



Воспалительный ответ у пациентов со спонтанными внутримозжечковыми кровоизлияниями

Л. М. ЦЕНЦИПЕР¹, Н. В. ДРЯГИНА¹, И. С. ТЕРЕХОВ¹, М. И. АЙБАЗОВА¹, М. В. РУМЯНЦЕВА³, А. Е. ПЕТРОВ¹, А. О. ПЕТРОВА², А. Н. КОНДРАТЬЕВ¹

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, РФ

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, РФ

³Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Уровни смертности и инвалидизации при спонтанных внутримозжечковых кровоизлияниях, несмотря на достижения медицины, остаются высокими. Последние десятилетия большое внимание уделяют нейровоспалению как типовому ответу на повреждение головного мозга. Воспаление играет важную роль в острой и хронической фазах течения болезни. Связь между цитокинами плазмы и ликвора, а также факторы, влияющие на их соотношения, в настоящее время окончательно не ясны.

Цель исследования: изучить воспалительный ответ на спонтанное внутримозжечковое кровоизлияние.

Материал и методы. В исследование включено 59 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет (48 ± 6). Пациенты поступали в отделение реанимации после эпизода спонтанного внутримозжечкового кровоизлияния. Исследовали в плазме крови уровни интерлейкинов-6, -8, -10, TNF-α, С-реактивного белка, лейкоцитов крови, прокальцитонина (полуколичественный метод). В спинномозговой жидкости оценивали: цитоз, белок, уровни глюкозы, лактата, цитокинов (6, 8, 10, TNF-α). Забор крови проводили в 1, 2, 3, 5, 7, 9, 14, 21 и 28, 35 и 45-е сут.

Результаты. Системный воспалительный ответ развивался у всех пациентов с 1-х сут острого повреждения головного мозга. Самый значительный ответ формировался глиальными клетками мозга, что подтверждается высокими уровнями цитокинов в спинномозговой жидкости, в сотни и тысячи раз превышающими уровни цитокинов в крови.

Заключение. Уровни провоспалительных цитокинов являются предикторами неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: внутримозжечковое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, нейровоспаление, цитокины

Для цитирования: Ценципер Л. М., Дрягина Н. В., Терехов И. С., Айбазова М. И., Румянцова М. В., Петров А. Е., Петрова А. О., Кондратьев А. Н. Воспалительный ответ у пациентов со спонтанными внутримозжечковыми кровоизлияниями // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 71-78. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-71-78

Inflammatory Response in Patients with Spontaneous Intracranial Hemorrhages

L. M. TSENTSIPER¹, N. V. DRYAGINA¹, I. S. TEREKHOV¹, M. I. AYBAZOVA¹, M. V. RUMYANTSEVA³, A. E. PETROV¹, A. O. PETROVA², A. N. KONDRATYEV¹

¹Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

³North-Western District Scientific and Clinical Center Named after L. G. Sokolov, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Mortality and disability rates in spontaneous intracranial hemorrhages remain high despite medical advances. In recent decades, much attention has been paid to neuroinflammation as a typical response to brain damage. Inflammation plays an important role in the acute and chronic phases of the disease. The relationship between plasma and cerebrospinal fluid cytokines, as well as the factors affecting their ratios, is currently not completely clear.

The objective was to study the inflammatory response to spontaneous intracranial hemorrhage.

Subjects and Methods. 59 patients aged 18 to 72 years (48 ± 6) were enrolled in the study. Patients were admitted to the intensive care unit after an episode of spontaneous intracranial hemorrhage. The levels of interleukins in blood plasma were studied: 6, 8, 10, TNF-α, C-reactive protein, blood leukocytes, and procalcitonin (by a semi-quantitative method). In the cerebrospinal fluid, the following parameters were evaluated: cytosis, protein, glucose, lactate, cytokines (6, 8, 10, TNF-α). Blood samples were collected on days 1, 2, 3, 5, 7, 9, 14, 21, 28, 35, and 45.

Results. Systemic inflammatory response developed in all patients from the first day of acute brain injury. The most significant response was formed by glial brain cells which was confirmed by high levels of cytokines in the cerebrospinal fluid, hundreds and thousands of times higher than blood levels of cytokines.

Conclusion. Levels of pro-inflammatory cytokines are predictors of an unfavorable outcome.

Key words: intracranial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, neuroinflammation, cytokines

For citations: Tsentsiper L. M., Dryagina N. V., Terekhov I. S., Aybazova M. I., Rumyantseva M. V., Petrov A. E., Petrova A. O., Kondratyev A. N. Inflammatory response in patients with spontaneous intracranial hemorrhages. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 71-78. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-71-78

Для корреспонденции:
Ценципер Любовь Марковна
E-mail: lmt1971@yandex.ru

Correspondence:
Lyubov M. Tsentsiper
Email: lmt1971@yandex.ru

Несмотря на достижения современной медицины, при всех видах спонтанных внутримозжечковых кровоизлияний (СВЧК) сохраняются высокие уровни смертности и инвалидизации.

Распространенность внутримозжечковых артериальных аневризм в общей популяции колеблется от 1 до 8% [30, 31]. Ежегодно регистрируют 10–28 случаев аневризматических субарахноидальных кровоиз-

лияний (аСАК) на 100 000 населения. Преобладают пациенты в возрасте 40–60 лет. Спонтанные САК в 40% случаев заканчиваются летальным исходом в ближайшее время после разрыва аневризмы, из них 10–15% пациентов погибают до поступления в стационар, до 25% – в течение 1-х сут, до 55% – в первые 30 сут. Смерть наступает как вследствие самого кровоизлияния, так и его осложнений, в частности церебрального вазоспазма [3, 13]; 30% выживших становятся инвалидами [16].

Артериовенозные мальформации (АВМ) головного и спинного мозга – относительно редко встречающаяся нозологическая форма. Они нередко являются причиной тяжелых неврологических расстройств и летальных исходов. Истинная частота АВМ неизвестна. Благодаря совершенствованию методов диагностики, выявляемость АВМ увеличивается и составляет около 1,3 на 100 000 населения в год [26]. Считается, что до 0,5% населения может быть носителем АВМ. Частота СВЧК вследствие разрыва АВМ составляет 2–3% случаев в год [4, 10]. Глубокий неврологический дефицит и инвалидизация после кровоизлияния отмечаются в 58–81% случаев. Смертность при разрывах АВМ составляет до 29% [8, 11, 19, 22, 24, 32].

В ответ на СВЧК происходит активация вегетативной, эндокринной и иммунной систем, ответственных за поддержание гомеостаза. В многочисленных исследованиях доказано их тесное взаимодействие через активацию выработки нейромодуляторов и нейромедиаторов, таких как норадреналин, нейропептид Y (NPY) и оксид азота, цитокинов, гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [1, 2]. Клеточная гибель при СВЧК происходит не только вследствие кровоизлияния в паренхиму мозга, развития вазоспазма и ишемии, но и запуска процессов апоптоза, в котором одну из ведущих ролей играют провоспалительные цитокины [2, 20].

Воспаление играет важную роль в острой и хронической фазах течения болезни, связанной с аСАК [6, 33]. Механическое повреждение мозга вследствие кровоизлияния, повышения внутричерепного давления, продукты распада гемоглобина активируют клетки глии и запускают нейровоспалительные каскады. Медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α), молекулы адгезии, P- и S-селектины повышаются в пределах нескольких часов после САК [12, 17, 18, 21]. Кроме того, множество клеток проникает в субарахноидальное пространство из крови [9]. Так, макрофаги и нейтрофилы участвуют в фагоцитозе сгустков крови [23]. Пик уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и TNF- α) приходится на 5–9-й день с последующим постепенным снижением. Цитокины играют важную роль в течение как острого периода аСАК, так и в развитии более поздних осложнений, таких как констриктивно-стенотическая микроангиопатия (вазоспазм), отсроченная ишемия, нарушения ликвородинамики [7, 25]. Ряд

исследователей полагают, что провоспалительные цитокины оказывают не только отрицательный, но и положительный эффект на течение заболевания, в частности нейропротективный, однако это предположение в настоящее время не доказано [5]. Нейровоспаление играет важную роль в нарушении функции лимфатической системы [14]. Система имеет решающее значение для циркуляции ликвора и интерстициальной жидкости. Нарушения в ее работе могут приводить к нарастанию отека мозга, ликвородинамическим нарушениям [15].

Связь между цитокинами плазмы и ликвора, а также факторы, влияющие на их соотношения, в настоящее время окончательно не ясны. Известно, что в первые 4–5 сут цитокины в ликворе могут в сотни и тысячи раз превышать уровни цитокинов плазмы и крови. К концу 1-й нед. заболевания уровни цитокинов, как правило, снижаются, их повторный подъем связывают как с развитием инфекционных осложнений, так и ишемических процессов [27, 28, 29].

Цель исследования: изучить воспалительный ответ на СВЧК.

Материал и методы

В исследование включено 59 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет (48 ± 6). Пациенты поступали в отделение реанимации после СВЧК гипертонического генеза, разрыва артериальной аневризмы или АВМ. Уровень сознания оценивался в 5–11 баллов по ШКГ. Оценка по шкале Ханта и Гесса у пациентов с разрывом артериальной аневризмы соответствовала 2–4 баллам. Массивность кровоизлияния – 2–4-й класс по Фишеру. Патологическая организация функций головного мозга являлась показанием к проведению нейровегетативной стабилизации, которую проводили в течение 3–10 сут: опиоидный анальгетик фентанил $0,5\text{--}1,0 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, альфа2-адреноагонист клонидин $0,2\text{--}0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, тиопентал натрия $2\text{--}4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$.

Разделение пациентов на группы проводилось также в зависимости от этиологии кровоизлияния (аСАК и СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ) и исхода заболевания: благоприятный исход (более 50 баллов по шкале Карновского) и неблагоприятный исход (смерть или глубокая инвалидизация – 50 баллов и менее по шкале Карновского). Подробнее распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

В зависимости от периода заболевания выделено два периода: I период – 1–9 сут заболевания – острейший, II период – 10–28 сут – острый.

Периоперационную антибиотикопрофилактику проводили в течение 24 ч. Дальнейшая антибактериальная терапия была основана на результатах посевов и чувствительности микрофлоры.

Использовали: клинические методы (данные объективного осмотра, оценка по шкалам комы Глазго, Ханта и Гесса, Карновского, Рамсей); дан-

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту в 1, 2, 3, 4-й группах

Table 1. Distribution of patients in Groups 1, 2, 3, 4 by gender and age

Группы	Возраст	Мужчины	Женщины
1-я группа (n = 9) – пациенты с аСАК с благоприятным исходом	46 ± 2	5	4
2-я группа (n = 33) – пациенты с аСАК с неблагоприятным исходом	41 ± 8	20	13
3-я группа (n = 6) – пациенты с СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ с благоприятным исходом	46 ± 4	5	1
4-я группа (n = 11) – пациенты с СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ с неблагоприятным исходом	51 ± 9	7	4

ные инструментальных методов исследования (ЭКГ, СКТ, МРТ); функционально-динамическое исследование вегетативной нервной системы – индекс Кердо (ИК). Мониторировали: артериальное давление систолическое и диастолическое (мм рт. ст.) (непрямой метод), частоту сердечных сокращений (уд/мин), частоту дыхания, температуру °С (Т°С) аксиллярную и ректальную, их разницу (ΔТ°С).

В плазме крови исследовали уровни: интерлейкинов (ИЛ)-6, -8, -10, TNF-α, С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитов (Leu) крови, прокальцитонина полуколичественным методом. В спинномозговой жидкости (СМЖ) оценивали: цитоз, белок, уровни глюкозы, лактата, цитокинов (ИЛ-6, -8, -10, TNF-α). Забор крови проводили в 1, 2, 3, 5, 7, 9, 14, 21 и 28, 35 и 45-е сут. Исследования выполняли при помощи иммунохемилюминесцентного анализатора Immulite 1 000, биохимического анализатора Integra 400 plus, гематологического анализатора Micros 60, анализатора электролитов AVL 9180.

Статистическая обработка данных. Статистика представлена в виде среднее значение ± ошибка (M ± m) и медианы (25–75 процентилей). Статистический анализ проводили с использованием непараметрических тестов Манна – Уитни и Манна – Кендалла, статистического теста Мак-Немора. Анализ данных выполняли с использованием специализированного приложения, основанного на Accord.NET Machine Learning библиотеке. Зна-

чение *p* менее 0,05 означает статистическую значимость.

Результаты

Воспалительный ответ развивался у всех пациентов с 1-х сут острого повреждения головного мозга. Во всех группах выявлено повышение (относительно нормы) температуры, СРБ, уровней лейкоцитов, провоспалительных цитокинов (*p* < 0,01) (табл. 2, 3). Наиболее существенно (в 10 и более раз) были повышены уровни ИЛ-6 (*p* < 0,01).

У всех пациентов в первом периоде уровни прокальцитонина были ≤ 0,5 нг/мл. Во втором периоде уровень прокальцитонина поднимался хотя бы один раз выше 0,5 нг/мл у 3 (33%) пациентов 1-й группы, у 12 (36%) больных 2-й группы, у 1 (17%) пациента 3-й группы, у 4 (36%) пациентов 4-й группы. Это косвенно подтверждает асептический характер воспалительного ответа.

СРБ в динамике снижался в группах с благоприятным исходом (*p* < 0,05), у больных с неблагоприятным исходом он нарастал (*p* < 0,05).

В динамике уровень ИЛ-6 снижался во всех группах (*p* < 0,05), ИЛ-8 повышался во всех группах (*p* < 0,05), ИЛ-10 снижался у пациентов 1-й группы и повышался в 3-й группе (*p* < 0,05), TNF-α повышался во 2-й и 4-й группах (*p* < 0,05).

У пациентов с благоприятным исходом (1-я и 3-я группы) уровни ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α, ИЛ-10

Таблица 2. Показатели Т°С, ΔТ°С, лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF-α в крови у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 2. Blood levels of T°С, ΔT°С, leukocytes, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF-α in patients of Groups 1 and 2

Показатель	1-я группа (n = 9)		2-я группа (n = 33)	
	I период	II период	I период	II период
T, °С	37,4 (37; 37,6)	37,0 (36,6; 37,5)	37,3 (37,0; 38,1)	37,1 (36,7; 37,7)
ΔT, °С	0,3 (0,3; 0,4)	0,4 (0,3; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)	0,4 (0,3; 0,5)
Leu, × 10 ⁹	9,4 (6,6; 12)	9,4 (8,7; 11,1)	10,3 (8,6; 12)	8,3 (6,8; 11,1)
СРБ, мг/л	64 (32; 91) *	52 (28; 67) **	48,8 (31,2; 61,7)	61,1 (39,8; 116,9)**
ИЛ-6, пг/мл	25 (16; 25) *	18,4(12,1; 22)*,**	45,6 (21,7; 88,1)	32,2 (19,4; 54,4)
ИЛ-8, пг/мл	13 (4,6; 17,5) *	12 (6,1; 15,2) *	23,5 (15,2; 48)	21,2 (13,4; 37)
ИЛ-10, пг/мл	3,1 (2; 5,2) *	2 (2; 2) *	7,51 (2; 12,7)	8,14 (5,78; 11,6)
TNF-α, пг/мл	9,23 (6,4; 10,03)*	8,08 (4,8; 8,76) *	12,6 (9,44; 16,8)	14,2 (10,3; 19,9)

Примечание: данные представлены в виде Ме [25%; 75%]; * – *p* < 0,05 при сравнении между 1-й и 2-й группами;

** – *p* < 0,05 при сравнении между различными периодами

Таблица 3. Показатели T°C, ΔT°C, лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF-α в крови у пациентов 3-й и 4-й групп
Table 3. Blood levels of T°C, ΔT°C, leukocytes, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF-α in patients of Groups 3 and 4

Показатель	3-я группа (n = 6)		4-я группа (n = 11)	
	I период	II период	I период	II период
T, °C	37,6 (37,2; 39,0)	37,2 (36,8; 37,8)	37,5 (37,2; 38,1)	37,0 (36,6; 37,8)
ΔT, °C	0,3 (0,1; 0,4)	0,4 (0,3; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)	0,4(0,3;0,5)
Leu, × 10 ⁹	9,2 (8,1; 9,3)	10 (7,9; 12,1)	10,1 (8,1; 12,4)	9,8 (7,9; 11,7)
СРБ, мг/л	41 (39; 54) **	23 (12; 37)	39 (36; 47) **	84 (71; 98) *
ИЛ-6, пг/мл	32,5 (11,8; 40,2)*, **	26,3 (8,7; 42,9)	87,5 (41,2; 130)	66 (48,9; 66) *
ИЛ-8, пг/мл	11,6 (9,01; 14,5) *	15,6 (11,9; 15,7)**	20,8 (16,4; 22,5)	21,7 (17,1; 21,7)*, **
ИЛ-10, пг/мл	2 (2,0; 3,4) *	5,08 (2; 7,13) *,**	9,25 (6,48; 10,1)	11,4 (2; 11,4) **
TNF-α, пг/мл	10,2 (7,53; 11,5)	13,5 (10,1; 19,7)	14,0 (10,2; 21,0)	11,5 (10,1; 12,0)

Примечание: данные представлены в виде Me [25%; 75%]; * – p < 0,05 при сравнении между 3-й и 4-й группами; ** – p < 0,05 при сравнении между различными периодами

были ниже, чем при неблагоприятном исходе (2-я и 4-я группы) (p < 0,05).

Уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в СМЖ у пациентов 2-й и 4-й групп были выше, чем в плазме (p < 0,01) (табл. 4).

Во всех группах с 5–7-х сут развивались те или иные инфекционные осложнения: трахеобронхит, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, менингит, сепсис. Данные представлены в табл. 5. В группах с благоприятным исходом (1-я и 3-я) частота развития таких инфекционных осложнений, как трахеобронхит, пневмония, менингит, была ниже, чем во 2-й и 4-й группах (p < 0,05). Менингит чаще развивался у больных с аСАК, возможно, это связано с тем, что пациентам с аСАК чаще и на более длительный период устанавливали вентрикулярные дренажи.

В ходе исследования также было выявлено, что уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 могут являться предикторами исхода заболевания (табл. 6).

При сравнении интенсивности воспалительного ответа между пациентами с СВЧК аневризматиче-

ского и неаневризматического генеза статистически значимой разницы не выявлено.

Обсуждение полученных результатов

При оценке реакции организма на СВЧК существуют определенные сложности. Прежде всего это связано с тем, что острый период при кровоизлияниях различной этиологии (артериальные аневризмы, АВМ, гипертонические кровоизлияния) имеет ряд существенных отличий. Так, при разрыве артериальной аневризмы тяжесть состояния определяется как внутричерепной гипертензией, нарушениями ликвородинамики, так и вазоспазмом, отсроченной ишемией мозга. У пациентов с СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ ведущими патологическими симптомами становятся внутричерепная гипертензия, дислокационный синдром.

Воспалительный ответ как типовая реакция развивался во всех исследуемых нами группах с 1-х сут кровоизлияния. Незначительное количество инфекционных осложнений в острейшем периоде, вероятно, объясняется в первую очередь

Таблица 4. Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α и ИЛ-10 в крови и СМЖ во 2-й и 4-й группах

Table 4. Levels of IL-6, IL-8, TNF-α, and IL-10 in blood and CSF in Groups 2 and 4

Показатель	2-я группа (n = 33)	4-я группа (n = 11)
ИЛ-6, пг/мл – кровь	45,6 (21,7; 88,1) *	87,5 (41,2; 130) *
ИЛ-6, пг/мл – СМЖ	1 906 (1 217; 3 792)	1 738 (189; 46 566) *
ИЛ-8, пг/мл – кровь	23,5 (15,2; 48) *	20,8 (16,4; 22,5)*
ИЛ-8, пг/мл – СМЖ	2 046 (1 511; 3 324)	5 443 (1 788; 13 812)
TNF-α, пг/мл – кровь	12,6 (9,44; 16,8) *	14,0 (10,2; 21,0)
TNF-α, пг/мл – СМЖ	82,6 (39,04; 154,8)	64,9 (40,2; 101,8) *
ИЛ-10, пг/мл – кровь	7,51 (2; 12,7) *	9,25 (6,48; 10,1) *
ИЛ-10, пг/мл – СМЖ	14,3 (9,89; 17,8)	13,6 (2,2; 118)

Примечание: данные представлены в виде Me [25%; 75%]; исследования проводили в I периоде; * – p < 0,01 при сравнении между уровнями интерлейкинов в крови и СМЖ

Таблица 5. Частота возникновения инфекционных осложнений в 1, 2, 3, 4-й группах

Table 5. The incidence of infectious complications in Groups 1, 2, 3, 4

Показатель	1-я группа (n = 9)	2-я группа (n = 33)	3-я группа (n = 6)	4-я группа (n = 11)
Трахеобронхит	5 (55,6%)**	33 (100%)	3 (50%)**	11 (100%)
	38 (90,5%)		14 (82,4%)	
Пневмония	1 (11,1%)**	19 (57,6%)	0**	6 (54,5%)
	20 (47,6%)		6 (35,3%)	
Инфекция МВП	7 (77,8%)	33 (100%)	4 (66,7%)	9 (81,1%)
	40 (95,2%)*		13 (76,5%)	
Менингит	1 (11,1%)**	15 (45,5%)	0**	3 (27,3%)
	16 (38,1%)*		3 (17,7%)	
Сепсис	0**	6 (18,2%)	0	2 (18,2%)
	6 (14,3%)		2 (11,8%)	
Итого (на 1 пациента)	14 (1,56) **	106 (3,21)	7 (1,17) **	31 (2,82)
	120 (2,86)		38 (2,24)	

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении между 1, 2, 3, 4-й группами больных; ** – $p < 0,05$ при сравнении групп с различными исходами

Таблица 6. Предикторы неблагоприятного исхода заболевания

Table 6. Predictors of an unfavorable outcome of the disease

Показатели	аСАК	СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ
ИЛ-6	> 34 пг/мл	> 61 пг/мл
ИЛ-8	> 17 пг/мл	> 14,5 пг/мл
ИЛ-10	< 4,8 пг/мл	-

временным фактором. Существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов с 1-х сут заболевания, лейкоцитоз, повышение температуры связаны с асептическим воспалительным ответом организма на повреждение. Самый значительный ответ формируется глиальными клетками мозга, что подтверждается крайне высокими уровнями цитокинов в СМЖ, в сотни и тысячи раз превышающими уровни цитокинов в крови. Присоединение инфекции, дислокация кишечной флоры, развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии происходят, как правило, после 5 сут пребывания пациента в отделении реанимации. В нашем исследовании у больных во втором периоде наблюдения количество инфекционных осложнений было значимо выше, чем в первом.

Высокие уровни провоспалительных цитокинов являются предикторами неблагоприятного исхода. Возможно, их выраженное повышение связано со степенью тяжести повреждения мозга, возможно,

с избыточностью ответа, локальным цитокиновым штормом.

В заключение необходимо подчеркнуть, что роль нейровоспаления в адаптивном ответе на повреждение центральной нервной системы окончательно не изучена. Полученные в экспериментах противоречивые данные о попытках купирования воспалительной реакции создают трудности для поиска новых терапевтических подходов. Безусловно, дальнейшее изучение как общих, так и локальных иммунных процессов будет способствовать улучшению лечения и прогнозирования исходов заболевания.

Выводы

1. Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов, температуры, лейкоцитоз с 1-х сут заболевания связаны с асептическим воспалительным ответом организма на повреждение.
2. Уровни цитокинов в СМЖ после СВЧК в сотни и тысячи раз превышают уровни цитокинов в крови.
3. Уровни провоспалительных ИЛ-6, -8 и противовоспалительного ИЛ-10 в плазме крови в остром периоде заболевания могут быть предикторами исхода заболевания.
4. При сравнении интенсивности воспалительного ответа между пациентами с СВЧК аневризматического и неаневризматического генеза статистически значимой разницы не выявлено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Цибизова А. А. и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // *Immunology*. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 49–59. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
2. Ahn S.-H., Savarraj Jude P. J., Kaushik P. et al. Inflammation in delayed ischemia and functional outcomes after subarachnoid hemorrhage Inflammation in delayed ischemia and functional outcomes after subarachnoid hemorrhage // *J. Neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16. – P. 213 doi: 10.1186/s12974-019-1578-1.
3. Broderick J. P., Brott T. G., Duldner J. E. et al. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25, № 7. – P. 1342–1347. doi: 10.1161/01.str.25.7.1342.
4. Brown R. D., Wiebers D. O., Torner J. C. et al. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County Minnesota, 1965 to 1992 // *Neurology*. – 1996. – Vol. 46, № 4. – P. 949–952. doi: 10.1212/wnl.46.4.949.
5. Chaichana K. L., Pradilla G., Huang J. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *World Neurosurg.* – 2010. – № 73. – P. 22–41. doi: 10.1016/j.surneu.2009.05.027.
6. De Oliveira Manoel A. L., Macdonald R. L. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage // *Front Neurol.* – 2018. – P. 292. doi:10.3389/fneur.2018.00292.
7. Fassbender K., Hodapp B., Rossol S. et al. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: Association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2001. – № 70. – P. 534–537. doi: 10.1136/jnnp.70.4.534.
8. Friedlander R. M. Arteriovenous malformations of the brain // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 2704–2712. doi:10.1056/NEJMcp067192.
9. Gallia G. L., Tamargo R. J. Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *Neurol. Res.* – 2006. – Vol. 28. – P. 750–758. doi: 10.1179/016164106X152025.
10. Gross B. A., Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 118. – P. 437–443. doi: 10.3171/2012.10.JNS121280.
11. Hartmann Mast H., Mohr J. P., Koennecke H. C. et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29, № 5. – P. 931–934. doi: 10.1161/01.str.29.5.931.
12. Hendryk S., Jarzab B., Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2004. – Vol. 25. – P. 141–147. – PMID: 15159698.
13. Hop J. W., Rinkel G. J., Algra A. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. A systematic review // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28, № 3. – P. 660–664. DOI: 10.1161/01.str.28.3.660. PMID:9056628.
14. Iliff J. J., Chen M. J., Plog B. A. et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury // *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosc.* – 2014. – Vol. 34. – P. 16180–16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014. PMID:25471560.
15. Iliff J. J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β // *Sci. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 4, № 147. – P. 1–11. DOI:10.1126/scitranslmed.3003748. PMID:22896675.
16. Johnston S. C., Selvin S., Gress D. R. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage // *Neurology*. – 1998. – Vol. 50. – P. 1413 DOI: 10.1212/wnl.50.5.1413. PMID: 9595997.
17. Kaynar M. Y., Tanriverdi T., Kafadar A. M. et al. Detection of soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 101. – P. 1030–1036. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.001.
18. Kikuchi T., Okuda Y., Kaito N. et al. Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage // *Neurol. Res.* – 1995. – Vol. 17. – P. 106–108. doi: 10.1080/01616412.1995.11740296.
19. Laakso A., Hernesniemi J. Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 1–6. doi: 10.1016/j.nec.2011.09.012.
20. Lucke-Wold B. P., Logsdon A. F., Manoranjan B. et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: a comprehensive review // *J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – P. 497. doi:10.3390/ijms17040497.
21. Mathiesen T., Andersson B., Loftenius A. et al. Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* – 1993. – Vol. 78. – P. 562–567. doi: 10.3171/jns.1993.78.4.0562.
1. Samotrueva M.A., Yasyenyavskaya A.L., Tsbizova A.A. et al. Neuroimmunoenocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunology*, 2017, vol. 38, no. 1, pp. 49-59. (In Russ.) doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
2. Ahn S.H., Savarraj Jude P.J., Kaushik P. et al. Inflammation in delayed ischemia and functional outcomes after subarachnoid hemorrhage Inflammation in delayed ischemia and functional outcomes after subarachnoid hemorrhage // *J. Neuroinflammation*, 2019, vol. 16, pp. 213. doi: 10.1186/s12974-019-1578-1.
3. Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E. et al. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1994, vol. 25, no. 7, pp. 1342-1347. doi: 10.1161/01.str.25.7.1342.
4. Brown R.D., Wiebers D.O., Torner J.C. et al. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology*, 1996, vol. 46, no. 4, pp. 949-952. doi: 10.1212/wnl.46.4.949.
5. Chaichana K.L., Pradilla G., Huang J. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2010, no. 73, pp. 22-41. doi: 10.1016/j.surneu.2009.05.027.
6. De Oliveira Manoel A.L., Macdonald R.L. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol.*, 2018, pp. 292. doi:10.3389/fneur.2018.00292.
7. Fassbender K., Hodapp B., Rossol S. et al. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: Association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001, no. 70, pp. 534-537. doi: 10.1136/jnnp.70.4.534.
8. Friedlander R.M. Arteriovenous malformations of the brain. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol. 356, pp. 2704-2712. doi:10.1056/NEJMcp067192.
9. Gallia G.L., Tamargo R.J. Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Res.*, 2006, vol. 28, pp. 750-758. doi: 10.1179/016164106X152025.
10. Gross B.A., Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J. Neurosurg.*, 2013, vol. 118, pp. 437-443. doi: 10.3171/2012.10.JNS121280.
11. Hartmann Mast H., Mohr J.P., Koennecke H.C. et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke*, 1998, vol. 29, no. 5, pp. 931-934. doi: 10.1161/01.str.29.5.931.
12. Hendryk S., Jarzab B., Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2004, vol. 25, pp. 141-147. PMID: 15159698.
13. Hop J.W., Rinkel G.J., Algra A. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. A systematic review. *Stroke*, 1997, vol. 28, no. 3, pp. 660-664. doi: 10.1161/01.str.28.3.660. PMID: 9056628.
14. Iliff J.J., Chen M.J., Plog B.A. et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosc.*, 2014, vol. 34, pp. 16180-16193. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014. PMID: 25471560.
15. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl. Med.*, 2012, vol. 4, no. 147, pp. 1-11. doi:10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
16. Johnston S.C., Selvin S., Gress D.R. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1998, vol. 50, pp. 1413. doi: 10.1212/wnl.50.5.1413. PMID: 9595997.
17. Kaynar M.Y., Tanriverdi T., Kafadar A.M. et al. Detection of soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 2004, vol. 101, pp. 1030-1036. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.001.
18. Kikuchi T., Okuda Y., Kaito N. et al. Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage. *Neurol. Res.*, 1995, vol. 17, pp. 106-108. doi: 10.1080/01616412.1995.11740296.
19. Laakso A., Hernesniemi J. Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 2012, vol. 23, no. 1, pp. 1-6. doi: 10.1016/j.nec.2011.09.012.
20. Lucke-Wold B.P., Logsdon A.F., Manoranjan B. et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: a comprehensive review. *J. Mol. Sci.*, 2016, vol. 17, pp. 497. doi:10.3390/ijms17040497.
21. Mathiesen T., Andersson B., Loftenius A. et al. Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 1993, vol. 78, pp. 562-567. doi: 10.3171/jns.1993.78.4.0562.

22. Miller C. E., Quayyum Z., McNamee P. et al. Economic burden of intracranial vascular malformations in adults: prospective population-based study // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 1973–1979. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.539528.
23. Pradilla G., Chaichana K. L., Hoang S. et al. Inflammation and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2010. – Vol. 21. – P. 365–379. doi: 10.1016/j.nec.2009.10.008.
24. Solomon R. A., Connolly E. S. Arteriovenous malformations of the brain // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 1859–1866. doi: 10.1056/NEJMra1607407.
25. Sozen T., Tsuchiyama R., Hasegawa Y. et al. Immunological response in early brain injury after SAH // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2011. – Vol. 110. – P. 57–61. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1_10.
26. Stapf C., Mast H., Sciacca R. R. et al. New York Islands AVM Study Collaborators. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 29–33. doi: 10.1161/01.STR.0000068784.36838.19.
27. Van Dijk B. J., Vergouwen M. D., Kelfkens M. et al. Glial cell response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage – functional consequences and clinical implications // *Biochim Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1862. – P. 492–505. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.013.
28. Van Gijn J., Rinkel G. J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management // *Brain*. – 2001. – Vol. 124. – P. 249–278 DOI: 10.1093/brain/124.2.249.PMID:11157554.
29. Vlachogiannis P., Hillered L., Fattema Khalil F. et al. Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid and plasma in patients with severe spontaneous subarachnoid hemorrhage // *World Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 122. – P. e612–e618. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.113.
30. Wiebers D. O., Whisnant J. P., Huston J. et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 103–110. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13860-3.
31. Wijdicks E. F., Kallmes D. F., Manno E. M. et al. Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair // *Mayo Clin. Proc.* – 2005. – Vol. 80. – P. 550–559. doi: 10.4065/80.4.550.
32. Zacharia B. E., Vaughan K. A., Jacoby A. et al. Management of ruptured brain arteriovenous malformations Management of ruptured brain arteriovenous malformations // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 335–342. doi: 10.1007/s11883-012-0257-9.
33. Zheng V. Z., Wong G. K. C. Neuroinflammation responses after subarachnoid hemorrhage. A review // *J. Clin. Neurosci.* – 2017. – Vol. 42. – P. 7–11. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.001.
22. Miller C.E., Quayyum Z., McNamee P. et al. Economic burden of intracranial vascular malformations in adults: prospective population-based study. *Stroke*, 2009, vol. 40, pp. 1973-1979. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.539528.
23. Pradilla G., Chaichana K.L., Hoang S. et al. Inflammation and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 2010, vol. 21, pp. 365-379. doi: 10.1016/j.nec.2009.10.008.
24. Solomon R.A., Connolly E.S. Arteriovenous malformations of the brain. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, pp. 1859-1866. doi: 10.1056/NEJMra1607407.
25. Sozen T., Tsuchiyama R., Hasegawa Y. et al. Immunological response in early brain injury after SAH. *Acta Neurochir. Suppl.*, 2011, vol. 110, pp. 57-61. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1_10.
26. Stapf C., Mast H., Sciacca R.R. et al. New York Islands AVM Study Collaborators. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke*, 2003, vol. 34, pp. 29-33. doi: 10.1161/01.STR.0000068784.36838.19.
27. Van Dijk B.J., Vergouwen M.D., Kelfkens M. et al. Glial cell response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage – functional consequences and clinical implications. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2016, vol. 1862, pp. 492-505. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.013.
28. Van Gijn J., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, 2001, vol. 124, pp. 249-278. doi: 10.1093/brain/124.2.249. PMID:11157554.
29. Vlachogiannis P., Hillered L., Fattema Khalil F. et al. Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid and plasma in patients with severe spontaneous subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurgery*, 2019, vol. 122, pp. e612-e618. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.113.
30. Wiebers D.O., Whisnant J.P., Huston J. et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*, 2003, vol. 362, pp. 103-110. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13860-3.
31. Wijdicks E.F., Kallmes D.F., Manno E.M. et al. Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair. *Mayo Clin. Proc.*, 2005, vol. 80, pp. 550-559. doi: 10.4065/80.4.550.
32. Zacharia B.E., Vaughan K.A., Jacoby A. et al. Management of ruptured brain arteriovenous malformations Management of ruptured brain arteriovenous malformations. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2012, vol. 14, no. 4, pp. 335-342. doi: 10.1007/s11883-012-0257-9.
33. Zheng V.Z., Wong G.K.C. Neuroinflammation responses after subarachnoid hemorrhage. A review. *J. Clin. Neurosci.*, 2017, vol. 42, pp. 7-11. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.001.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12.

Ценципер Любовь Марковна

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИМО, старший научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений.

E-mail: lmt1971@yandex.ru

ORCID 0000-0001-7527-7707

Дрягина Наталья Владимировна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением лабораторной диагностики, старший научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений.

E-mail: nvdryagina@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8595-6666

Терехов Игорь Сергеевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, младший научный сотрудник

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of Almazov National Medical Research Center, 12, Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014.

Lyubov M. Tsentsiper

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Institute of Medical Education, Senior Researcher of Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders.

Email: lmt1971@yandex.ru

ORCID 0000-0001-7527-7707

Natalia V. Dryagina

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory Diagnostics Department, Senior Researcher of Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders.

Email: nvdryagina@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8595-6666

Igor S. Terekhov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department, Junior Researcher

НИЛ анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: igor_terekhov@inbox.ru
ORCID 0000-0002-5446-6274

Айбазова Медина Исламовна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: Aybazova_MI@almazovcentre.ru
ORCID 0000-0002-6280-3832

Петров Андрей Евгеньевич

кандидат медицинских наук,
заведующий нейрохирургическим отделением.
E-mail: petrov_ae@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-3112-6584

Кондратьев Анатолий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ
нейропротекции и нейрометаболических нарушений.
E-mail: eak2003@mail.ru
ORCID 0000-0002-7648-2208

Румянцева Марина Викторовна

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический
центр им. Л. Г. Соколова»,
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации.
194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4.
E-mail: mailto:igor_terekhov@inbox.ru
Rumyantseva-MV@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-0640-6357

Петрова Анна Олеговна

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, врач –
анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии
и реанимации.
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
E-mail: petrova_ao@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-5425-9814

of Anesthesiology and Intensive Care Research Laboratory.
Email: igor_terekhov@inbox.ru
ORCID 0000-0002-5446-6274

Medina I. Aybazova

Anesthesiologist and Emergency Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: Aybazova_MI@almazovcentre.ru
ORCID 0000-0002-6280-3832

Andrey E. Petrov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Neurosurgery Department.
Email: petrov_ae@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-3112-6584

Anatoly N. Kondratyev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research
Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders.
Email: eak2003@mail.ru
ORCID 0000-0002-7648-2208

Marina V. Rumyantseva

North-Western District Scientific and Clinical Center Named
after L.G. Sokolov,
Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
4, Kultury Ave., St. Petersburg, 194291.
Email: mailto:igor_terekhov@inbox.ru
Rumyantseva-MV@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-0640-6357

Anna O. Petrova

Almazov National Medical Research Center,
Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341.
Email: petrova_ao@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-5425-9814