолестеринемии и повышения содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Субэндотелиальное отложение богатых холестерином атерогенных липопротеинов провоцирует целый каскад реакций, в конечном итоге приводящий к повреждению сосудов [88]. Структурные изменения в эндотелиальных клетках, утолщение и набухание субэндотелиального слоя, обусловленные липидными включениями, приводят к нарушению синтеза, диффузии Nk и способствуют его ускоренному распаду. Об этом свидетельствует значительное понижение как базального, так и стимулированного высвобождения Nk [30]. Замедление кровотока увеличивает время контакта атерогенных частиц с интимой сосудов, снижает не только выработку ЭФР-Nk, но и стимулирует синтез эндотелиоцитами ряда цитокинов и супероксида кислорода [85], провоцируя локальный окислительный стресс. При этом супероксид кислорода не оказывает прямого действия на гладкомышечные клетки сосудов, но способен инактивировать диффундирующий из просвета сосуда Nk, индуцируя таким образом вазоконстрикцию. Однако не менее важное значение имеет взаимодействие Nk и супероксид-аниона друг с другом с образованием пероксинитрита. Установлено не только повреждение пероксинитритом эндотелия атеросклеротических сосудов, но и окисление этим метаболитом Nk мембранных белков, способствующих морфологическим изменениям во время ангиографически доказанного хронического вазоспазма после экспериментальной САГ [53].

Многочисленные сведения о том, что Nk прямо вовлечен в ингибирование всех ключевых механизмов атерогенеза, подтверждаются данными экспериментальных и клинических исследований о протекторном действии на развитие атеросклероза L-аргинина, из которого синтезируется Nk [4—5].

Nk является синергистом другого важного эндотелиального вазодилататора — простаглицлина (ПГИ₂). ПГИ₂ формируется под действием гипоксии, арахидоновой кислоты, некоторых цитокинов и факторов роста, эндотелинов Э-1, Э-2 и Э-3 и других факторов. Ферментативное образование ПГИ₂ под влиянием циклооксигеназы (СОХ-1) связано с активацией аденилатциклазы, повышением цАМФ и вывобождением из эндотелия как люминально, так и интралюминально (как и Nk). Он оказывает вазодилатирующее действие на церебральные артерии и артериолы, снижает агрегацию

тромбоцитов и эффективно ингибирует их адгезию к эндотелию сосудов [63]. В дополнение к указанным релаксирующим факторам эндотелий секретирует эндотелиальный фактор гиперполяризации (ЭФГ) и, вероятно, еще не обнаруженные субстанции, способствующие эндотелийзависимой релаксации через Ca²⁺-активируемые калиевые каналы в миоцитах [70].

Возвращаясь к источнику синтеза Nk в эндотелии церебральных сосудов под влиянием конститутивных (“физиологических”) форм NkS для регуляции базального тонуса сосудов, необходимо учитывать, что при некоторых видах патологий уровень их генной экспрессии может разнонаправленно изменяться; iNkS в гладкомышечных клетках сосудов при гипоксии регулируется уровнем кровотока [21, 23]. Кроме того, “патофизиологическая” iNkS рассматривается в качестве важного медиатора цитотоксичности в мозге [21—23]. Сигнальная молекула свободнорадикального Nk, кроме того, что играет огромную роль в регуляции мозгового кровообращения, вовлекается в целый ряд процессов в мозге и оказывает как нейротоксическое, так и нейропротекторное влияние. Действие Nk зависит от концентрации и может проявляться в разных формах в зависимости от места его генерации, реальной ситуации в клетке и особенностей протекания процессов, которые чувствительны к такого рода воздействиям [1]. В последнее время акцентируется внимание на источниках неэндотелиального Nk и его участии в регуляции церебральной вазодилатации. Так, нейрональная NkS, присутствующая как в периваскулярных нервах, так и в паренхиме сосудистой стенки, имеет важное значение для регуляции церебральной дилатации, особенно во время активации глутаматного рецептора N-метил-D-аспартата [22]. Вазодилататорные, или так называемые нитроксидагические нейроны, получая информацию о функциональной активности определенных участков мозга и выделяя Nk, участвуют в регуляции локального кровотока. Это еще раз указывает на то, что локальный кровоток и вазоконстрикция после САГ могут определяться не только метаболическими нарушениями в стенках сосудов, но и состоянием окружающих клеток паренхимы мозга.

Нарушение количественного и качественного баланса ряда вазоактивных эндотелиальных факторов, регулирующих тонус церебральных артерий и мозговое кровообращение при различных формах сосудистой патологии, может обуславливать и форму вазоспазма. Дисбаланс между продуцированием Nk и синтезом наи-

более сильного вазоконстриктора — эндотелина определяет патогенез многих видов сосудистых патологий, но при развитии ЦВС после аневризальной САГ он становится ключевым фактором. Семейство эндотелинов включает три изоформы пептидов, содержащих по 21 аминокислоте с С-концевым триптофаном и двумя дисульфидными связями. Синтез ЭТ-1 начинается в эндотелии с индукции mРНК препро-ЭТ-1, который под влиянием специфической эндопептидазы и эндотелинконвертирующего фермента (ЭКФ) последовательно трансформируется в ЭТ-1. В физиологических условиях ЭТ-1 вырабатывается эндотелием, но при сосудистой патологии изменяется экспрессия генов эндотелина. Так, тромбин, трансформирующий фактор роста β , ангиотензин II, фактор некроза опухолей α , интерлейкин-1, эпинефрин, аргинин-вазопрессин, оксигемоглобин, гипоксия индуцируют синтез ЭТ-1. Эндотелин может способствовать высвобождению Nk и простаглицина из эндотелиальных клеток, которые посредством отрицательной обратной связи уменьшают образование ЭТ-1 в эндотелии. Кроме того, ЭТ-1 экспрессируется в мозге, включая нейроны, глиальные клетки, гипоталамус и макрофаги, появляющиеся при патологии. Основные места синтеза ЭТ-2 и ЭТ-3 изучены недостаточно, хотя известно, что ЭТ-3 экспрессируется в нервных тканях [44, 52, 91]. ЭТ-1 действует как локальный аутокринный (паракринный) гормон на три различных подтипа рецепторов эндотелина, локализованных в эндотелии и в подлежащих гладкомышечных клетках. При физиологических условиях ЭТ-1 высвобождается преимущественно аблюминально по направлению к миоцитам сосуда, поэтому уровень циркулирующего ЭТ-1 очень низок [91].

Эндотелины взаимодействуют в тканях с тремя подтипами рецепторов: рецептором ЭТ_A и двумя различными рецепторами — ЭТ_{B1} и ЭТ_{B2}. Рецептор ЭТ_A обладает высокой аффинностью к ЭТ-1, локализован по мембране миоцитов и опосредует вазоконстрикторное влияние ЭТ [9]. Рецептор подтипа ЭТ_{B1} находится на мембране эндотелиальных клеток сосудов и опосредует эндотелийзависимую релаксацию после связывания с ЭТ-1 и ЭТ-3. Рецептор ЭТ_{B2}, находящийся в гладкомышечных клетках, опосредует вазоконстрикцию [17]. Принято считать, что сосудистые эффекты ЭТ-1 реализуются через сигнальную систему фосфатидилинозитольного пути после активации фосфолипазы С, что приводит к высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума и активации протеинкиназы С. Предполагается, что ЭТ-2 после прямого воздействия на дигидропири-

диновые Ca^{2+} -каналы L-типа может увеличивать вход Ca^{2+} из внеклеточного пространства [84].

ЭТ-1 с его сильным и продолжительным вазоконстрикторным действием вовлечен в патогенез различных форм атеросклеротических и воспалительных заболеваний церебральных сосудов, но ишемия и тромбин являются важными стимулами его образования. Поэтому при развитии постгеморрагического ЦВС эндотелиальная дисфункция является ведущей, в которой ключевую роль играет мощный вазоконстриктор ЭТ-1. Об этом свидетельствуют [74]: 1) увеличение количества иммунореактивного ЭТ-1 в плазме, ЦСЖ и стенках церебральных артерий; 2) повышение вазоконстрикторной реакции церебральных артерий на рост уровня ЭТ-1; 3) способность антагонистов рецепторов ЭТ-1, ингибиторов эндотелинконвертирующего фермента и моноклональных антител против ЭТ-1 предупреждать или снимать ЦВС.

После САГ в ЦСЖ и плазме пациентов идентифицирован целый ряд вазоконстрикторных соединений, в том числе ЭТ-1, являющийся доминантным фактором при нарушении равновесия между вазоконстрикцией и вазорелаксацией. Анализ результатов исследований по определению количества ЭТ-1 в ЦСЖ пациентов с САГ свидетельствует о том, что в 2/3 таких исследований увеличенное количество ЭТ-1 в ЦСЖ совпадает с вазоспазмом. Почти все исследования, проведенные на экспериментальных моделях, также подтверждают взаимосвязь возросшего уровня ЭТ-1 с вазоспазмом. Наряду с этим имеются данные экспериментов, выполненных на моделях вазоспазма у приматов, которые указывают на то, что увеличение содержания ЭТ-1 в ЦСЖ обусловлено развитием церебральной ишемии после САГ [33, 67]. Ряд фактов дает основание полагать, что действие ЭТ-1 может являться непрямой причиной возникновения ЦВС. Скорее всего, эндотелины становятся медиаторами в комплексе последовательных изменений во время САГ. Поэтому повышение содержания ЭТ-1 в ЦСЖ авторы рассматривают как следствие пролонгированной церебральной ишемии, которая значительно способствует развитию постгеморрагического ЦВС [33, 67, 91].

Среди большого количества проведенных исследований по определению концентрации ЭТ-1 в ЦСЖ пациентов после хирургических операций по поводу разрыва артериальных аневризм с помощью радиоиммунологического метода, который вследствие разной аффинности антител дает не всегда количественно сопоставимые результаты в различных наблюдениях, следует отметить изучение концент-

рации ЭТ-1 в цистернальной ЦСЖ, то есть в месте, расположенном как можно ближе к тому участку сосуда, где развился спазм. Измерение уровня ЭТ-1 у больных с ЦВС после САГ и без ЦВС в течение 10 дней после операции показало повышение его у пациентов после САГ, однако наиболее значительное — в группе пациентов с ЦВС на 5-й день [81]. В клинических исследованиях такого рода трудно определить является ли повышение концентрации ЭТ-1 результатом ЦВС или его причиной, однако ясно, что антагонисты ЭТ-1 способствуют лечению ЦВС после разрыва аневризмы.

Молекулярные механизмы церебральной вазоконстрикции под влиянием ЭТ-1 еще не определены. Изучение роли протеинтирозинкиназ (ПТК), митогенактивированных протеинкиназ (МАПК) и протеинкиназы С в сужении церебральных артерий под воздействием ЭТ-1 на экспериментальных моделях ЦВС после САГ позволяет считать, что вазоконстрикция может быть сопряжена с активностью МАПК, ингибирующих ПТК, а не только с понижением активности фосфатил-инозитол-3-киназы, как обычно полагают. Ингибирование указанных метаболических путей дает возможность наметить альтернативные способы лечения ЦВС [92].

Следует надеяться, что дальнейшее исследование молекулярных механизмов развития САГ в самые ранние и более отдаленные сроки, как *in vitro*, так и *in vivo*, поможет лучше понять патогенез этого процесса. Нарушение тонуса церебральных артерий и пролонгированная вазоконстрикция, особенно атеросклеротических сосудов, приводят к ишемическим повреждениям [25, 29—31, 50], в то же время, церебральная ишемия и травма мозга связаны со снижением мозгового кровотока и участием ЭТ-1 в этих процессах. Внутриартериальное введение антисенсов к олигонуклеотидам мРНК препро-ЭТ-1, выполненное на экспериментальной модели САГ, значительно ингибировало вазоконстрикцию на 20-й минуте после обработки артерии гемоллизатом. Предполагается, что синтез ЭТ-1 начался через 20 мин после стимуляции базиллярных артерий гемоллизатом, а экспрессия мРНК препро-ЭТ-1 значительно повысилась на транскрипционном уровне [62]. Однако следует учитывать, что данная модель отражает скорее спастическую реакцию артерий и неадекватна модели ЦВС, появляющегося, например, через 5—10 дней после САГ. Вероятно, постгеморрагическая ишемия (реперфузия), как и активация коагуляционного каскада с образованием тромбина, ответственна за синтез эндотелинов, поскольку и гипоксия, и тромбин являются важнейшими стимуляторами этого процесса. Тем более, что ин-

гибирование вазоконстрикторного влияния эндотелинов различными антагонистами их рецепторов (РЭТ_A и РЭТ_{B2}), расположенных в гладкомышечных клетках сосудов, имеет определенное значение как для профилактики, так и для лечения ЦВС, и проходит широкое клиническое испытание, например, Bosentan (Fa.Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland) [72, 91]. Кроме того, некоторые из них (ТА-0201) препятствуют деинтеграции архитектуры эндотелия и дегенерации миоцитов сосудов, предотвращая патологические изменения в сосудистой стенке и вазоспазм [42].

Морфологическое исследование церебральных артерий во время ЦВС обнаруживает интенсивное развитие некроза миоцитов [24], дистрофию эндотелиоцитов [50], наличие апоптоза эндотелиальных клеток, поскольку нарушение тонуса церебральных артерий и пролонгированная вазоконстрикция часто приводят к ишемии и инфарктам [25, 29, 50]. Апоптоз эндотелиоцитов способствует разрушению барьера мозг-кровь, в результате чего незащищенные гладкомышечные клетки становятся доступными для воздействия различных вазоконстрикторов, а поврежденные эндотелиоциты снижают генерацию и высвобождение таких вазодилататоров, как оксид азота и простагландин [68], в то время, когда в плазме крови активируются коагулятивные и фибринолитические системы [34, 66]. Выявление апоптоза эндотелиальных клеток церебральных сосудов у умершего от повторного кровоизлияния пациента [94] должно стать толчком для поиска антиапоптозной терапии при САГ.

Таким образом, становится все очевиднее, что эндотелины являются не только маркерами, но и медиаторами ЦВС после САГ, а развитие постгеморрагического ЦВС сопряжено с постгеморрагическим ИНД и нарушением баланса между медиаторами констрикции и релаксации. Нарушение гомеостаза эндотелина и Nk в стенке сосуда играет роль в регуляции церебрального кровообращения и во многом определяет изменения в эндотелиальной релаксации и констрикции (рис. 1.)

Нарушение эндотелийзависимой релаксации является важнейшей частью патогенеза ЦВС. На экспериментальных моделях [35, 40, 95] и у человека после САГ [31, 63] выявляется значительно сниженная эндотелийзависимая релаксация. Известно [87], что рецепторы ЭТ специфически связаны с активацией NkS посредством кальцие-кальмодулино- и протеинкиназозависимого механизма и участвуют в регуляции тонуса сосудов. Ослабление взаимодействия в системе ЭТ-1—Nk, в частности, пониженное высвобождение Nk из эндотелия, во

многим определяет гиперактивность церебральных артерий к ЭТ-1 и способствует развитию постгеморрагического ЦВС [8ы].

Несмотря на то, что концентрацию свободнорадикального газа Nk трудно измерить *in vivo*, по крайней мере, два положения указывают на его существенную роль в развитии ЦВС: 1) истощение пула циклической гуанилатциклазы; 2) быстрое связывание Nk оксигемоглобином, высвобождающимся из кровяного сгустка в результате лизиса эритроцитов во время САГ [41, 48]. Эндотелиальный Nk синергично с простаглицлином ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию к сосудистой стенке, что предупреждает локальный вазоспазм и (или) формирование тромба [71], в то же

время активированные тромбоциты и сами способны высвободить Nk [47]. Это еще раз указывает на то, что индукция стойкой вазоконстрикции после САГ может определяться не только метаболическими нарушениями в стенке сосудов, но и влиянием эритроцитарных компонентов, высвободившихся из кровяных сгустков крови, как на клетки сосудов, так и на окружающие ткани паренхимы мозга. Вероятно, этим можно объяснить устойчивость пролонгированной вазоконстрикции к действию вазодилаторов и антагонистов Ca^{2+} [13]; оксигемоглобин в ЦСЖ запускает генерацию активных форм кислорода в стенках артерий, вторичные окислительные повреждения миоцитов сосудов приводят к повышению содержания

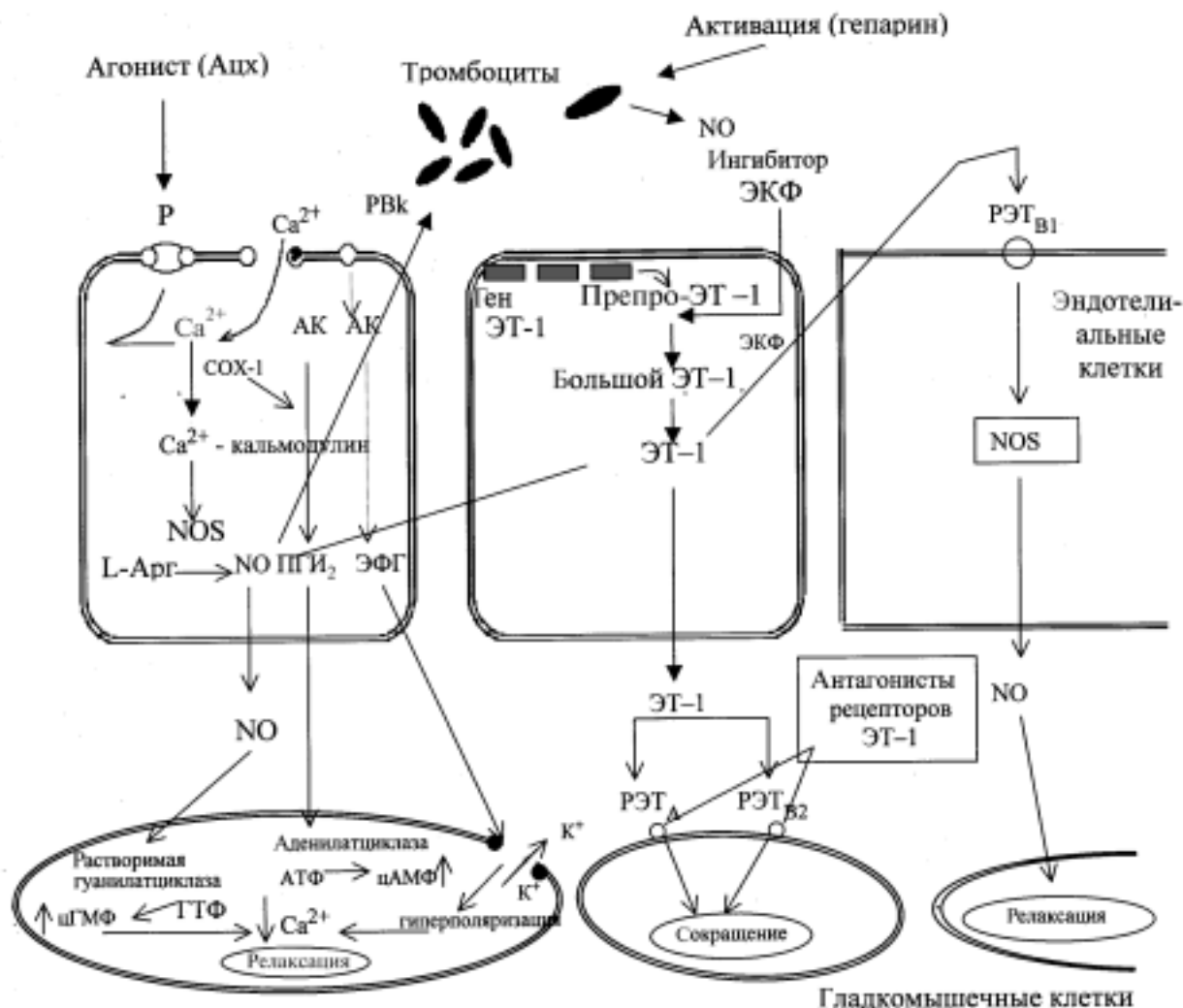


Рис.1. Синтез и взаимодействие ЭТ — 1 и NO в сосудистой стенке (объяснения в тексте).

Условные сокращения: Р — рецептор; РЭТА, РЭТВ1, РЭТВ2 — рецепторы эндотелина-1 на эндотелиоцитах и миоцитах артериальных сосудов; РВк: — рецептор брадикинина; ЭКФ — эндотелинконвертирующий фермент; АцХ — ацетилхолин; NO — оксид азота; NkS — синтаза оксида азота; L-Arg — L-аргинин; АК — арахидоновая кислота; ПГИ2 — простаглицлин, основной представитель продуцируемых эндотелием простаглицлинов; СОХ-1 — циклооксигеназа-1; ЭФГ — эндотелиальный фактор гиперполяризации; ГТФ — гуанозинтрифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; цГМФ циклический гуанодинфосфат

эндогенного активатора протеинкиназы С. Поэтому вполне обоснованы предложения об использовании в самом начале САГ антиоксидантной терапии [10].

Влияние гемоглобина и его дериватов на Nk — важнейший механизм нарушения эндотелий-зависимой релаксации после САГ. Пониженное содержание Nk в сосудистой стенке может быть следствием как снижения его синтеза, так и захвата Nk оксигемоглобином лизата эритроцитов. В результате недостаточное поступление Nk в миоциты сосудов во многом определяет хроническую вазоконстрикцию после САГ. Дисбаланс содержания NO и ЭТ-1 с преобладанием последнего способствует усилению ИНД.

Учитывая вышесказанное, получила развитие гипотеза о том, что введение экзогенных соединений, являющихся донорами Nk, будет способствовать улучшению вазодилатации церебральных артерий с целью предупреждения или устранения развившегося ЦВС и улучшению регионарного кровотока. Для подтверждения этой гипотезы предпринимаются с различной степенью успеха попытки введения соединений, являющихся донорами Nk (нитропруссид натрия, нитроглицерина и др.), которые действуют прямо на гладкие мышцы сосудистой стенки, независимо от эндотелия. При этом следует указать на факторы, ограничивающие применение экзогенных доноров Nk *in vivo*: 1) способность индуцировать системную гипотензию [6, 20], что может вызвать церебральную ишемию у пациентов с нарушенной ауторегуляцией мозгового кровообращения, 2) очень короткий период полужизни доноров Nk [18]. Для преодоления первого из указанных недостатков разрабатываются различные способы локальной доставки лекарств данного класса к зоне вазоспазма, а в отношении второго — ведется поиск нового поколения более длительно живущих доноров Nk — NkNk-атов.

На экспериментальной модели САГ у кроликов 46-часовая инфузия S-нитрозо-N-ацетил-K, L-пенициламина (SNAP), являющегося S-нитрозотиолом, при одновременной индукции САГ значительно уменьшает вазоконстрикцию базилярных артерий без возникновения системной гипотензии. Предполагается, что SNAP может быть потенциально полезным лекарственным средством для устранения ЦВС после САГ [43]. На подобной модели САГ проверена способность низких доз Nk селективно расслаблять спазмированные кровеносные сосуды. Низкие дозы Nk, выделяемого из клинически применяемого нитроглицерина (вводили 0,675 мг 1 раз в день в течение 2 дней под кожу в области глаза), эффективно уменьшали ЦВС после САГ без значительных изменений в сис-

теме общей циркуляции крови. Нитроглицерин вызывал дилатацию спазмированных артерий и улучшал эндотелийзависимую релаксацию. Высказывается мнение, что такой путь введения нитроглицерина может стать неинвазивным способом лечения ЦВС [37].

На более сложной модели САГ у приматов выясняли влияние долгоживущих доноров Nk (NkNk-атов) на регресс ЦВС. Внутрикратидная длительная инфузия диэтиламино-Nk или проли-Nk в течение 7 дней после САГ и кратковременная (острая) инфузия в течение 3 мин проводились под контролем измерения регионарного кровотока и скорости церебрального кровообращения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение доноров Nk может предупреждать или устранять ЦВС. Подчеркивается, что использование только регионарной инфузии NkNk-атов с очень коротким периодом полужизни позволяет избежать продолжительного снижения артериального давления [68]. Поскольку L-аргинин под влиянием Nk-синтазы превращается в Nk, авторы попытались с помощью внутрикратидной инфузии L-аргинина предупредить или устранить ЦВС у приматов. Несмотря на значительное повышение регионарного церебрального кровотока, как короткая внутрикратидная, так и продолжительная внутривенная инфузия L-аргинина не влияли на ЦВС. Авторы пока затрудняются интерпретировать полученные результаты [69], хотя можно полагать, что для реализации данного механизма действия Nk должны отсутствовать значительные структурные поражения эндотелиоцитов. В то же время болюсное введение долгоживущих доноров Nk (КЕТА-Nk) на модели “двойной геморрагии” у собак в большую цистерну мозга в объеме 2 мл, проводимое при ангиографическом контроле до и после инъекции, вызывает расширение спазмированной артерии. Предполагается, что используемые долгоживущие доноры Nk могут быть потенциально полезными в восстановлении кровообращения у больных людей [89].

Для повышения эффективности применения доноров Nk при устранении церебральной вазоконстрикции после САГ необходимо улучшить доставку Nk к стенке спазмированного кровеносного сосуда. С этой целью проведено исследование, демонстрирующее способность нитропруссид натрия (SNP) и нитроглицерина (NTG) снимать церебральную вазоконстрикцию, провоцированную введением ЭТ-1 в составе ЦСЖ. Указанные лекарства доставлялись к адвентициальной стороне кровеносного сосуда в ЦСЖ. Изменения диаметра сосудов определялись с помощью микроскопа и видеокамеры *in vivo*.

Установлена способность SNP и NTG быстро и полностью снимать вазоконстрикцию, индуцированную ЭТ-1, не вызывая артериальной гипотензии. Вазодилаторная реакция, снимавшая вазоконстрикцию, наступала спустя 6 мин после введения доноров Nk, в то время как в контрольной группе животных спонтанная релаксация происходила только через 60 мин. Это позволило авторам заключить, что нитропруссид натрия и нитроглицерин могут быть эффективными средствами для устранения ЦВС при условии введения их в ликворную систему [82]. Используемые вазодилаторы быстро высвобождают Nk, который благодаря очень малым размерам молекулы легко проникает в стенки артерии, вызывает релаксацию клеток гладкой мускулатуры и вазодилатацию, в основном связанную с активацией гуанилатциклазы. Следует отметить, что вазодилаторы могут работать и по другому механизму, не зависящему от активации гуанилатциклазы [58]. Таким образом, исследования, касающиеся изучения роли наиболее сильного вазоконстриктора млекопитающих ЭТ-1 (в 10 раз более активного, чем ангиотензин), а также оксигемоглобина [38, 79, 82] свидетельствуют о взаимосвязи вазоконстрикции (вазодилатации) при ЦВС.

Заслуживает внимания сообщение об интратекальном введении SNT 3 пациентам со стойким ЦВС, развившимся на 5—12-е сутки после САГ вследствие разрыва артериальной аневризмы и не поддающимся традиционному лечению [83]. Локальное введение SNT быстро снимало ЦВС и уменьшало ишемию мозга, что подтверждалось ангиографией, транскраниальной доплерографией и компьютерной томографией спустя 54 ч. При этом наблюдалось значительное клиническое улучшение. Кроме того, значительно повышалось церебральное кровоснабжение на уровне микроциркуляции. Пока не определена продолжительность такого лечения, особенно при тяжелых формах ишемических повреждений мозга. Сейчас разрабатывается действенность и безопасность доз и идентифицируются особые факторы риска. Не рекомендуется использование данной технологии при резко выраженном вазоспазме с признаками инфаркта мозга или внутримозговой гематомой [83].

Кроме нитропрусида натрия, к группе нитровазодилаторов относится гидроксиламин. Оба соединения являются признанными донорами Nk, но, несмотря на их использование не только в эксперименте, но и в клинике, механизмы и динамика высвобождения Nk этими соединениями различны. Выяснению механизмов высвобождения из них Nk во многом спо-

собствовало применение Nk-селективных электродов, позволяющих осуществлять прямое, специфическое и продолжительное определение свободного Nk в жидкостях и тканях. Так, при выяснении механизмов и динамики генерации Nk этими двумя нитровазодилаторами в головном мозге кошек, куда они доставлялись с помощью микродиализа, в мультипараметрическом мониторинге *in situ*, в который были включены и Nk-электроды, установлено, что SNT генерирует Nk в основном в межклеточное пространство, а гидроксиламин высвобождает его внутриклеточно [60]. Следовательно, если такой процесс имеет место в клетках гладкой мускулатуры сосудов, то вазодилатацию можно довольно эффективно индуцировать генерацией Nk из гидроксиламина. Оказалось [60], что мозговое кровообращение усиливается почти одинаково под влиянием как нитропрусида, так и гидроксиламина.

Воздействие гидроксиламина на стенку базилярной артерии, находящейся в прямом контакте со сгустками крови, исследовалось на экспериментальной модели “двойной геморрагии”. Внутривентрикулярное введение гидроксиламина гидрохлорида (0,18 ммоль/кг) дважды в течение 7 дней от начала первой “геморрагии” способствовало уменьшению повреждения стенок артериального сосуда и ослабляло ИНД, ассоциированный с САГ. Через 24 ч после лечения снижались повышенная иммунореактивность бета-амилоидного белка, обычно сопровождающая САГ в гиппокампе и коре мозга, а также активность NkS в гиппокампе, что свидетельствует об уменьшении вторичных ишемических повреждений мозга. Предположено, что внутриклеточные доноры Nk, действуя на широко распространенные ферменты в клетках мозга (цитохромы, каталазу), могут ослаблять последствия САГ в мозге [73].

В заключение обсуждения участия Nk в механизмах постгеморрагического ЦВС следует указать на попытки использования в клинике в качестве маркера функциональной активности Nk соотношения его окисленных метаболитов-нитритов и нитратов (Nk_2^-/Nk_3^-) в крови и ЦСЖ. Необходимо отметить, что измерение в эксперименте реальных концентраций Nk в мозге при остром ишемическом повреждении с последующей реперфузией в динамике позволяет глубже понять участие Nk в патогенезе церебральной ишемии и его взаимосвязь со степенью гипоксии, регионарным кровотоком, гомеостазом Ca^{2+} и механизмами фокальной церебральной ишемии [61]. Вместе с тем, между величиной соотношения Nk_2^-/Nk_3^- в крови и постгеморрагическим ИНД пока убедительной зависимости не установлено. Тем не менее,

измерение уровня нитрита в крови при субарахноидальных кровоизлияниях в до- и послеоперационный период позволило судить об изменении содержания Nk в мозге и разработать способ прогнозирования развития ишемических осложнений после хирургических вмешательств [2]. По данным авторов, содержание нитритов в крови существенно уменьшается на 4—7-е сутки после САГ и в этот период имеется наибольшая вероятность формирования сосудистого спазма. В случаях легкого или умеренного спазма отмечено повышение концентрации нитрита в крови, а при стойком сосудистом спазме уровни нитрита оставались ниже нормы до летального исхода [2]. Исследования венозной крови у 29 пациентов с САГ, среди которых у 6 на 7—9-й день после САГ ангиографически идентифицирован диффузный и стойкий ЦВС, показало, что соотношение нитритов/нитратов не отличалось от такового в контрольной группе пациентов. Однако у больных с ЦВС на 7—9-й день после САГ количество Nk_2^- и Nk_3^- уменьшалось в ЦСЖ по сравнению с пациентами без ЦВС [80]. Эти факты свидетельствуют о том, что данные об изменении уровня нитритов в крови и ЦСЖ как маркера функциональной активности Nk в мозге в ранний послеоперационный период после САГ могут интерпретироваться как возможность развития ишемических осложнений в качестве важного звена в патогенезе ЦВС.

Поскольку ЦВС в основном связан с пониженной выработкой вазодилатора Nk, определенные надежды связываются с применением генной терапии для локальной генерации этого эндогенного ингибитора сосудистых повреждений и основного фактора релаксации сосудов. Кроме того, существует возможность трансфекции гена eNkS для ингибирования образования неointимы после баллонной ангиопластики и восстановления сосудистой функции *in vivo* [14, 46]. Обычно для переноса генов в ЦНС и в клетки субарахноидального пространства используют несколько типов векторов, включая репликационно дефектные аденовирусы [7, 14, 15, 51], однако действенность перенесенного гена eNkS в базилярных артериях *in vivo* и эффективность функционирования рекомбинантного гена eNkS в спазмированных артериях в условиях САГ еще не выяснены. Результаты исследований *in vitro* позволяют предполагать, что экспрессия рекомбинантных белков после аденовирусопосредованного переноса гена может повышаться в пораженных САГ церебральных артериях, поэтому успешный перенос гена eNkS в спазмированные артерии способен частично улучшить их нарушенную релаксацию [64]. Предприняты по-

пытки обеспечить достаточное количество Nk для расширения базилярных артерий путем аденовирусного переноса гена eNkS в клетки. Хотя получены положительные результаты такого переноса при отсутствии САГ, в условиях экспериментальной САГ пока не удалось достичь эндогенного увеличения количества Nk, достаточного для расширения базилярных артерий: отсутствовали четкие доказательства функциональной активности продукта трансгена. Ангиографически *in vivo* не выявлено уменьшения ЦВС [77]. Причины этого подробно обсуждаются авторами. Вероятно, только после использования некоторых наработок, касающихся доз и технологий доставки гена, можно будет судить о целесообразности и перспективности использования данного подхода для лечения ЦВС, наступающего в результате субарахноидальной геморрагии.

Заключение. Таким образом, патогенез ЦВС, развивающегося после субарахноидальной геморрагии вследствие разрыва внутричерепных аневризм, многофакторный.

Важнейшим элементом патогенеза САГ является нарушение баланса между взаимодействием вазоконстрикторных и вазодилаторных агентов в стенках спазмированных артерий: концентрация эндогенного вазодилатора, производимого эндотелием, — оксида азота (Nk) — снижается, в то время как количество вазоконстрикторных пептидов эндотелия, в основном эндотелина (ЭТ-1), возрастает. Это позволяет считать, что увеличение продуцирования Nk сможет в определенной степени устранить такой дисбаланс и вызвать регресс ЦВС. В течение последних лет проводятся разработки различных способов локальной доставки соединений, выделяющих Nk (так называемых экзогенных доноров Nk), для достижения регресса ЦВС и уменьшения пролонгированного ИНД. Определение содержания Nk в ЦСЖ после локального введения различных его доноров поможет выяснить участие оксида азота в развитии постгеморрагического ЦВС и возможность использования этих лекарственных средств для увеличения продолжительности защитного влияния на стенки спазмированной артерии и на ишемические участки мозга.

Хотя по рассматриваемой проблеме знания значительно расширились, они еще недостаточны для полного выяснения патогенеза ЦВС, развивающегося после САГ. Тем не менее, новые технологии диагностики и лечения, вновь разрабатываемые лекарственные средства и способы их доставки в зону поражения уже находят применение в комплексном лечении этого нарушения, наряду с традиционными хирургическими и терапевтическими приемами.

Список литературы

1. Зозуля Ю.А., Сенько Л.Н. Мультифункциональность и метаболизм оксида азота в центральной нервной системе // Журн. АМН України. — 2000. — №1. — С.3—25.
2. Картюк В.В., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Постгеморрагический церебральный вазоспазм в свете современных представлений о регуляции мозгового кровообращения // Вопр. нейрохирургии. — 2000. — №1. — С.30—34.
3. Крылов В.В., Гусев А.С. Сосудистый спазм при разрыве аневризм головного мозга // Нейрохирургия. — 2000. — №3. — С.4—13.
4. Adams M.R., Jessup W., Hailstones K. et al. L-arginine reduces monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial expression of cell adhesion molecules // Circulation. — 1997. — V.95. — P.662—668.
5. Adams M.R., McCredie R., Jessup W. et al. L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cell in young men with coronary artery disease // Atherosclerosis. — 1997. — V.129. — P.261—269.
6. Afshar J.K.B., Pluta R.M., Book R.J. et al. Effect of intracarotid nitric oxide on primate cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // J. Neurosurg. — 1995. — V.83. — P.118—122.
7. Akli S., Caillaund C., Vigne S. et al. Transfer of foreign gene into the brain using adenovirus vector // Nat Genet. — 1993. — V.3. — P.224—228.
8. Alabadi J., Torregrosa G., Miranda F.J. et al. Impairment of the modulatory Role of Nitric oxide on the Endothelin-1-elicited Contraction of Cerebral Arteries: A pathogenetic Factor in Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage? // Neurosurgery. — 1997. — V.41(1). — P.245—253.
9. Arai H., Hori S., Aramori J. et al. Cloning and expression of cDNA encoding an endothelin receptor // Nature. — 1990. — V.348. — P.730—732.
10. Asano T., Matsui T. Antioxidant therapy against cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage // Cell. Mol. Neurobiol. — 1999. V.19(1). — P.31—44.
11. Bejjani G.K., Kuong K.H., Kalamarides M. et al. Cerebral vasospasm after tumor resection. A case report // Neurochirurgie. — 1997. — V.43 (3). — P.164—168.
12. Bejjani G.K., Sekhar L.N., Yost A.M. et al. Vasospasm after cranial base tumor resection: pathogenesis, diagnosis, and therapy // Surg. Neurol. — 1999. — V.52 (6). — P.577—584.
13. Berger M.A., Weisel R.K. Calcium channel blockers in myocardial and cerebral ischemia: a clinician's review from bench to bedside // Can. J. Cardiol. — 1999. — V.15 (3). — P.333—340.
14. Chen A.F., Jiang S.W., Crotty T.B. et al. Effects of in vivo adventitial expression of recombinant endothelial nitric oxide synthase gene in cerebral arteries // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — V.94. — P.12568—12573.
15. Christenson S.K., Lake K.K., Koboshi H. Adenovirus-mediated gene transfer in vivo to cerebral blood vessels and perivascular tissue in mice // Stroke. — 1998. — V.29. — P.1411—1416.
16. Cloft H.J., Shengelaia G. Transluminal balloon angioplasty for prevention of vasospasm // J. Neurosurg. — 2000. — V.2 (2). — P.369—371.
17. Clozel M., Gray G.A., Brey V. et al. The endothelin ET_B receptor mediates both vasodilatation and vasoconstriction in vivo // Biochem. Biophys Res. Commun. — 1992. — V.186. — P.867—73.
18. Culotta E., Koshland K.E. Nk: Molecule of the Year // Science. — 1992. — V.258. — P.1862—1865.
19. Korsch N.W.C., King M.T. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage // J. Clin. Neuroscience. — 1994. — V.1. — P.19—26.
20. Egelmen N., Turker R.K., Sanlidilek U. et al. The effect of intrathecal sodium nitroprusside on severe chronic vasospasm // Neurol. Rev. — 1993. — V.15. — P.310—315.
21. Faraci F.M., Brian J.E. Nitric oxide and the cerebral circulation // Stroke. — 1994. — V.25. — P.692—703.
22. Faraci F.M., Brian J.E. 7-Nitroindazole inhibits brain nitric oxide synthase and cerebral vasodilatation in response to N-methyl-D-aspartate // Stroke. — 1995. V.26. — P.2172—2175.
23. Faraci F.M., Heistad K.K. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels // Physiol. Rev. — 1998. — V.78(1). — P.53—97.

24. *Fein J.M., Flor W.J., Cohan S.L., Parkhurst J.* Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries // *J. Neurosurg.* — 1974. — V.41. — P.49—58.
25. *Findlay J.M., Macdonald R.L., Weir B.K.* Current concepts of pathophysiology and management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* — 1997. — V.3. — P.336—361.
26. *Fisher C.M., Kistler J.R., Kavis J.M.* Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning // *Neurosurgery.* — 1980. — V.6. — P.1—9.
27. *Fujiwara N., Honjo Y., Kikawa M. et al.* Intraarterial infusion of papaverine in experimental cerebral vasospasm // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 1997. — V.18 (2) — P.255—262.
28. *Fuwa I., Mayberg M., Gadajusk C. et al.* Enhanced secretion of endothelin by endothelial cells in response to hemoglobin // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* — 1997. — V.33. — P.739—746.
29. *Geng Y.J.* Regulation of programmed cell death or apoptosis in atherosclerosis // *Heart Vessels.* — 1997. — Suppl. 12. — P.76—80.
30. *Harrison K.G.* Endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Basis. Res. Cardiol.* — 1994. — V.89, suppl.1. — P.87—102.
31. *Hatake K., Wakabayashi I., Kakishita E., Hishida S.* Impairment of endothelium-dependent relaxation in human basilar artery after subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* — 1992. — V.23. — P.1111—1117.
32. *Henry Y., LePoivre M., Krapier J.C. et al.* EPR characterization of molecular targets for Nk in mammalian cells and organelles // *FASEB J.* — 1993. — V.7. — P.1124—1134.
33. *Hino A., Tokuyama Y., Kobayashi M. et al.* Increased expression of endothelin B receptor mRNA following subarachnoid hemorrhage in monkeys // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* — 1996. — V.16. — P.688—697.
34. *Hirashima Y., Nakamura S., Endo S. et al.* Elevation of platelet activating factor, inflammatory cytokines, and coagulation factors in the internal jugular vein of patients with subarachnoid hemorrhage // *Neurochem. Res.* — 1997. — V.22. — P.1249—1255.
35. *Hongo K., Kassell N.F., Nakagomi T. et al.* Subarachnoid hemorrhage inhibition of endothelium-derived relaxing factor in rabbit basilar artery // *J. Neurosurg.* — 1988. — V.69. — P.247—253.
36. *Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S., Byrns R.E.* Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1987. — V.84. — P.9265—9269.
37. *Ito Y., Isotani E., Mizuno Y. et al.* Effective improvement of the cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with low-dose nitroglycerin // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2000. — V.35 (1). — P.45—50.
38. *Kasuya H., Weir B.K., White K.M., Stefansson K.* Mechanism of oxyhemoglobin-induced release of endothelin-1 from cultured vascular endothelial cells and smooth-muscle cells // *J. Neurosurg.* — 1993. — V.79. — P.892—898.
39. *Katussic Z.C., Cosentino F.* Nitric oxide synthase: from molecular biology to cerebrovascular physiology // *News. Physiol. Sci.* — 1994. — V.9. — P.64—67.
40. *Kim P., Sundt T.M., Vanhoutte P.M.* Alterations in endothelium-dependent responsiveness of the canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1988. — V.69. — P.239—246.
41. *Kim P., Schini V.K., Sundt T.M., Vanhoutte P.M.* Reduced production of cGMP underlies the loss of endothelium-dependent relaxations in the canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage // *Circ. Res.* — 1992. — V.70. — P.248—256
42. *Kikkawa K., Saito A., Iwasaki H. et al.* Prevention of cerebral vasospasm by novel endothelin receptor antagonist TA-0201 // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — V.34 (5). — P.666—673.
43. *Kiris T., Karasu A., Yovuz C. et al.* Reversal of cerebral vasospasm by the nitric oxide donor SNAP in the experimental model of subarachnoid hemorrhage // *Acta. Neurochir. (Wien).* — 1999. — V.141 (12). — P.1323—1329.
44. *Lee M.E., de la Monte S.M., Ng S.C. et al.* Expression of the potent vasoconstrictor endothelin in the human central nervous system // *J. Clin. Invest.* — 1990. — V.86. — P.141—47.
45. *Leyen H.E., Gibbons G., Morishita R. et al.* Gene therapy inhibiting neointimal vascular lesion: In vivo transfer of endothelial cell nitric oxide synthase gene // *Proc. Natl.*

- Acad. Sci. USA. — 1995. — V.92. — P.1137—1141.
46. *Levati A., Solaini C., Boseli L.* Prevention and treatment of vasospasm // *J. Neurosurg. Sci.* — 1998. — V.42, suppl. 1. — P.27—31.
 47. *Malinsky T., Radomski M.W., Faha Z., Moncada S.* Direct electrochemical measurement of nitric oxide released from human platelets // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1993. — V.194. — P.960-965.
 48. *Martin W., Viliani G.M., Jothianandan, Furchgott R.F.* Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1985. — V.232. — P.708—716.
 49. *Martin N.A., Patwardhan R.V., Alexander M.I.* et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe heat trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm // *J. Neurosurg.* — 1997. — V.87. — P.9—19.
 50. *Mayberg M.R., Kikada T., Bark K.H.* The role of hemoglobin in arterial narrowing after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1990. — V.72. — P.634—640.
 51. *McCown T.J., Xiao X., Li J.* et al. Adenovirus-mediated gene transfer in vivo to cerebral blood vessels and perivascular tissue in mice // *Stroke.* — 1996. — V.29. — P.1411—1116.
 52. *McCumber M.W., Ross C.A., Snyder S.H.* Endothelin in brain: Receptors, mitogenesis and biosynthesis in glial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1990. — V.87. — P.2359—2363.
 53. *Medele R.J., Stummer W., Reulen H.J., Steigen H.J.* Evidence for peroxidative damage by nitric oxide in experimental chronic cerebral vasospasm // *Neurol. Res.* — 1996. — V.18(3). — P.277—280.
 54. *Megyesi J.F., Vollrath B., Cook K.A., Findlay J.M.* In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review // *Neurosurgery.* — 2000. — V.46(2). — P.448—460.
 55. *Moncada S., Palmer P.M.J., Higgs A.* Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: A pathway for the regulation of cell function and communication // *Biochem Pharmacol.* — 1989. — V.38. — P.1709—1715.
 56. *Montessuit M., Chevalley C., King J., Faidutti B.* The use of intra-aortic counterpulsation balloon for the treatment of cerebral vasospasm and edema // *Surgery.* — 2000. — V.127 (2). — P.230—233.
 57. *Mori T., Katayama Y., Kawamata T., Hirayama T.* Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1999. — V.91 (6). — P.947—952.
 58. *Nakao K., Murata H., Kanamaru K., Waga S.* Effect of nitroglycerine on vasospasm and cyclic nucleotides in a primate model of subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* — 1996. — V.27. — P.1882—1888.
 59. *Newell K.W., Elliott J.P., Eskridge J.M., Winn H.R.* Endovascular therapy for aneurysmal vasospasm // *Crit. Care. Clin.* — 1999. — V.15 (4). — P.685—699.
 60. *Khta K., Rosner G. and Graf R.* Nitric oxide Generation from Sodium Nitroprusside and Hydroxylamine in Brain // *Neur.Report.* — 1997. — V.8. — P.2229—2235.
 61. *Khta K., Graf R., Rosner G., Heiss W-K.* Profiles of Cortical Tissue Repolarization in Cat Focal Cerebral Ischemia in Relation to Calcium Ion Homeostasis and Nitric oxide Production // *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism.* — 1997. — V.17. — P.1170-1181.
 62. *Knoda K., Shigeki K., Kgehara K.* et al. Inhibition of vascular contraction by intracirternal administration of preproendothelin-1 mPNA antisense oligo-KNA in a rat experimental vasospasm model // *J. Neurosurg.* — 1996. — V.85. — P.846—852.
 63. *Knoue H., Kaito N., Akiyama M.* et al. Altered reactivity of human cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1995. — V.85. — P.510—515.
 64. *Knoue H., Tsutsui M., Smith L.* et al. Expression and function of recombinant endothelial nitric oxide synthase gene in canine basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* — 1998. — V.29 (9). — P.1959—1966.
 65. *Palmer R.M.J., Ferrige A.C., Moncada S.* Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* — 1987. — V.327. — P.524—526.
 66. *Peltonen S., Juvela S., Kaste M., Lassila R.* Hemostasis and fibrinolysis activation after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1997. — V.87. — P.207—214.
 67. *Pluta R.M., Boock R.J., Afshar J.K.* et al. Source and cause of endothelin-1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid

- hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1997. — V.87 (2). — P.287—293.
68. *Pluta R.M., Kildfield E.H., Boock R.J.* Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusions of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1997. — V.87 (5). — P.746—751.
69. *Pluta R.M., Afshar J.K., Thompson B.G.* et al. Increased cerebral blood flow but no reversal or response to L-arginine infusion after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 2000. — V.92 (1). — P.121—126.
70. *Quilley J., Fulton K., Mc Giff J.C.* Hyperpolarizing factors // *Biochem. Pharmacol.* — 1997. — V.54(10). — P.1059—1070.
71. *Radomski M.W., Palmer R.M.Y., Moncada S.* An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1990. — V.87. — P.5193-5197.
72. *Roux S., Loffler B.M., Gray G.A.* The role of endothelin in experimental cerebral vasospasm // *Neurosurgery.* — 1995. — V.37. — P.78—86.
73. *Ryba M.S., Gordon-Krajcer W., Walski M.* et al. Hydroxylamine attenuate the effects of simulated subarachnoid hemorrhage in the rat brain and improves neurological outcome // *Brain Res.* — 1999. — N.11, V.850 (1-2). — P.225—233.
74. *Salom J.B., Torregrosa G., Alborch E.* Endothelins and the cerebral circulation // *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* — 1995. — V.7. — P.131—152.
75. *Sawada M., Hashimoto N., Tsukahara T.* et al. Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm // *Acta Neurochir. (Wien).* — 1997. — V.139 (8). — P.706—711.
76. *Song J.K., Elliott J.P., Eskridge J.M.* Neuroradiologic diagnosis and treatment of vasospasm // *Neuroimaging Clin. N. Am.* — 1997. — V.7 (4). — P.819—835.
77. *Stoodley M., Weihl C.C., Zhang L.* et al. Effect of Adenovirus-mediated Nitric oxide Synthase Gene Transfer on Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage // *Neurosurgery.* — 2000. — V.46 (5). — P.1193—1203.
78. *Suzuki J., Komatsu S., Sato T., Sakurai Y.* Correlation between CT finding and subsequent development of cerebral infarction due to vasospasm in subarachnoid hemorrhage // *Acta Neurochir.* — 1980. — V.50. — P.63—70.
79. *Suzuki R., Masaoka H., Hirata Y.* et al. The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1992. — V.77. — P.96—100.
80. *Suzuki M., Asahara H., Endo S.* et al. Increased levels of nitrite/nitrate in the cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage // *Neurosurg. Rev.* — 1999. — V.22 (2—3). — P.96—100.
81. *Suzuki K., Meguro K., Sakurai T.* et al. Endothelin-1 Concentration Increases in the Cerebrospinal Fluid in Cerebral Vasospasm Caused by Subarachnoid Hemorrhage // *Surg. Neurol.* — 2000. — V.53. — P.131—135.
82. *Thomas J.E., Nemirovsky A., Zelman V., Giannotta S.Z.* Rapid Reversal of Endothelin-1-induced Cerebral Vasoconstriction by Intrathecal Administration of Nitric oxide Donors // *Neurosurgery.* — 1997. — V.40 (6). — P.1245—1249.
83. *Thomas J.E., Rosenwasser R.H.* Reversal of Severe Cerebral Vasospasm in Three Patients after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Initial observations Regarding the Use of Intraventricular Sodium Nitroprusside in Humans // *Neurosurgery.* — 1999. — V.44 (1). — P.48—58.
84. *Thomas P.C., Simonson M.S., Kunn M.J.* Endothelin: receptors and transmembrane signals // *TIPS.* — 1992. — V.7. — P.207—211.
85. *Tsao P.S., Buitrago R., Chan J.* et al. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness // *Circulation.* — 1996. — V.94. — P.1682—1689.
86. *Tsukahara H., Cordienko K.V., Goligorsky M.S.* Continuous monitoring of nitric oxide release from human umbilical vein endothelial cells. *Biochem and Biophys // Res. Comm.* — 1993. — V.193 (2). — P.722—729.
87. *Tsukahara H., Ende H., Magazine H.* et al. Molecular and Functional characterization of the Non-isopeptide-selective ET_B Receptor in Endothelial Cells // *J. Biol. Chem.* — 1994. — V.269 (34). — P.21778—21785.
88. *Williams K.J., Tabas I.* The response - to - retention hypothesis of atherogenesis reinforced // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1998. — V.9. — P.471—474.
89. *Wolf E.W., Banerjee A., Soble-Smith J.* et al.

- Reversal of cerebral vasospasm using an intrathecally administered nitric oxide donor // *J. Neurosurg.* — 1998. — V.89 (2). — P.279—288.
90. Zhang J., Lewis A.I., Bernanke K.H. et al. Stroke: anatomy of catastrophic event // *The Anat. Rec. (New Anat.)*. — 1998. — V.253. — P.58—63.
91. Zimmermann M., Seifert V. Endothelin and Subarachnoid Hemorrhage. An overview / *Neurosurgery*. — 1998. — V.43 (4). — P.863—876.
92. Zubkov A.Y., Rollins K.S. Mechanism of endothelin-1-induced contraction in rabbit basilar artery // *Stroke*. — 2000. — V.31 (2). — P.526—533.
93. Zubkov A., Lewis A., Raila F. Risk Factors for the Development of Post-Traumatic Cerebral Vasospasm // *Surg. Neurol.* — 2000. — V.53. — P.126—130.
94. Zubkov A.Y., Kiyohara K., Bernanke K.H. et al. Apoptosis of Endothelial Cells in Vessels Affected by Cerebral Vasospasm // *Surg. Neurol.* — 2000. — V.53. — P.260—266.
95. Zuccarello M., Romano A., Passalacqua M., Rapoport R.M. Decreased endothelium-dependent relaxation in subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm: Role of ET-1 // *Am. J. Physiol.* — 1995. — V.269. — P.1009—1015.

Церебральний вазоспазм після субарахноїдальної геморагії.
Молекулярні аспекти ендотеліальної дисфункції (огляд літератури)

Зозуля Ю.П., Сенько Л.М.

Патогенез церебрального вазоспазму (ЦВС) після субарахноїдальної геморагії (САГ) мультифакторний. Розвиток стійкого ЦВС після САГ часто супроводжується церебральною ішемією та інфарктом мозку. Незважаючи на те, що знання в цій галузі значно розширилися, методи лікування ще недостатньо розроблені. В даному огляді літератури аналізуються деякі фактори патогенезу ЦВС після САГ, зокрема, молекулярні механізми ендотеліальної дисфункції, які визначають вазоконстрикцію (вазодилатацію). Поряд з традиційними методами терапії цього порушення, висвітлюються нові розробки лікарських засобів, інноваційні технології для діагностики та лікування.

Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage.
Molecular aspects of endothelial dysfunction
(literature Review)

Zozulja Yu.A., Senko L.N.

The pathogenesis of cerebral vasospasm (CV) after subarachnoid hemorrhage (SAH) is multifactorial. Severe CV after SAH is prolonged contraction that leads to cerebral ischemia or infarction. Although there have been many studies on cerebral vasospasm after SAH, the optimal treatment CV has not yet been established. In this review we have attempted to discuss many factors that have been implicated in the pathogenesis of CV and mechanisms of dysfunction vasoconstriction/vasodilation during SAH-induced CV and to present the general situation in the field of CV after SAH treatment.