

## ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.1.-009.12-02:616.133.33-007.64-007.251

## ПАТОГЕНЕЗ СОСУДИСТОГО СПАЗМА И ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ НЕТРАВМАТИЧЕСКОМ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ ВСЛЕДСТВИЕ РАЗРЫВА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Крылов В.В., Калинин А.А., Петриков С.С.

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3; Москва; Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

*Рассмотрена проблема сосудистого спазма у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга. Освещены основные причины, звенья патогенеза стойкого сокращения сосудистой стенки и ишемического повреждения головного мозга.*

*Ключевые слова: аневризма; субарахноидальное кровоизлияние; сосудистый спазм; ишемия головного мозга.*

THE PATHOGENESIS OF CEREBRAL ANGIOSPASM AND BRAIN ISCHEMIA IN PATIENTS WITH NON-TRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE DUE TO CEREBRAL ANEURYSM RUPTURE

Krylov V.V., Kalinkin A.A., Petrikov S.S.

N.V. Sklifosovsky Federal Research Institute of Emergency Medicine, Moscow; SFEI A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Ministry of health of Russia, Moscow

*The problem of cerebral angiospasm in patients with subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurism rupture is reviewed. The article presents the main aspects of etiology, pathogenesis of permanent angiospasm and ischemic damage of brain.*

*Key words: aneurism; subarachnoid hemorrhage; cerebral angiospasm; brain ischemia.*

Сосудистый спазм (СС) является основной причиной неблагоприятных исходов заболевания у пациентов с разрывами артериальных аневризм (АА) головного мозга (ГМ). Однако в связи с тем, что механизмы развития СС у данной категории больных до конца не определены, в настоящее время отсутствует единый эффективный способ лечения СС, а существующие методы терапии не влияют на все этапы патогенеза и не всегда позволяют избежать развития ишемических повреждений ГМ [1–3].

Долгое время считали, что основной причиной развития инфарктов ГМ при СС является недостаточный приток крови через суженные артерии [4]. Однако в литературе появляется все больше публикаций, которые противоречат устоявшейся теории [5, 6]. Известно, что СС при субтракционной цифровой панангиографии выявляют у 70% пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК), и только у 30% из них развивается клинически значи-

мая ишемия ГМ [7]. У некоторых больных, наоборот, ишемическое поражение может происходить при отсутствии СС [8, 9]. Так, В. Bosche и соавт. [10], проводившие многокомпонентный нейромониторинг (определение внутричерепного давления – ВЧД, измерение напряжения кислорода –  $p_{br}O_2$ , тканевой микродиализ) у пациентов с САК, показали, что возникновение ишемических повреждений вещества ГМ с развитием неврологического дефицита возникало и без СС, повышения ВЧД и снижения церебрального перфузионного давления.

*Патогенез сокращения церебральных артерий*

СС возникает вследствие стойкого,  $Ca^{2+}$ -обусловленного сокращения гладкомышечных клеток (ГМК) церебральных артерий (ЦА) (рис. 1). К повышению внутриклеточной концентрации кальция и сокращению ГМК приводит множество патологических факторов, однако наиболее важными из них являются: повышение ВЧД, воздействие биологически активных веществ (БАВ) на нейроны, регулирующие сосудистый тонус и ГМК, а также развитие воспалительной реакции в субарахноидальном пространстве (САП) вследствие САК (см. рис. 1) [4, 6, 11–19].

Увеличение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  в ГМК приводит к чрезмерному образованию комплексов  $Ca^{2+}$ -кальмодулин,  $Ca^{2+}$ -фосфолипид, которые стимулируют синтез протеинфосфокиназ, участвующих в фосфорилировании Р-легкой цепи миозина. Фосфорилированная Р-легкая цепь миозина приводит к взаимодействию актина с миозином, в результате чего происходит стойкое сокращение ГМК [20–23] (рис. 2).

Сведения об авторах:

Крылов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии РФ, руководитель отделения неотложной нейрохирургии НИИСП им. Н.В. Склифосовского;

Калинкин Александр Александрович – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии НИИСП им. Н.В. Склифосовского, аспирант кафедры нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: Aleksandr\_kalinkin27@mail.ru;

Петриков Сергей Сергеевич – зам. директора НИИСП им. Н.В. Склифосовского, д-р мед. наук, проф. каф. нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

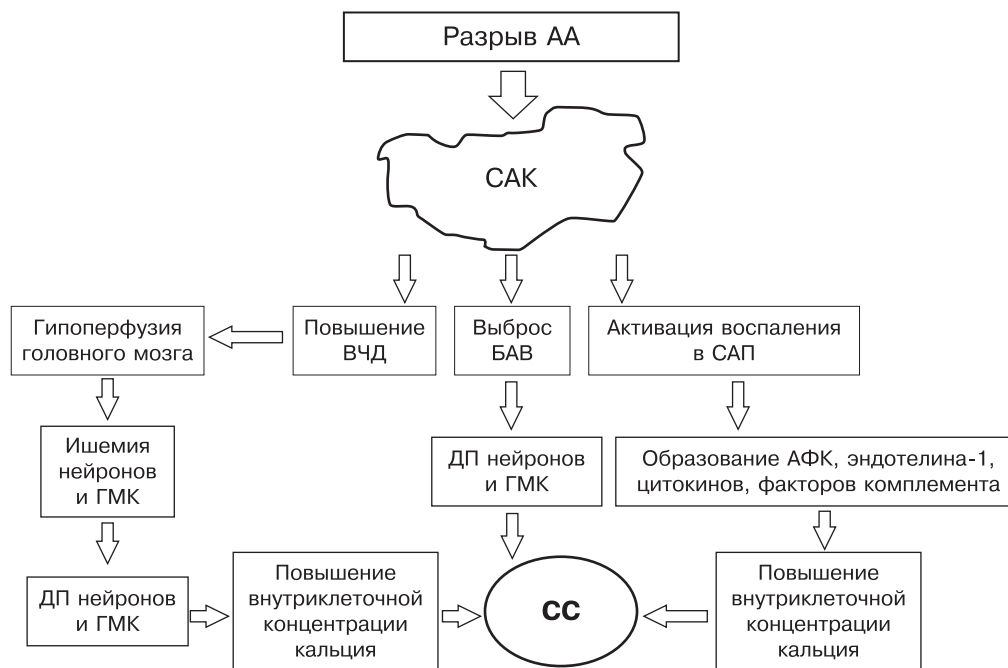


Рис. 1. Схема развития сосудистого спазма при САК вследствие разрыва АА.

САК – субарахноидальное кровоизлияние; АА – артериальная аневризма; АФК – активные формы кислорода; БАВ – биологически активные вещества; ВЧД – внутричерепное давление; ГМК – гладкомышечные клетки; ДП – деполяризация; СС – сосудистый спазм; САП – субарахноидальное пространство.

В развитии СС выделяют две стадии. Первая (острая) возникает сразу после САК, вторая (поздняя) развивается через несколько дней после разрыва АА [24].

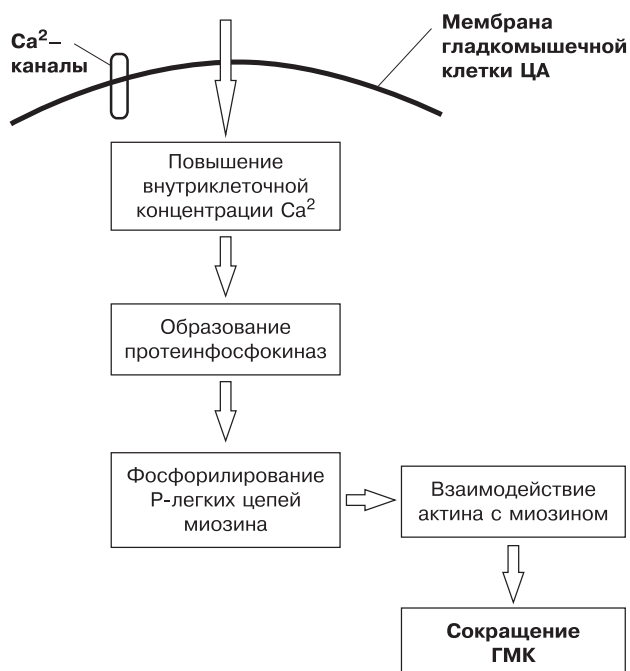


Рис. 2. Схема сокращения гладкомышечных клеток церебральных артерий.

ГМК – гладкомышечная клетка; ЦА – церебральная артерия.

#### Роль внутричерепной гипертензии в развитии СС

САК, возникающее вследствие разрыва АА, сопровождается резким повышением ВЧД. Развитие внутричерепной гипертензии приводит к гипоперфузии с кратковременной утратой сознания [11, 15, 25]. Снижение поступления кислорода и глюкозы к тканям ГМ способствует уменьшению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и фосфорилирования креатина, необходимых для внутриклеточного метаболизма и функционирования мембранных каналов. Недостаточный уровень внутриклеточного АТФ и креатинфосфата провоцирует дисфункцию мембранных ионных каналов и развитие деполяризации нейронов и ГМК, которая через цепь реакций приводит к спазму дистальных сегментов ЦА, что, по мнению ряда авторов, является основой острой фазы СС [14, 16, 26–30]. Многими исследователями было показано, что гипоперфузия и деполяризация нейронов и ГМК при разрыве АА не только являются важными компонентами раннего повреждения головного мозга, но и определяют тяжесть течения нетравматического САК [16, 31, 32].

W.M. Van Den Berg и соавт. [33] было установлено, что деполяризация нейронов у крыс после искусственно вызванного САК не только происходит в месте введения крови, а является диффузным процессом. J.P. Dreier и соавт. [30] отметили, что у пациентов с САК деполяризация нейронов приводила к спазму корковых артерий небольшого диаметра, а в некоторых случаях являлась причиной некроза нейронов. Выявлено, что эндотелин-1 (ЭТ-1) инициирует спазм ЦА как в результате прямого действия на сосудистую стенку, так и через развитие деполяри-

зации нейронов, обусловленной активацией эндотелиновых рецепторов А-типа (ЭТ-А) и фосфолипазы С (ФлС) [34]. Т. Takano (2007) и Н. Piilgaard (2009) и соавт. [35, 36] показали, что деполяризация увеличивает уровень потребления кислорода нейронами ГМ. J.P. Dreier и соавт. [37] в экспериментальном исследовании выявили, что гемоглобин в САП, высокий уровень внеклеточного  $K^+$ , а также низкий уровень гликемии при САК приводят к развитию деполяризации, ведущей к ишемическому повреждению ГМ. В ряде работ показано, что при САК блокирование внеклеточным гемоглобином HCN1-каналов (гиперполяризационно-активируемые управляемые циклическими нуклеотидами каналы) способствует развитию стойкой деполяризации нейронов ГМ [38].

Таким образом, в момент САК деполяризация нейронов ГМ (в результате гипоперфузии и воздействия БАВ) сопровождается острым сокращением дистальных сегментов ЦА и повреждением вещества ГМ [14, 16, 35, 39]. Деполяризация сочетается со стойким внутриклеточным ионным дисбалансом, дисфункцией нейронов (с потерей электрической деятельности ГМ), что приводит к отеку вещества головного мозга [14, 31, 36, 40, 41].

J. Woitzik и соавт. [9] провели исследование, в котором определяли влияние стойкого проксимального спазма ЦА на деполяризацию нейронов и развитие ишемического повреждения вещества ГМ. У 8 (62%) из 13 пациентов, которым интраоперационно были установлены имплантаты с пролонгированным высвобождением нитроглицерина (4 мг), СС не развился, а у остальных развился легкий и умеренный СС. Однако, несмотря на отсутствие ангиографически подтвержденного СС, у 10 (77%) пациентов были зафиксированы 534 эпизода корковой деполяризации, которая у 5 пациентов инициировала ишемические повреждения ГМ с развитием неврологического дефицита. Средний период депрессии (отсутствие электрической деятельности ГМ между циклами деполяризации) составил  $10,4 \pm 1,5$  мин, скорость распространения корковой деполяризации составила  $2,5 \pm 0,1$  мм/мин. Снижение напряжения кислорода в тканях ГМ ( $p_{iO_2}$ ) было выявлено при 82% эпизодов развития корковой деполяризации.

O.W. Sakowitz и соавт. было выявлено, что деполяризация нейронов у пациентов с САК развивается и в неишемизированных участках ГМ [42]. Авторы показали, что в первые 140 мин после деполяризации происходят снижение концентрации глюкозы и увеличение уровня лактата в интерстициальной жидкости ГМ, и чем больше число клеток ГМ, участвующих в деполяризации, тем хуже исходы разрыва АА.

M.L. Rogers и соавт. [43] при проведении тканевого микродиализа в остром периоде САК показали, что после корковой деполяризации нейронов ГМ у пациентов с САК следует временная задержка до  $62 \pm 24,8$  с между уменьшением концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости ГМ и увеличением внеклеточной концентрации  $K^+$ . Авторы выявили, что снижение концентрации глюкозы происходит

в фазу реполяризации (после деполяризации) в результате резкого нарастания энергетической потребности клеток. Суть реполяризации состоит в том, что вся синтетическая функция клетки направлена на активацию энергозависимых (с потреблением АТФ) ионных каналов для восстановления мембранного потенциала и последующей деполяризации [14, 36]. И чем длительнее ИМ, тем длительнее деполяризация и выраженнее повреждение вещества ГМ [44].

*Роль биологически активных веществ в развитии острого сосудистого спазма*

Однако существует мнение, что развитие СС у больных с САК может происходить и без повышения ВЧД. Возможной причиной возникновения СС в этом случае является воздействие БАВ на трансмембранные каналы. БАВ, вызывая деполяризацию нейронов, способствуют увеличению внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  и Са-зависимому выбросу глутамата в синаптическую щель с развитием эксайтотоксичности. Влияние глутамата на постсинаптическую мембрану провоцирует деполяризацию ГМК и Са-зависимое сокращение сосудистой стенки [13, 14, 16, 19]. Деполяризация ГМК может возникать и без участия глутамата. Так, С.G. Sobey [19] показал, что БАВ блокируют калиевые каналы в ГМК ЦА, приводя к ионному дисбалансу, внутриклеточному увеличению концентрации  $Ca^{2+}$  и деполяризации клеток сосудистой стенки с последующим их стойким сокращением. К прекращению функционирования калиевых каналов в мембранах нейронов и ГМК ведет внеклеточное увеличение концентрации  $Ca^{2+}$ , сопровождающееся усилением деполяризации, инициирующей СС [14, 16, 26, 27, 30]. Одной из возможных причин развития СС является влияние БАВ на клетки Кахаля, локализирующиеся в адвентиции ЦА, осуществляющие регуляцию спонтанных сокращений артерий головного мозга.

*Роль биологически активных веществ в развитии продолженного сосудистого спазма*

Через несколько дней после САК распад излившейся крови приводит к значительному увеличению в САП концентрации БАВ. По данным различных авторов, в САП происходит существенное повышение концентрации гистамина, серотонина, антидиуретического гормона, ангиотензина-2, простагландина  $F_{2a}$ , тромбксана  $A_2$ , эндотелина А, тромбина, катехоламинов,  $K^+$ , т.е. веществ, которые стимулируют выброс нейромедиаторов в синаптическую щель, что в свою очередь за счет воздействия на глутаматные рецепторы приводит к деполяризации мембран нейронов, ГМК и увеличению внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  [12, 45]. Основная масса  $Ca^{2+}$  проникает в ГМК через  $Ca^{2+}$ -каналы L-типа. E. Nikitina и соавт. [46] проводили подсчет  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа в базилярной артерии собак на 4, 7 и 21-е сутки после искусственно вызванного САК. Авторы выявили обратную зависимость количества  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа от сроков САК и предположили, что одной из причин низкой эффективности блокаторов кальция в лечении СС в отдаленном периоде после САК может быть прогрессивное уменьшение количества

Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа в ГМК. Важная роль в регуляции внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> отводится циклическим мононуклеотидам, синтез которых происходит под влиянием аденилатциклазы и гуанилатциклазы с участием молекул АТФ и Mg<sup>2+</sup>. Повышение внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> катализирует образование цГМФ, что увеличивает объем синтеза фосфодиэстераз 2 (ФД-2), разрушающих цАМФ (уменьшают внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup>). При дальнейшем повышении концентрации Ca<sup>2+</sup> к ФД-2 присоединяются 2 молекулы комплекса Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин, после чего активность ФД-2 увеличивается в 6–10 раз [4, 12].

Высокая внутриклеточная концентрация Ca<sup>2+</sup> приводит к разрыву связей цитоскелет–синапсин (удерживают синаптические пузырьки – СП) и переходу внутриклеточной среды из F-формы (гель) в G-форму (золь). Данные изменения ведут к возрастанию степени подвижности СП и увеличению скорости экзоцитоза медиаторов в синаптическую щель [47].

В итоге происходит Ca<sup>2+</sup>-обусловленная активация внутриклеточных ферментных систем, протеаз, фосфолипаз (A, C, D), фосфодиэстераз, эндонуклеаз, эндопероксидаз, повреждающих ДНК. Образование эндопероксидаз усиливает агрегацию клеток крови, приводя к развитию вторичных нарушений микроциркуляции [4, 12].

Особая роль в увеличении внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> и гибели нейронов принадлежит глутаматным каналам N-метил-D-аспартат (NMDA). Так, некоторые исследователи описывают, что при гиперактивации NMDA-каналов, возникающей при развитии эксайтотоксичности, применение блокаторов NMDA-каналов, например сульфата магния, значительно уменьшало размеры ИМ [48].

Чрезмерная активация глутаматом и БАВ метаболитных рецепторов на клеточной мембране через цепь реакций приводит к образованию вторичных белков-эффекторов – таких как фосфолипаза C (ФлС) и фосфолипаза A2 (ФлA2) [49]. Воздействие данных соединений на клеточную мембрану способствует через синтез экзаноидов увеличению внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup>.

Стойкое сокращение ГМК вследствие высокой внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> приводит к ишемии мозга, пережатию *vasa vasorum*, нарушению доставки кислорода к клеткам сосудистой стенки, нейронам и астроцитам. В результате анаэробного расщепления глюкозы уменьшается объем синтеза в митохондриях молекул АТФ, увеличивается внутриклеточная концентрация молочной кислоты. Молочная кислота блокирует действие мембранных АТФаз, разрушающих в молекуле АТФ макроэргическую связь с высвобождением энергии, направленную на функционирование энергозависимых ионоселективных каналов. Уменьшение внутриклеточной концентрации АТФ сопровождается возникновением стойкой деполяризации плазматической мембраны, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), некроза и апоптоза нейронов ГМ [4, 12].

### *Роль воспаления в развитии сосудистого спазма*

В последнее время активно обсуждается роль воспаления в патогенезе СС. Известно, что ГМ, отгороженный от внутренней среды гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), не пропускающим иммунокомпетентные клетки, и является потенциальным антигеном. При САК вследствие разрыва АА происходит проникновение клеток белой крови и вырабатываемых ими БАВ к нервной и глиальной ткани мозга [17, 18, 50, 51]. Эти клетки участвуют в процессе фагоцитоза гемоглобина, а при их гибели высвобождаются свободные радикалы кислорода, эндотелин-1 и провоспалительные цитокины, активируются факторы комплемента и молекулы клеточной адгезии [5, 17, 18, 2], что в свою очередь усиливает миграцию лимфоцитов, макрофагов, моноцитов из кровеносного русла в зону воспаления (кровоизлияния) [53, 54]. По данным M.L. Wong и соавт. [55], в условиях ишемии синтез интерлейкина-1 микроглией стимулирует активацию провоспалительных цитокинов, образование астроцитами арахидоновой кислоты, а также способствует усилению миграции нейтрофилов в зону повреждения нейронов.

В пользу иммунной теории возникновения СС говорит тот факт, что в эксперименте были получены положительные результаты лечения СС препаратами, воздействующими на различные классы молекул адгезии [56].

Немаловажная роль в развитии воспаления и СС отводится ядерному фактору (NF-κB). NF-κB локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи и ядрах активированных нейронов и при физиологических условиях участвует в нейропластических процессах [57]. Сразу после САК в стенке артерии увеличивается концентрация NF-κB, который стимулирует синтез цитокинов, молекул межклеточной адгезии и миелопероксидаз. Эти вещества через активацию воспаления приводят к развитию СС, апоптоза и некроза тканей ГМ. Существует данные о том, что применение ингибитора ядерного фактора NF-κB может уменьшать степень СС [58].

Показана роль сфинголипидов, а именно сфингозин-1 фосфата (С1Ф) и сфингосилфосфорилхолина (СФХ) в патогенезе СС [59, 60]. Так, С1Ф и СФХ через активацию G-белокассоциированных рецепторов увеличивают внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup>, активируют протеинкиназы, участвующие в сокращении ГМК [61, 62]. СФХ, стимулируя синтез цитокинов и молекул клеточной адгезии, вызывает воспалительную реакцию, что приводит к развитию СС [63].

### *Роль оксида азота в развитии ишемического повреждения тканей головного мозга*

Ишемия мозга и увеличение концентрации Ca<sup>2+</sup> в нейронах и ГМК активирует оксидазотсинтазу (NO-синтаза), которая катализирует реакцию синтеза оксида азота (NO) из L-аргинина [64, 65]. Влияние NO на ГМ и клетки ЦА разнообразно. Во-первых, в условиях ацидоза из NO происходит образование активных форм кислорода (АФК), например пероксинитрита, участвующего в ПОЛ, повреждении де-



зоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) и митохондрий [66]. Во-вторых, NO, диффундируя в пресинаптические окончания, вызывает синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который, активируя HCN1-каналы, блокирует развитие деполяризации нейрональной мембраны [38]. Образование NO в клетках ЦА приводит к накоплению цГМФ и способствует расслаблению ГМК. На модели животных было показано, что при САК происходит увеличение концентрации фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), разрушающей цГМФ. А применение силденафила – блокатора ФДЭ-5 – уменьшает СС и выраженность неврологического дефицита [67]. Однако во время СС происходит снижение концентрации NO в нейронах и ГМК, что обусловлено низкой внутриклеточной концентрацией АТФ и L-аргинина.

*Роль эндотелинов в развитии сосудистого спазма и ишемическом повреждении головного мозга*

В развитии и поддержании СС участвует ЭТ-1. Это вещество синтезируется в эндотелии, ГМК, нейронах, воздействуя на эндотелиновые рецепторы А-типа (ЭТ-А), что приводит к сокращению ГМК. Несмотря на то что период полужизни ЭТ-1 в плазме крови составляет всего несколько минут, при связывании с рецептором, расположенным на поверхности ГМК, он образует крайне прочную связь. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что увеличение извне ЭТ-1 в центральной нервной системе приводит к повреждению нейронов [68]. Видимо, это может быть связано со способностью ЭТ-1 увеличивать внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  в нейронах ГМ, приводя к вторичному повреждению клеточных органелл и индукции апоптоза. Увеличение содержания  $Ca^{2+}$  в ГМК под воздействием ЭТ-1 происходит за счет уменьшения внутриклеточной концентрации цАМФ и активации  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа. Таким образом, у пациентов с САК блокада эндотелиновых рецепторов может предотвращать развитие СС и ишемического повреждения тканей ГМ. Однако результаты ряда проведенных исследований не доказали данную гипотезу. Так, применение моноклональных антител к ЭТ-1 и блокатора эндотелинпревращающего фермента – фосфорамидона – не приводило к уменьшению степени СС и симптоматическому ИМ [69]. Не оказалась эффективной и терапия клазозентаном – препаратом, являющимся антагонистом эндотелиновых рецепторов типа А [70].

*Роль перекисного окисления липидов и апоптоза в развитии продолженного СС и ишемии головного мозга*

Большое значение при ишемии мозга имеет процесс перекисного окисления мембран субклеточных органелл, при разрушении которых освобождаются лизосомальные ферменты, инициирующие деструкцию цитоскелета и повреждение трансмембранных каналов нейронов и ГМК. В результате ПОЛ повреждается цитоплазматическая мембрана, через которую  $Ca^{2+}$  неконтролируемо поступает внутрь клетки, что в свою очередь приводит к эксайтотоксичности и возникновению СС [28, 29, 71]. У больных с че-

репно-мозговой травмой преобладание процессов ПОЛ над антиоксидантными удлинит сроки функционального восстановления их нервной ткани [2].

Повреждение митохондрий в результате гиперактивности лизосомальных ферментов и фосфолипаз ведет к высвобождению в цитоплазму веществ, инициирующих апоптоз, разрушение клеточных и ядерных мембран. В цитоплазме цитохром С образует апоптосомы, которые активируют каспазу-9 и каспазу-3. Каспаза-9 разрушает ядерную мембрану, в результате чего каспаза-3 проникает внутрь ядра и разрушает ДНК [72]. Повреждение ДНК нарушает транскрипцию мРНК, что приводит к необратимой блокаде синтеза структурных элементов цитоскелета ( $\beta$ -актин) и клеточных мембран, нарушению внутриклеточного транспорта и гибели нейрона. Из поврежденных митохондрий в цитоплазму выходят свободные электроны, которые, соединяясь с кислородом, образуют супероксид. В условиях гипоксии происходит блокирование внутренних антиоксидантных систем (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы), что усугубляет ПОЛ [73]. Апоптоз может развиваться и без участия каспаз. Известно, что повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  в результате повреждения митохондрий и гиперактивации NMDA-каналов приводит к активации калпаинов, – веществ, которые разрушают цитоскелет и факторы транскрипции [74] и, повреждая  $Na^+/Ca^{2+}$  АТФазу, способствуют изменению метаболизма нейронов головного мозга, увеличивая внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  с развитием эксайтотоксичности и гибели нейрона [75].

Таким образом, можно утверждать, что патогенез СС и связанных с ним ишемических изменений сложен и многообразен. Пусковым фактором развития СС является обусловленное внутричерепной гипертензией и выбросом БАВ внутриклеточное повышение  $Ca^{2+}$  в ГМК и нейронах. Важную роль в патогенезе СС имеет нарушение энергообеспечения клеток. Уменьшение синтеза макроэргических соединений приводит к дисфункции ионных каналов, деполяризации нейронов и ГМК, ПОЛ и повреждению клеточных органелл. Повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  и развитие эксайтотоксичности являются механизмами, активирующими некроз и апоптоз клеток вещества головного мозга. Воспалительные изменения, возникающие вследствие прорыва ГЭБ при САК, также являются важным фактором развития СС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В., Природов А.В. Факторы риска хирургического лечения аневризм средней мозговой артерии в остром периоде кровоизлияния. *Нейрохирургия*. 2011; 1: 31–41.
2. Крылов В.В., Природов А.В., Архипов И.В., Гаврилов А.В., Григорьева Е.В., Ганин Г.В., Ятченко А.М. Моделирование гемодинамических изменений в артериях и артериальных аневризмах головного мозга при сосудистом спазме. *Нейрохирургия*. 2013; 4: 16–25.
3. Мельникова Е.А., Крылов В.В. Роль интраоперационных факторов в формировании когнитивных расстройств у больных после разрывов аневризм. *Нейрохирургия*. 2009; 4: 19–24.

4. Крылов В.В., Гусев С.А., Гусев А.С. Сосудистый спазм при разрыве аневризм головного мозга. *Нейрохирургия*. 2000; 3: 4–13.
5. Azarpazhooh M.R., Velayati A., Chambers B.R. et al. Microembolic signals in subarachnoid hemorrhage. *J. Clin Neurosci*. 2009; 16(3): 390–3.
6. Romano J.G., Rabinstein A.A., Arheart K.L. et al. Microemboli in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neuroimag*. 2008; 18: 4: 396–401.
7. Kassell N.F., Sakasi T., Colohan A.R.T. et al. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1985; 16 (4): 562–72.
8. Vergouwen M.D., Vermeulen M., Coert B. A. et al. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2008; 28: 1761–70.
9. Woitzik J., Dreier J.P., Hecht N. et al. Delay cerebral ischemia and spread of depolarization in the absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2012; 32 (2): 203–12.
10. Bosche B., Graf R., Ernestus R.I. et al. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Ann. Neurol*. 2010; 67(5): 607–17.
11. Крылов В. В., Гусев С. А., Титова Г. П., Гусев А. С. *Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии: клинический атлас*. М.: Макцентр. 2000; 48–82.
12. Крылов В.В., ред. *Хирургия аневризм головного мозга*. М.: Медицина; 2011; т. 1: 156–210.
13. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists*. 2007; 22: 115 (20): 478–534.
14. Dreier J.P. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat. Med*. 2011; 17 (4): 439–47.
15. Roos Y.B., de Haan R.J., Beenen L.F. et al. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000; 68: 337–41.
16. Schubert G.A., Seiz M., Hegewald A.A. et al. Hypoperfusion in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. Early brain injury or cerebral vasospasm. *Pathophysiology*. 2011; 1: 35–8.
17. Serhan C.N., Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol*. 2005; 6: 1191–7.
18. Serhan C.N. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammation and proresolving lipids mediators and pathways. *Annu. Rev. Immunol*. 2007; 25: 101–37.
19. Sobey C.G. Cerebrovascular dysfunction after subarachnoid hemorrhage: new mechanisms and strategies therapy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2001; 28 (11): 926–9.
20. Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Суслина З.А. Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 2 (3): 4–8.
21. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Ионова В.Г., Чечёткин А.О. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 1 (2): 4–11.
22. Rizzuto R. Microdomains of intracellular  $Ca^{2+}$ : Molecular determinants and functional consequences. *Physiol. Rev*. 2006; 86: 369–408.
23. Rusakov D. A.  $Ca^{2+}$ -dependent mechanisms of presynaptic control at central synapses. *Neuroscientist*. 2006; 12 (4): 317–26.
24. Kapp I.P. The three phases of vasospasm. *Surg. Neurol*. 1982; 18:1: 30–40.
25. Гриненко Е. А. Предвестники ишемии мозга у больных в остром периоде субарахноидального кровоизлияния после разрыва артериальных аневризм. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 12 (2): 3–10.
26. Зефилов А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы нервного окончания. *Успехи физиологических наук*. 2002; 33 (4): 3–33.
27. Зефилов А.Л., Ситдикова Г.Ф. *Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология)*. Монография. Казань: Арт-кафе; 2010; 164–201.
28. Петриков С.С., Крылов В.В. Нейромониторинг у больных с внутричерепными кровоизлияниями. Часть 2. Оценка мозгового кровотока и нейрофизиологический мониторинг. *Нейрохирургия*. 2010; 1: 5–9.
29. Петриков С.С., Голубев Б.А., Солодов А.А., Титова Ю.В. Тканевой микродиализ в нейрохирургии. *Нейрохирургия*. 2012; 3: 53–7.
30. Dreier J.P., Woitzik J., Fabricius M. et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain*. 2006; 129 (12): 3224–37.
31. Kerner A., Schlenk F., Sakowitz O. et al. Impact of hyperglycemia on neurological deficits and extracellular glucose levels in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurol. Res*. 2007; 29(7): 647–53.
32. Macdonald R.L., Kassell N.F., Mayer S. et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008; 39: 3015–21.
33. Van Den Berg W.M., Zuur J.K., Kamerling N.A. et al. Role magnesium in the reduction of ischemic depolarization and lesion volume after experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg*. 2002; 97: 416–22.
34. Oliveira-Ferreira A. I, Milakara D., Alam M. Experimental and preliminary clinical evidence of ischemic zone with prolonged negative DC shifts surrounded by a normally perfused tissue belt with persistent electrocorticographic depression. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2010; 30: 1504–19.
35. Piilgaard H., Lauritzen M. Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2009; 29(9): 1517–27.
36. Takano T., Tian G.F., Peng W. et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat. Neurosci*. 2007; 10(6): 754–62.
37. Dreier J.P., Ebert N., Priller J., et al. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J. Neurosurg*. 2000; 93 (4): 658–66.
38. Li B., Luo C., Tang W. et al. The role of HCN channels in neuronal excitability after subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurosci. J*. 2012; 32: 3164–75.
39. Strong A.J., Macdonald R.L. Cortical spreading ischemia in the absence of proximal vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: evidence for a dual mechanism of delayed cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2012; 32 (2): 201–2.
40. Chen H., Song Y.S., Chan P.H. Inhibition of NADPH oxidase is neuroprotective after ischemia-reperfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2009; 29: 1262–72.
41. Sarrafzadeh A., Santos E., Wiesenthal D. et al. Cerebral glucose and spreading depolarization in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir*. 2013; 115: 143–7.
42. Sakowitz O.W., Santos E., Nagel A. et al. Clusters of spreading depolarizations are associated with disturbed cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013; 44(1): 220–3.
43. Rogers M.L., Feuerstein D., Leong C.L. Continuous online mi-

- cro dialysis using microfluidic sensors: dynamic neuro-metabolic changes during spreading depolarisation. *ACS Chem. Neurosci.* 2013 Apr 10. PubMed.
44. Dreier J.P., Major S., Manning A. et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain.* 2009; 132 (7): 1866–81.
  45. Румянцева С.А., Елисеев Е.В., Силина Е.В. Тактика терапии вазоспазма при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Consilium Medicum. Неврология.* 2009;1: 26–8.
  46. Nikitina E., Zhang Z.D., Kawashima A. et al. Voltage – dependent calcium channels of dog basilar artery. *J. Physiol.* 2008; 580 (2): 523–41.
  47. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. *Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты)*. Омск: Омская областная типография. 2008.
  48. McKee J.A., Brewer R.P., Macy G.E., et al. Magnesium neuroprotection is limited in humans with acute brain injury. *Neurocrit. Care.* 2005; 2: 342–51.
  49. Yamauchi T. Neuronal Ca<sup>2+</sup>/calmodulin – depended protein kinase II-discovery, progress in a quarter of a century, and perspective: implication for learning and memory. *Biol. Pharm. Bull.* 2005; 28 (8): 1342–54.
  50. Жирнова И.Г., Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Варакин Ю.Я., Болотова Т.А. Иммунологические изменения в остром периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 3 (6): 25–30.
  51. Гончар И. А., Прудывус И. С., Степанова Ю. И. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013, 3: 25–9.
  52. Gaetani P., Tartara F., Pignatti P. et al. Cisternal CFS levels of cytokines after subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Res.* 1998; 20: 337–42.
  53. Filer A., Raza K., Salomon M. et al. Targeting stromal cells in chronic inflammation. *Discov. Med.* 2007; 7: 20–6.
  54. O’Shea J.J., Murray P.J. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity.* 2008; 28: 477–87.
  55. Wong M.L., Bongiorno P.B., Rettori V. et al. Interleukin (IL) 1β, IL-1 receptor antagonist, IL-10, and IL-13 gene expression in the central nervous system and anterior pituitary during systemic inflammation: Pathophysiological implications. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1997; 94: 227–32.
  56. Lin Chih-Kwan Aij-Lie, Dumont A.S. et al. Attenuation of experimental subarachnoid hemorrhage-induced increases in circulating intercellular adhesion molecule-1 and cerebral vasospasm by the endothelin-converting enzyme inhibitor CGS 26303. *J. Neurosurg.* 2007; 106 (3): 442–8.
  57. Гомазков О.А. *Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга*. М.: Издательство ИКА; 2006.
  58. Zhou M.L., Shi J.X., Hang C.H. et al. Potential contribution of nuclear factor-κB to cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007; 27: 1583–92.
  59. Okajima F. Plasma lipoproteins behave as carriers of extracellular sphingosine 1-phosphate: is this an atherogenic mediator or an anti-atherogenic mediator? *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1582: 132–7.
  60. Yatomi Y. Plasma sphingosine 1-phosphate metabolism and analysis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1780: 606–11.
  61. Nixon G.F., Mathieson F.A., Hunter I. The multi-functional role of sphingosylphosphorylcholine. *Progn. Lipid Res.* 2008; 47: 62–75.
  62. Shirao S., Kashiwagi S., Sato M. et al. Sphingosylphosphorylcholine is a novel messenger for Rho-kinase-mediated Ca<sup>2+</sup> sensitization in the bovine cerebral artery: unimportant role for protein kinase C. *Circ. Res.* 2002; 91: 112–9.
  63. Wrigg C., Hunter I., Mathieson F.A. Sphingosylphosphorylcholine is a proinflammatory mediator in cerebral arteries. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011; 31: 212–21.
  64. Кузенков В. С., Крушинский А. Л., Реутов В. П. Влияние нитратов на исход острого экспериментального ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 12: 35–9.
  65. Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E. et al. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacol. Rev.* 2002; 54: 271–84.
  66. Hahn B.H., Vellimana A.K., Zhou M.L. et al. Inhibition of phosphodiesterase-5 attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2012; 70 (1): 178–86; discuss. 186–7.
  67. Mascia L., Fedorko L., Stewart D.J. et al. Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2001; 32: 1185–90.
  68. Cosentino F., Memahan E.G., Carter J.S. et al. Effect of endothelin – A receptor antagonist BQ-123 and phosphoramidon on cerebral vasospasm. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22: (Suppl. 8): 332–5.
  69. Wong G.K. C., Poon. W.S. Clazosentan for patients with subarachnoid haemorrhage: lessons learned. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 10: 871 p.
  70. Bickler P.E., Hansen B.M. Cause of calcium accumulation in rat cortical brain slices during hypoxia and ischemia: role of ion channels and membrane damage. *Brain Res.* 1994; 665 (2): 269–76.
  71. Bröker L.E., Kruyt F.A.E., Giaccone G. Cell death independent of caspases. *Rev. Clin. Cancer Res.* 2005; 1(11): 31–55.
  72. Fiskum G., Rosenthal R.E., Vereczki V. et al. Protection against ischemic brain injury by inhibition of mitochondrial oxidative stress. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2004; 36(4): 347–52.
  73. Ward M.W., Kushnareva Y., Greenwood S. et al. Cellular and subcellular calcium accumulation during glutamate-induced injury in cerebellar granule neurons. *J. Neurochem.* 2005; 92: 1081–90.
  74. Cao G., Xing J., Xiao X. et al. Critical role of calpain I in mitochondrial release of apoptosis-inducing factor in ischemic neuronal injury. *J. Neurosci.* 2007; 27: 9278–93.
  75. Bano D., Young K.W., Guerin C.J. et al. Cleavage of the plasma membrane Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger in excitotoxicity. *Cell.* 2005; 120: 275–85.

## REFERENCES

1. Krylov V.V., Prirodov A.V. Risk factors for surgical treatment of aneurysms of the middle cerebral artery in acute hemorrhage. *Neyrokhirurgiya.* 2011; 1: 31–41 (in Russian).
2. Krylov V.V., Prirodov A.V., Arkhipov I.V., Gavrilov A.V., Grigorieva E.V., Ganin G.V., Yatchenko A.M. Simulation of hemodynamic changes in the arteries and arterial aneurysms in the brain vascular spasm. *Neyrokhirurgiya.* 2013; 4: 16–25 (in Russian).
3. Melnikova E.A., Krylov V.V. The role of intraoperative factors in the formation of cognitive disorders in patients after aneurysm rupture. *Neyrokhirurgiya.* 2009, 4: 19–24 (in Russian).
4. Krylov V.V., Gusev S.A., Titova G.P. Vasospasm at break brain aneurysm. *Neyrokhirurgiya.* 2000; 3: 4–13 (in Russian).
5. Azarpazhoo M.R., Velayati A., Chambers B.R. et al. Microembolic signals in subarachnoid hemorrhage. *J. Clin Neurosci.* 2009; 16(3): 390–3.
6. Romano J.G., Rabinstein A.A., Arheart K.L. et al. Microemboli in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neuroimag.* 2008; 18: 4: 396–401.
7. Kassell N.F., Sakasi T., Colohan A.R.T. et al. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1985; 16 (4): 562–72.
8. Vergouwen M.D., Vermeulen M., Coert B.A. et al. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008; 28: 1761–70.
9. Woitzik J., Dreier J.P., Hecht N. et al. Delay cerebral ischemia and spread of depolarization in the absence of angiographic va-



- sospasm after subarachnoid hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32 (2): 203–12.
10. Bosche B., Graf R., Ernestus R.I. et al. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Ann. Neurol.* 2010; 67(5): 607–17.
  11. Krylov V.V., Gusev S.A., Titova G.P., Gusev A.S. *Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage: Clinical Atlas.* Moscow: Maktstr.; 2000; 48–82 (in Russian).
  12. Krylov V.V., ed. *Surgery of Brain Aneurysms.* Moscow: Meditsina; 2011; vol. 1: 156–210. (in Russian)
  13. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.* 2007; 22: 115 (20): 478–534.
  14. Dreier J.P. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat. Med.* 2011; 17 (4): 439–47.
  15. Roos Y.B., de Haan R.J., Beenen L.F. et al. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 68: 337–41.
  16. Schubert G.A., Seiz M., Hegewald A.A. et al. Hypoperfusion in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. Early brain injury or cerebral vasospasm. *Pathophysiology.* 2011; 1: 35–8.
  17. Serhan C.N., Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol.* 2005; 6: 1191–7.
  18. Serhan C.N. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammation and proresolving lipids mediators and pathways. *Annu. Rev. Immunol.* 2007; 25: 101–37.
  19. Sobey C.G. Cerebrovascular dysfunction after subarachnoid hemorrhage: new mechanisms and strategies therapy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001; 28 (11): 926–9.
  20. Geraskina L.A., Fonyakin A.V., Suslina Z.A. Endothelial function and elastic properties of the vascular wall in hypertensive ischemic cerebrovascular diseases. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii.* 2009; 2 (3): 4–8. (in Russian)
  21. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Ionova V.G., Chechetkin A.O. Endothelial dysfunction in patients with ischemic cerebrovascular disorders. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii.* 2008; 1 (2): 4–11 (in Russian).
  22. Rizzuto R. Microdomains of intracellular  $Ca^{2+}$ : Molecular determinants and functional consequences. *Physiol. Rev.* 2006; 86: 369–408.
  23. Rusakov D. A.  $Ca^{2+}$  dependent mechanisms of presynaptic control at central synapses. *Neuroscientist.* 2006; 12 (4): 317–26.
  24. Kapp I.P. The three phases of vasospasm. *Surg. Neurol.* 1982; 18:1: 30–40.
  25. Grynenko E.A. Harbingers of cerebral ischemia in patients with acute sub arachnoid hemorrhage after rupture of arterial aneurysms. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012; 12: 2: 3–10 (in Russian).
  26. Zefirov A.L., Sitdikova G.F. Ion channels of the nerve ending. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2002; 33 (4): 3–33. (in Russian)
  27. Zefirov A.L., Sitdikova G.F. *Ion channels of Excitable Cells (Structure, Function, Pathology).* Monograph. Kazan': Art Kafé., 2010; 164–201. (in Russian)
  28. Petrikov S.S., Krylov V.V. Neuromonitoring in patients with intracranial hemorrhages. Part 2. Evaluation of cerebral blood flow and neurophysiological monitoring. *Neyrokhirurgiya.* 2010, 1: 5–9. (in Russian)
  29. Petrykov S.S., Golubev B.A., Solodov A.A., Titov Y.V. Tissue microdialysis in neurosurgery. *Neyrokhirurgiya.* 2012, 3: 53–7. (in Russian)
  30. Dreier J.P., Woitzik J., Fabricius M. et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain.* 2006; 129 (12): 3224–37.
  31. Kerner A., Schlenk F., Sakowitz O. et al. Impact of hyperglycemia on neurological deficits and extracellular glucose levels in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurol. Res.* 2007; 29(7): 647–53.
  32. Macdonald R.L., Kassell N.F., Mayer S. et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke.* 2008; 39: 3015–21.
  33. Van Den Berg W.M., Zuur J.K., Kamerling N.A. et al. Role magnesium in the reduction of ischemic depolarization and lesion volume after experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 2002; 97: 416–22.
  34. Oliveira-Ferreira A. I., Milakara D., Alam M. Experimental and preliminary clinical evidence of ischemic zone with prolonged negative DC shifts surrounded by a normally perfused tissue belt with persistent electrocorticographic depression. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30: 1504–19.
  35. Piilgaard H., Lauritzen M. Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009; 29(9): 1517–27.
  36. Takano T., Tian G.F., Peng W. et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat. Neurosci.* 2007; 10(6): 754–62.
  37. Dreier J.P., Ebert N., Priller J., et al. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J. Neurosurg.* 2000; 93 (4): 658–66.
  38. Li B., Luo C., Tang W. et al. The role of HCN channels in neuronal excitability after subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurosci. J.* 2012; 32: 3164–75.
  39. Strong A.J., Macdonald R.L. Cortical spreading ischemia in the absence of proximal vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: evidence for a dual mechanism of delayed cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32 (2): 201–2.
  40. Chen H., Song Y.S., Chan P.H. Inhibition of NADPH oxidase is neuroprotective after ischemia-reperfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009; 29: 1262–72.
  41. Sarrafzadeh A., Santos E., Wiesenthal D. et al. Cerebral glucose and spreading depolarization in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir.* 2013; 115: 143–7.
  42. Sakowitz O.W., Santos E., Nagel A. et al. Clusters of spreading depolarizations are associated with disturbed cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2013; 44(1): 220–3.
  43. Rogers M.L., Feuerstein D., Leong C.L. Continuous online microdialysis using microfluidic sensors: dynamic neuro-metabolic changes during spreading depolarisation. *ACS Chem. Neurosci.* 2013 Apr 10. PubMed.
  44. Dreier J.P., Major S., Manning A. et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain.* 2009; 132 (7): 1866–81.
  45. Rummyantseva S.A., Eliseev E.V., Silina E.V. Tactics vasospasm therapy for vascular diseases of the brain. *Consilium Medicum. Neurologiya.* 2009, 1: 26–8 (in Russian).
  46. Nikitina E., Zhang Z.D., Kawashima A. et al. Voltage – dependent calcium channels of dog basilar artery. *J. Physiol.* 2008; 580 (2): 523–41.
  47. Semchenko V.V., Stepanov S.S., Bogolepov N.N. *Synaptic Plasticity in the Brain (Fundamental and Applied Aspects).* Omskaya oblastnaya tipografiya; 2008 (in Russian).
  48. McKee J.A., Brewer R.P., Macy G.E., et al. Magnesium neuroprotection is limited in humans with acute brain injury. *Neurocrit. Care.* 2005; 2: 342–51.



49. Yamauchi T. Neuronal Ca<sup>2+</sup>/calmodulin – depended protein kinase II-discovery, progress in a quarter of a century, and perspective: implication for learning and memory. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28 (8): 1342–54.
50. Zhirnova I.G., Maximov M.Yu., Komelkova L.V., Varakin Yu.Ya., Bolotova T.A. Immunological changes in acute ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2012; 3 (6): 25–30 (in Russian).
51. Gonchar I.A., Prudyvus I.S., Stepanova Y.I. Expression endotel'nogo vascular growth factor in patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013; 3: 25–9 (in Russian).
52. Gaetani P., Tartara F., Pignatti P. et al. Cisternal CFS levels of cytokines after subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Res.* 1998; 20: 337–42.
53. Filer A., Raza K., Salomon M. et al. Targeting stromal cells in chronic inflammation. *Discov. Med.* 2007; 7: 20–6.
54. O'Shea J.J., Murray P.J. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity.* 2008; 28: 477–87.
55. Wong M.L., Bongiorno P.B., Rettori V. et al. Interleukin (IL) 1β, IL-1 receptor antagonist, IL-10, and IL-13 gene expression in the central nervous system and anterior pituitary during systemic inflammation: Pathophysiological implications. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1997; 94: 227–32.
56. Lin Chih-Kwan Aij-Lie, Dumont A. S., et al. Attenuation of experimental subarachnoid hemorrhage-induced increases in circulating intercellular adhesion molecule-1 and cerebral vasospasm by the endothelin -converting enzymeinhibitor CGS 26303. *J. Neurosurg.* 2007; 106 (3): 442–8.
57. Gomazkov O.A. *Neurotrophic Regulation of Stem Cells and the Brain.* Moscow: Izdatel'stvo IKA; 2006 (in Russian).
58. Zhou M.L., Shi J.X., Hang C.H. et al. Potential contribution of nuclear factor-κB to cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007; 27: 1583–92.
59. Okajima F. Plasma lipoproteins behave as carriers of extracellular sphingosine 1-phosphate: is this an atherogenic mediator or an anti-atherogenic mediator? *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1582: 132–7.
60. Yatomi Y. Plasma sphingosine 1-phosphate metabolism and analysis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1780: 606–11.
61. Nixon G.F., Mathieson F.A., Hunter I. The multi-functional role of sphingosylphosphorylcholine. *Progn. Lipid Res.* 2008; 47: 62–75.
62. Shirao S., Kashiwagi S., Sato M. et al. Sphingosylphosphorylcholine is a novel messenger for Rho-kinase-mediated Ca<sup>2+</sup> sensitization in the bovine cerebral artery: unimportant role for protein kinase C. *Circ. Res.* 2002; 91: 112–9.
63. Wrigg C., Hunter I., Mathieson F.A. Sphingosylphosphorylcholine is a proinflammatory mediator in cerebral arteries. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011; 31: 212–21.
64. Kuzenkov V.S., Krushinskiy A.L., Reutov V.P. Influence of nitrates on the outcome of experimental acute ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012; 12: 35–9 (in Russian).
65. Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E. et al. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacol. Rev.* 2002; 54: 271–84.
66. Hahn B.H., Vellimana A.K., Zhou M.L. et al. Inhibition of phosphodiesterase-5 attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2012; 70 (1): 178–86; discuss. 186–7.
67. Mascia L., Fedorko L., Stewart D.J. et al. Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2001; 32: 1185–90.
68. Cosentino F., McMahon E.G., Carter J.S. et al. Effect of endothelin – A receptor antagonist BQ-123 and phosphoramidon on cerebral vasospasm. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22: (Suppl. 8): 332–5.
69. Wonga G.K.C., Poon W.S. Clazosentan for patients with subarachnoid haemorrhage: lessons learned. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 10: 871 p.
70. Bickler P.E., Hansen B.M. Cause of calcium accumulation in rat cortical brain slices during hypoxia and ischemia: role of ion channels and membrane damage. *Brain Res.* 1994; 665 (2): 269–76.
71. Bröker L.E., Kruyt F.A.E., Giacccone G. Cell death independent of caspases. *Rev. Clin. Cancer Res.* 2005; 1(11): 31–55.
72. Fiskum G., Rosenthal R.E., Vereczki V. et al. Protection against ischemic brain injury by inhibition of mitochondrial oxidative stress. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2004; 36(4): 347–52.
73. Ward M.W., Kushnareva Y., Greenwood S. et al. Cellular and subcellular calcium accumulation during glutamate-induced injury in cerebellar granule neurons. *J. Neurochem.* 2005; 92: 1081–90.
74. Cao G., Xing J., Xiao X. et al. Critical role of calpain I in mitochondrial release of apoptosis-inducin factor in ischemic neuronal injury. *J. Neurosci.* 2007; 27: 9278–93.
75. Bano D., Young K.W., Guerin C.J. et al. Cleavage of the plasma membrane Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger in excitotoxicity. *Cell.* 2005; 120: 275–85.