

Роль эндотелинергических и нитроксидаергических реакций в прогнозировании функционального исхода пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта

А. М. Тынтерова^{1*}, Е. М. Моисеева¹, А. М. Голубев², Н. Н. Шушарина¹

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Россия, 236041, Калининградская обл., г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

² Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. М. Тынтерова, Е. М. Моисеева, А. М. Голубев, Н. Н. Шушарина. Роль эндотелинергических и нитроксидаергических реакций в прогнозировании функционального исхода пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 13–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2354> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Анастасия Михайловна Тынтерова, antynterova@mail.ru

Резюме

Цель исследования — оценка возможности использования показателей сывороточных концентраций оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ET-1) в качестве биомаркеров функционального исхода острого ишемического инсульта.

Материалы и методы. Обследовали 37 пациентов многопрофильного сосудистого центра с диагнозом ишемический инсульт. В зависимости от степени неврологического дефицита по NIHSS, пациентов разделили на две группы: 1-я группа – 20 пациентов с NIHSS <15 баллов; 2-я группа — 17 пациентов с NIHSS ≥15 баллов. В качестве критериев функционального исхода выбрали абсолютные значения NIHSS и степень инвалидизации по Модифицированной шкале Ранкина (mRS) путем вычисления разницы между показателями до и после базисного лечения. Лабораторное исследование включало количественное определение стабильных метаболитов NO и ET-1 в сыворотке крови пациентов при поступлении и на 10-й день госпитализации. Для статистической обработки данных использовали пакет программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy.

Результаты. У пациентов 1-й группы выявили статистически значимое снижение показателей NIHSS ($p=0,0013$) и mRS ($p<0,0001$), что характеризовало благоприятный функциональный исход. Во 2-й группе наблюдали регресс только неврологического дефицита по NIHSS ($p=0,0012$). Изменения степени инвалидизации по mRS у пациентов этой группы были статистически незначимы. Выявили клинически значимое увеличение содержания ET-1 и незначительное изменение концентрации NO на 10-й день госпитализации у пациентов обеих групп. Для показателя NIHSS выявили значимую отрицательную корреляцию с первоначальными концентрациями ET-1: в 1-й группе — $r=-0,82$, $p=0,00023$; во 2-й группе — $r=-0,55$, $p=0,00075$. Для показателя mRS у пациентов 1-й группы выявили отрицательную корреляцию с NO ($r=-0,50$, $p=0,00044$) и с ET-1 ($r=-1,0$, $p=0,0074$); у пациентов 2-й группы — положительную корреляцию с NO ($r=0,55$, $p=0,0023$) и ET-1 ($r=0,33$, $p=0,04$).

Заключение. Мониторинг динамики показателей NO и ET-1 может быть использован для персонализированной оценки функционального исхода пациента с церебральной ишемией. Необходимо дальнейшее исследование и разработка прогностических математических моделей, направленных на верификацию маркеров эндотелиальной функции в качестве предиктивных показателей возможности восстановления пациента в остром периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, оксид азота, эндотелин-1, биомаркеры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование провели в рамках проекта «Приоритет 2030» Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта.

The Role of Endothelinergic and Nitroxidergic Reactions in Predicting the Functional Outcome in Patients with Ischemic Stroke of Different Severity

Anastasia M. Tynterova^{1*}, Ekaterina M. Moiseeva¹,
Arkady M. Golubev¹, Natalia N. Shusharina¹

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University
14 Alexander Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Kaliningrad region, Russia

Summary

The aim of this study was to assess the value of nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) serum concentrations as potential biomarkers for predicting the functional outcome in patients with acute ischemic stroke.

Material and methods. A total of 37 patients diagnosed with ischemic stroke and admitted to a multidisciplinary vascular center were included in the study. The patients were divided into two groups based on the severity of neurological deficits as determined by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS): Group 1 consisted of 20 patients with NIHSS scores <15, and Group 2 consisted of 17 patients with NIHSS scores ≥15. The functional outcome was assessed using the NIHSS absolute values and the degree of disability measured by the Modified Rankin Scale (mRS) by comparing the values before and after baseline treatment. Lab evaluation included quantitative assessment of stable NO and ET-1 metabolites in patient's serum at admission and on day 10 of hospital stay. The SPSS Statistics V23.0 for Windows software package, Python programming language, and Pandas and SciPy libraries were used for statistical data processing.

Results. Group 1 patients demonstrated a statistically significant decrease in NIHSS ($P=0.0013$) and mRS ($P<0.0001$) scores, which was indicative of a favorable functional outcome. Group 2 patients showed some recovery of only neurological deficit measured by NIHSS scale ($P=0.0012$), changes in degree of disability by mRS were statistically insignificant. On Day10 of hospital stay, both groups showed a clinically significant increase in ET-1 content, and slight change in NO concentration. NIHSS score demonstrated a significant negative correlation with baseline ET-1 concentrations: $R=-0.82$, $P=0.00023$ — in Group 1; $R=-0.55$, $P=0.00075$ — in Group 2. Modified RS scores showed negative correlation with NO ($R=-0.50$, $P=0.00044$) and ET-1 ($R=-1.0$, $P=0.0074$) concentrations in Group 1, and positive correlation with NO ($R=0.55$, $P=0.0023$) and ET-1 ($R=0.33$, $P=0.04$) concentrations in Group 2.

Conclusion. Monitoring of NO and ET-1 serum concentrations provides valuable insights for personalized assessment of the anticipated functional outcome in patients with cerebral ischemia. Further research and the development of prognostic mathematical models are needed to validate the use of endothelial function markers as predictive indicators of patients' recovery potential during the acute phase of ischemic stroke

Keywords: *ischemic stroke, nitric oxide, endotelein-1, biomarker*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was conducted within the framework of «Priority 2030» project at the Immanuel Kant Baltic Federal University.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время остаются наиболее распространенной причиной смертности в мире, в структуре которой на долю острого нарушения мозгового кровообращения приходится 25% [1]. Ишемический инсульт (ИИ) является одной из главных причин инвалидизации, смертности и важнейшей социально-экономической проблемой [2]. Поиск предиктивных биомаркеров, отражающих клиническое течение и функциональный исход инсульта, остается актуальной задачей современной клинической медицины. Перспективными кандидатами в качестве таких биомаркеров являются оксид азота (NO) и эндотелин-1 (ET-1) [3]. ET-1 представляет собой многофункциональный пептид, обладающий цитокиноподобной активностью, который синтезируется почти всеми типами эндотелиальных клеток [4]. Повышенная продукция ET-1 характеризует эндотелиальную дисфункцию в ответ на ряд патологических процессов, включающих гипергликемию, гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, дефицит эстрогенов, биохимические и механические раздражители [5, 6]. Несмотря на многочисленные исследования последних лет, которые демонстрируют долговременный и сильный вазокон-

стрикторный эффект ET-1 на сосуды головного мозга, его роль в патофизиологических механизмах церебральной ишемии до сих пор активно изучается [7, 8]. NO является сигнальной молекулой, также синтезируемой эндотелиальными клетками, обладающей сильным сосудорасширяющим и противовоспалительным эффектами, необходимыми для поддержания сосудистого гомеостаза [9]. Эндотелиальная дисфункция напрямую связана как со снижением продукции активных метаболитов NO, так и с изменением чувствительности эндотелиальных клеток к NO. Повышение продукции NO имеет место при многочисленных патологических процессах центральной нервной системы, включая острое нарушение мозгового кровообращения и нейродегенеративные заболевания [10]. Противоположные эффекты NO и ET-1, влияющие на регуляцию местного сосудистого тонуса, уравниваются в здоровых тканях и дисрегулируются при церебральной ишемии [11]. Таким образом, данные маркеры эндотелиальной дисфункции представляют особый интерес и могут быть использованы в качестве раннего предиктора гемореологических и гемостатических нарушений, сопровождающихся вазоконстрикцией, лейкоцитарной адгезией и активацией тромбоци-

тов [12]. Роль нитроксида азота и эндотелин-1 в регуляции вазомоторной функции эндотелия сосудов в остром периоде ИИ остается недостаточно исследованной [13], что обуславливает целесообразность изучения динамики концентраций стабильных метаболитов NO и ET-1 у пациентов с различной тяжестью ИИ. Перспективным также является разработка методов математического моделирования, позволяющих прогнозировать и объективизировать тяжесть и исходы инсульта.

Цель исследования — оценить возможность использования показателей сывороточных концентраций оксида азота и эндотелина-1 в качестве прогностических биомаркеров функционального исхода острого ишемического инсульта.

Материал и методы

Проспективное когортное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований БФУ им. И. Канта (Выписка из протокола заседания № 34 от 29.09.2022). В исследование включили 37 пациентов, госпитализированных в первичный сосудистый центр ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» с диагнозом ишемический инсульт. Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Все субъекты исследования подписали 2 экземпляра Информированного согласия до проведения всех процедур, предусмотренных исследованием. С целью верификации подтипа ИИ, согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [14], провели клинико-диагностические об-

следования в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с инсультом. На момент госпитализации всем пациентам выполняли неврологический осмотр и стандартизированные методы обследования — транскраниальную доплерографию экстра- и интракраниальных сосудов, электрокардиограмму в 12 отведениях, общеклинический и биохимический анализ крови, пульсоксиметрию. Нейровизуализационные показатели оценивали по данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). При необходимости, в плановом порядке, дополнительное обследование включало МР-/КТ-ангиографию, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, развернутую коагулограмму, обследование на наличие системных заболеваний, люмбальную пункцию. У всех пациентов при поступлении оценивали уровень сознания по шкале комы Глазго (ШКГ, The Glasgow Coma Scale, GCS) и тяжесть инсульта в соответствии со шкалой Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS).

В зависимости от степени неврологического дефицита по NIHSS пациентов разделили на две группы, это позволило более точно стратифицировать обследованных и использовать клинические данные: 1-я группа — 20 пациентов с неврологическим дефицитом по NIHSS < 15 баллов. Исходный уровень NIHSS в группе составил 6 [2; 9] балла, что соответствовало умеренной степени тяжести. 2-я группа — 17 пациентов с неврологическими нарушениями по шкале NIHSS ≥ 15 баллов. Исходный уровень NIHSS пациентов составил 18 [15; 28] баллов, что соответствовало тяжелому ишемическому инсульту. Демографические характеристики групп представили в табл. 1.

Таблица 1. Основные клинико-статистические характеристики церебрального ишемического инсульта у пациентов с различной тяжестью по NIHSS.

Показатели	Значения показателей в группах		p
	1-я группа, n=20	2-я группа, n=17	
Демографические характеристики			
Мужчины, n (%)	13 (65,0)	9 (52,9)	0,455
Женщины, n (%)	7 (35,0)	8 (47,1)	0,455
Средний возраст, лет	68,30±5,63	67,90±4,91	0,820
Подтипы ишемического инсульта (критерии TOAST, % больных)			
ИИ вследствие атеросклероза крупных артерий (атеротромботический)	30,0	29,4	0,968
ИИ вследствие кардиогенной эмболии (кардиоэмболический)	40,0	29,4	0,500
ИИ вследствие окклюзии мелких артерий (лакунарный)	30,0	35,3	0,731
ИИ неустановленной этиологии	0	5,9	0,271
Коморбидная патология (% больных)			
Атеросклероз (>50%)	35,0	64,7	0,0365
Сахарный диабет	30,0	17,6	0,0228
Фибрилляция предсердий	25,0	35,3	0,494
Гипертоническая болезнь	75,0	58,8	0,294
Повторный инсульт	25,0	17,6	0,586
Клинические шкалы (баллы)			
ШКГ	15,00±0,01	14,47±1,20	0,0617
mRS	2 [0; 4]	4 [2; 5]	<0,001*
NIHSS	6 [2; 9]	18 [15; 28]	<0,001*
Лабораторные показатели			
NO (ммоль/л)	0,001589±0,001	0,0016601±0.002	0,889
ET-1 (пг/мл)	25,02±8,36	24,90±8,62	0,966

Примечание. * — статистически значимые отличия между группами.

Критериями включения в исследование являлись: клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу ишемический инсульт; возраст от 60 до 82 лет. Критерии исключения включали геморрагический инсульт и транзиторную ишемическую атаку.

В качестве критериев функционального исхода острого ишемического инсульта выбрали параметры основных клинических шкал: шкала тяжести инсульта NIHSS и степень инвалидизации по Модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin scale, mRS). Изменение состояния пациента обозначали абсолютными значениями и вычисляли разницу между значениями критериев NIHSS и mRS до и после базисного лечения.

Лабораторное исследование включало количественное определение стабильных метаболитов NO и эндотелина-1 ET-1 в сыворотке крови пациентов. Забор крови осуществляли при поступлении и на 10-й день госпитализации.

Для забора крови использовали пробирки BD Vacutainer® Plus Serum; объем забираемой венозной крови составлял 6 мл. Для определения NO и ET-1 методом конкурентного иммуноферментного анализа в сыворотке использовали наборы CEA482Hu Cloud-Clone Corp., Nitric Oxid Assay Kit A013-2-1 Cloud-Clone Corp.

Для статистической обработки данных использовали рекомендации [15], стандартный пакет прикладных программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy.

Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [$Q1$ – $Q3$].

Данные с нормальным распределением сравнивали с помощью дисперсионного теста ANOVA для зависимых и независимых выборок. Для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Анализ различий частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$. Для множественного сравнения переменных с целью отклонения ложноположительных результатов применяли поправку Бонферрони ($p < 0,0125$).

Для оценки связи параметров функционального исхода с показателями лабораторной диагностики вычисляли коэффициент корреляции (r). Значение « r » находилось в промежутке от -1 до 1 , где -1 — это полная обратная зависимость, 0 — отсутствие ка-

кой-либо зависимости, 1 — полная прямая зависимость. Для оценки корреляции непрерывных значений, включающих признаки, исчисляемые в баллах, выбрали метод Фехнера, который использовали для вычисления коэффициентов корреляции в маленьких выборках:

$$r_f = \frac{n_a - n_b}{n_a + n_b},$$

где n_a — число совпадений знаков отклонений индивидуальных величин от среднего значения; n_b — число несовпадений.

Наличие корреляции между величинами подтверждалось, если коэффициент превышал пороговое значение по модулю $0,2$. Значимость показателя « r » статистически подтверждали при помощи вычисления p -значения [16].

$$t = \frac{r \times \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}},$$

$$p\text{-value} = 2 \times P(T > t),$$

где r — коэффициент корреляции; n — объем выборки; $P(T > t)$ — вероятность получить полученные значения t в распределении T со степенью свободы $n - 2$.

В качестве порога выбрали стандартное значение — $0,05$. Если p -значение было меньше $0,05$, считали, что значимость коэффициента корреляции подтверждается статистически. Коэффициенты корреляции с p -значением выше $0,05$ исключали из рассмотрения.

Результаты

Лечение пациентов проводили в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. Тромболитическую терапию не проводили в связи с наличием противопоказаний или поступлением пациента в стационар вне терапевтического окна. На основе клинических и инструментальных методов обследования пациентов верифицировали подтипы ишемического инсульта (критерии TOAST), коморбидные состояния и показатели клинических шкал (табл. 1).

У пациентов 1-й группы, по сравнению со 2-й группой, чаще выявляли сахарный диабет, тогда как у пациентов 2-й группы основным коморбидным заболеванием, по данным транскраниальной доплерографии, являлся атеросклероз брахиоцефальных сосудов. Степень инвалидизации в соответствии с mRS у пациентов 1-й группы составила $2 [0; 4]$ балла, что соответствовало умеренному нарушению жизнедеятельности, у пациентов 2-й группы — $4 [2; 5]$ балла, что отражало выраженное нарушение жизнедеятельности и неспособность справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи. Пациенты 2-й группы,

Таблица 2. Сравнительные характеристики лабораторных и клинических показателей при поступлении и на 10-й день госпитализации пациентов.

Показатели	Значения показателей в группах				p
	1-я группа, n=20		2-я группа, n=17		
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день	
NIHSS, баллы	6 [2; 9]	2,5 [0; 7]	18 [15; 28]	12 [4; 20]	p ₁ =0,0013* p ₂ =0,0012* p ₃ <0,001*
mRS, баллы	2 [0; 4]	0,75 [0; 2]	4 [2; 5]	3,5 [2; 5]	p ₁ ≤0,0001* p ₂ =0,214 p ₃ <0,001*
NO, ммоль/л	0,001589±0,001	0,001628±0,001	0,0016601±0,002	0,001330±0,001	p ₁ =0,875 p ₂ =0,547 p ₃ =0,373
ET-1, пг/мл	25,02±8,36	31,62±9,14	24,90±8,62	31,24±8,93	p ₁ =0,018 p ₂ =0,0431 p ₃ =0,903

Примечание. * — статистически значимые отличия. p_1 и p_2 — отличия между параметрами на 1-й и 10-й дни госпитализации в 1-й группе и во 2-й группе, соответственно; p_3 — отличия параметров между группами на 10-й день госпитализации.

по сравнению с 1-й, имели статистически значимое снижение показателей mRS и NIHSS ($p<0,0001$). При оценке основных демографических и лабораторных показателей значимых различий не выявили.

Изменения концентраций NO, ET-1, показателей NIHSS и mRS на момент поступления и 10-й день госпитализации представили в табл. 2.

У пациентов 1-й группы выявили статистически значимое снижение показателей NIHSS ($p=0,0013$) и степени инвалидизации по mRS ($p<0,0001$), что характеризует благоприятный функциональный исход. Для пациентов 2-й группы был характерен только регресс неврологического дефицита по NIHSS ($p=0,0012$). Изменения степени инвалидизации по mRS у пациентов этой группы были статистически незначимы. Анализ динамики NO и ET-1 выявил увеличение содержания ET-1 на 10-й день госпитализации у пациентов обеих групп.

Изменение концентраций NO у пациентов 1-й и 2-й групп не имело статистически значимых отличий (рис. 1).

При исследовании корреляционных взаимоотношений между исходным уровнем NO, ET-1 и показателями функционального исхода по шкалам mRS и NIHSS, установили связи различной силы и направленности.

Наиболее значимую корреляцию выявили для показателя NIHSS с первоначальными концентрациями ET-1 у пациентов 1-й ($r=-0,82$, $p=0,00023$) и 2-й ($r=-0,55$, $p=0,00075$) групп и NO ($r=0,50$, $p=0,0036$) у пациентов 2-й группы (рис. 2, а).

При оценке связи выраженности инвалидизации пациента на момент поступления по mRS с концентрациями NO и ET-1 выявили отрицательную корреляцию как с NO ($r=-0,50$, $p=0,00044$), так и с ET-1 ($r=-1,0$, $p=0,0074$) у пациентов 1-й группы. Пациенты 2-й группы имели положительную корреляцию NO ($r=0,55$, $p=0,0023$) и ET-1 ($r=0,33$, $p=0,04$) с показателями mRS (рис. 2, б).

Обсуждение

Прогнозирование функционального исхода острого ишемического инсульта на основании предикторов различной модальности представляет собой неотъемлемую часть персонализированной медицины [17]. Оценка биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции наряду с показателями тяжести инсульта (NIHSS) и независимости пациента (mRS) является полезным инструментом поддержки принятия клинических решений в «менеджменте» острого ишемического инсульта [18].

В настоящей работе выявили более значимое снижение показателя независимости по

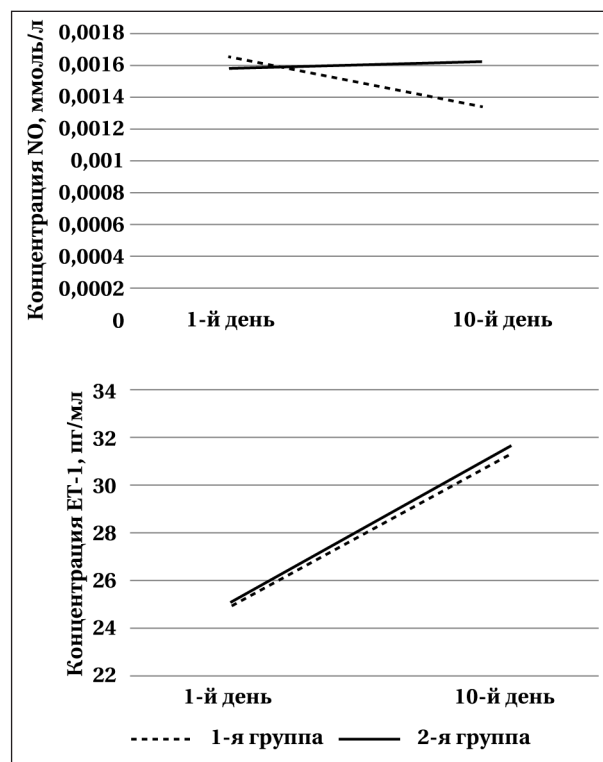


Рис. 1. Изменение сывороточной концентрации NO и ET-1 у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

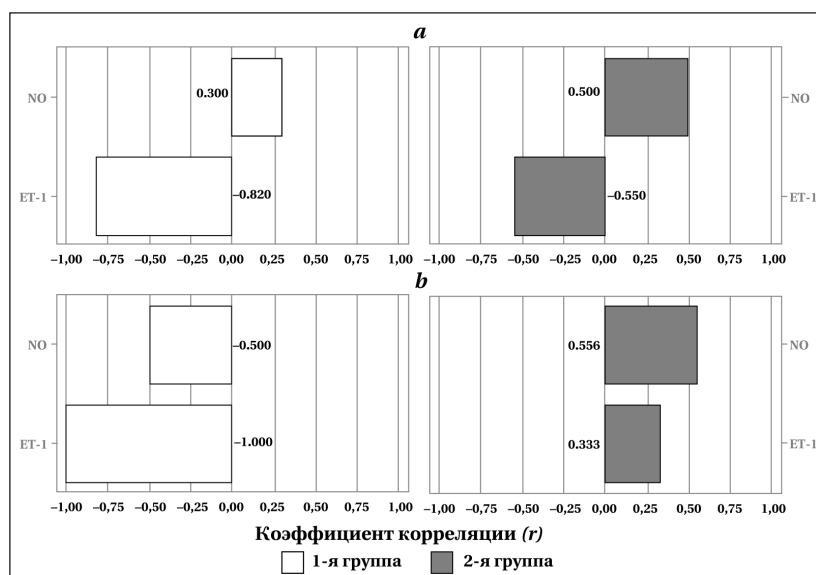


Рис. 2. Корреляция концентраций ET-1 (пг/мл) и NO (ммоль/л) с баллами NIHSS (a) и mRS (b) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

mRS у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом в сравнении с больными, имеющими умеренный неврологический дефицит по NIHSS. Полученные результаты соответствуют данным других исследований, которые отражают тесную взаимосвязь между показателями NIHSS и mRS и важность показателя тяжести ИИ в прогнозировании исходов функциональной инвалидности после инсульта [19–21]. Изменения параметров NIHSS и mRS предполагают благоприятный функциональный исход для пациентов с умеренной тяжестью ИИ. Для больных с тяжелым ИИ также выявили статистически значимое снижение параметров NIHSS, однако степень неврологического дефицита на 10-й день сохранялась высокой (12 [2; 20] баллов) и соответствовала умеренному нарушению жизнедеятельности по mRS (3,5 [2; 5] балла), что отражает незначительное функциональное улучшение и не может рассматриваться в качестве удовлетворительного прогноза.

У пациентов с ИИ концентрация циркулирующего эндотелина повышается, как относительно исходной, так и относительно таковой в нормальных условиях [22]. Анализ динамики лабораторных показателей выявил увеличение содержания ET-1 на 10-й день госпитализации по отношению к исходной концентрации у пациентов обеих групп. Данная экспрессия может быть обусловлена несколькими механизмами, лежащими в основе патогенеза ИИ — гипоксией, нейроиммунными процессами, гиперкоагуляцией и активацией тромбоцитов в зонах ишемии, которые непосредственно связаны с нарушением секреторной активности эндотелия сосудов [23]. С другой стороны, атеросклеротические сосудистые изменения также являются предикто-

рами эндотелиальной дисфункции и, соответственно, повышенной продукции ET-1 поврежденными эндотелиальными клетками [24–26].

У пациентов с умеренной тяжестью ИИ отмечали незначительный рост стабильных метаболитов NO, что характеризует сохранность компенсаторных механизмов, направленных на поддержание микроциркуляции и является показателем благоприятного прогноза в отношении функционального исхода [27]. Увеличение дефицита эндогенного NO у больных с тяжелым неврологическим дефицитом может быть обусловлено недостаточностью процессов деактивации перекисного окисления ли-

пидов и снижением антиоксидантной защиты, которые играют критическую роль в регуляции церебрального микрососудистого тонуса, и ведет к усугублению гипоксии [28, 29]. Высокая концентрация ET-1 в совокупности с дефицитом NO способствует сохранению и усугублению вазоконстрикторных реакций, прогрессированию неврологических нарушений и является предиктором неблагоприятного функционального исхода у пациентов с высоким показателем NIHSS [30].

Вне зависимости от степени тяжести инсульта выявили отрицательную корреляционную связь между исходным содержанием ET-1 и показателями неврологического дефицита по NIHSS. Несмотря на хорошо изученный вазоконстрикторный эффект ET-1, негативно влияющий на процессы восстановления, полученные результаты демонстрируют обратную зависимость и регресс неврологического дефицита на фоне значимого повышения ET-1.

Одним из возможных объяснений этому является аутокринно-паракринный механизм действия эндотелина-1 в невысоких концентрациях, приводящий к высвобождению из эндотелия вазоактивных факторов релаксации сосудов [31–33].

Другой механизм нейропротективного действия, способствующий регрессу неврологической симптоматики, также определяется опосредованным эффектом ET-1 и связан с ингибированием процессов апоптоза эндотелиальных клеток [34]. Положительная корреляция показателей NIHSS с концентрацией NO подтверждается рядом исследований, которые демонстрируют позитивное влияние свободных метаболитов NO на редукцию неврологической симптоматики путем реализации механизмов

вазодилатации и опосредованной нейропротекции [35, 36]. Повышение содержания NO и ET-1 у пациентов с умеренной тяжестью ишемического инсульта соответствует снижению показателей нарушения жизнедеятельности по шкале mRS и является показателем положительного функционального исхода по данному критерию.

Дискутабельным остается вопрос о влиянии экспрессии NO и ET-1 на повышение показателей mRS у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом, что отражает тенденцию к плохому функциональному восстановлению и инвалидизации пациента. Ограничением настоящего исследования является малая выборка пациентов, а также отсутствие контрольной группы.

Заключение

Исследование нитроксидергических и эндотелинергических механизмов регуляции эн-

дотелиальной сосудистой функции и их роли в патогенезе ишемического инсульта представляет собой многообещающее направление. Оценка экспрессии и динамики показателей NO и ET-1 может быть использована в персонифицированной оценке ожидаемого функционального исхода пациента в остром периоде ишемического инсульта.

Для более точной оценки предиктивных критериев функциональной инвалидности пациентов, перенесших инсульт, необходимо дальнейшее проведение исследований с расширением объема выборки и более длительным периодом наблюдения, с разработкой прогностических математических моделей, направленных на верификацию маркеров эндотелиальной функции в качестве предиктивных показателей возможности восстановления пациента в остром периоде ишемического инсульта.

Литература

1. Timmis A., Vardas P., Townsend N., Torbica A., Katus H., De Smedt D., Gale C. P., et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021: Executive Summary. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022; 8 (4): 377–382. DOI: 10.1093/ehjqcc/qcac014. PMID: 35488372.
2. Owolabi M. O., Thrift A. G., Mahal A., Ishida M., Martins S., Johnson W. D., Pandian J., et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health*. 2022; 7 (1): e74–e85. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00230-9. PMID: 34756176.
3. Shaheryar Z.A., Khan M.A., Adnan C.S., Zaidi A.A., Hanggi D., Muhammad S. Neuroinflammatory triangle presenting novel pharmacological targets for ischemic brain injury. *Front Immunol*. 2021; 12: 748663. DOI: 10.3389/fimmu.2021.748663. PMID: 34691061.
4. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy. *Hypertension*. 2019; 74 (6): 1232–1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105. PMID: 31679425.
5. Голубев А.М. Модели ишемического инсульта (обзор). Общая реаниматология. 2020; 16 (1): 59–72. [Golubev A.M. Models of ischemic stroke (review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (1): 59–72. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-59-72.
6. Mikhailova L.V., Belousova Y.D., Moiseeva E.M., Tsapkova A.A., Gazatova N.D., Plotnikova A.R., Rudev D.G., et al. Dynamics of endothelial function indexes in patients with post-Covid syndrome using a combination drug of ethylmethylhydroxypyridine succinate/vitamin B6. *Research Results in Pharmacology*. 2023; 9 (2): 21–26. DOI: 10.18413/rpharmacology.9.10023.
7. Cheng Y.-W., Li W.-J., Dou X.-J., Jia R., Yang H., Liu X.-G., Xu C.-B., et al. Role of endothelin-1 and its receptors in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Mol Med Rep*. 2018; 18 (6): 5229–5236. DOI: 10.3892/mmr.2018.9513. PMID: 30272323.
8. Nishiyama S.K., Zhao J., Wray D.W., Richardson R.S. Vascular function and endothelin-1: tipping the balance between vasodilation and vasoconstriction. *J Appl Physiol* (1985). 2017; 122 (2): 354–360. DOI: 10.1152/japplphysiol.00772.2016 PMID: 27909229.
9. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020; 36 (2): 307–321. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.009. PMID: 32172815.
10. Tewari D., Sah A.N., Bauwari S., Nabavi S.F., Dehpour A.R., Shirooie S., Braid N., et al. Role of nitric oxide in neurodegeneration: function, regulation, and inhibition. *Curr Neuropharmacol*. 2021; 19 (2): 114–126. DOI: 10.2174/1570159X18666200429001549. PMID: 32348225.
11. Gupta R.M., Libby P., Barton M. Linking regulation of nitric oxide to endothelin-1: the Yin and Yang of vascular tone in the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2020; 292: 201–203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.001 PMID: 31810569.
12. Tran N., Garcia T., Aniga M., Ali S., Ally A., Nauli S.M. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and the cardiovascular system: in physiology and in disease states. *Am J Biomed Sci Res*. 2022; 15 (2): 153–177. PMID: 35072089.
13. Ryabchenko A.Yu., Dolgov A.M., Denisov E.N., Kolosova N.I. [Application of mathematical modeling methods in the evaluation of severity of ischemic stroke in patients with arterial hypertension]. [article in Russian]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019; 119 (12. Vyp. 2): 13–18. DOI: 10.17116/jnevro201911912213. PMID: 32207713.
14. Adams H. P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
15. Кузовлев А.Н., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Рябова Е.В., Гончарова Д.Д., Переходов С.Н., Лихванцев В.В. Выбор метода статистического анализа. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; (3): 88–93. [Kuzovlev A.N., Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B., Ryabova E.V., Goncharova D.D., Perehodov S.N., Likhvantsev V.V. Choosing the right statistical test. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (3): 88–93. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202103188.
16. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*. 2018; 18 (3): 91–93. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.08.001. PMID: 30191186.
17. Shin S., Lee Y., Chang W.H., Sohn M.K., Lee J., Kim D.Y., Shin Y.-I., et al. Multicatered assessment of functional outcomes in survivors of first-time stroke. *JAMA Netw Open*. 2022; 5 (9): e2233094. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33094. PMID: 36149652.
18. Alaka S.A., Menon B.K., Brobbey A., Williamson T., Goyal M., Demchuk A.M., Hill M. D., et al. Functional outcome prediction in ischemic stroke: a comparison of machine learning algorithms and regression models. *Front Neurol*. 2020; 11: 889. DOI: 10.3389/fneur.2020.00889. PMID: 32982920.
19. Alauneh K.Z., Qawasmeh M.A., Raffee L.A., Al-Mistarehi A.H. Ischemic stroke demographics, clinical features and scales and their correlations: an exploratory study from Jordan. *Future Sci OA*. 2022; 8 (7): FSO809. DOI: 10.2144/fsoa-2022-0017. PMID: 36248068.
20. Chen W.-C., Hsiao M.-Y., Wang T.-G. Prognostic factors of functional outcome in post-acute stroke in the rehabilitation unit. *J Formos Med Assoc*. 2022; 121 (3): 670–678. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.07.009. PMID: 34303583.
21. Андрейченко С.А., Бычинин М.В., Клыпа Т.В. Оценка и выявление предикторов эффективности ранней реабилитации пациентов в многопрофильном отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 1: 33–40. [Andrichenko S.A., Bachinin M.V., Klypa T.V. Evaluation and identification of predictors of the effectiveness of early rehabilitation of patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im A.I. Saltanova*. 2020; 1: 33–40. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-33-40.
22. Koyama Y. Endothelin systems in the brain: involvement in pathological responses of damaged nerve tissues. *Biomol Concepts*. 2013; 4 (4): 335–347. DOI: 10.1515/bmc-2013-0004. PMID: 25436584.
23. Westphal L.P., Schweizer J., Fluri F., De Marchis G.M., Christ-Crain M., Luft A.R., Katan M. C-terminal-pro-endothelin-1 adds incremental prognostic value for risk stratification after ischemic stroke. *Front Neurol*. 2020; 11: 629151. DOI: 10.3389/fneur.2020.629151. PMID: 33584523.
24. Sapira V., Cojocar I.M., Lilio G., Grigorian M., Cojocar M. Study of endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med*. 2010; 48 (4): 329–332. PMID: 21528761.
25. Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза. *Медицинский*

- алфавит. 2019; 4 (35): 28–33. [Pizov A.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial dysfunction as early predictor of atherosclerosis. *Medical Alphabet/Meditsinskiy Alfavit*. 2019; 4 (35): 28–33. (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-35 (410)-28-33.
26. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы Эндокринологии*. 2020; 66 (1): 47–55. [Popyhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Kiriazi T.S., Ivanov A.N. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 2020; 66 (1): 47–55. (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl12212. PMID: 33351312.
 27. Nash K.M., Schiefer I.T., Shah Z.A. Development of a reactive oxygen species-sensitive nitric oxide synthase inhibitor for the treatment of ischemic stroke. *Free Radic Biol Med*. 2018; 115: 395–404. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.027. PMID: 29275014.
 28. Chen Z.-Q., Mou R.-T., Feng D.-X., Wang Z., Chen G. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res*. 2017; 7 (3): 194–203. DOI: 10.4103/2045-9912.215750. PMID: 29152213.
 29. Wieronska J.M., Cieslik P., Kalinowski L. Nitric oxide-dependent pathways as critical factors in the consequences and recovery after brain ischemic hypoxia. *Biomolecules*. 2021; 11 (8): 1097. DOI: 10.3390/biom11081097. PMID: 34439764.
 30. Patel S.D., Topiwala K., Oliver F.O., Saber H., Panza G., Mui G., Liebeskind D.S., et al. Outcomes among patients with Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a nationwide United States analysis. *Stroke*. 2021; 52 (12): 3970–3977. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034424. PMID: 34470494.
 31. Дремина Н., Шурыгин М., Шурыгина И. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; (10–2): 210–214. [Dremina N., Shurygin M., Shurygina I. Endothelins under normal and pathological conditions. *International Journal of Applied and Fundamental Research/Mezhdunarodny Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*. 2016; (10–2): 210–214. (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 26699325. EDN: WMGULD.
 32. Rapoport R.M., Merkus D. Endothelin-1 regulation of exercise-induced changes in flow: dynamic regulation of vascular tone. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 517. DOI: 10.3389/fphar.2017.00517. PMID: 29114220.
 33. Drawnel F.M., Archer C.R., Roderick H.L. The role of the paracrine/autocrine mediator endothelin-1 in regulation of cardiac contractility and growth. *Br J Pharmacol*. 2013; 168 (2): 296–317. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02195.x. PMID: 22946456.
 34. Ranjan A.K., Gulati A. Sovateltide mediated endothelin B receptors agonism and curbing neurological disorders. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (6): 3146. DOI: 10.3390/ijms23063146. PMID: 35328566.
 35. Garry P.S., Ezra M., Rowland M.J., Westbrook J., Pattinson K.T. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment--from bench to bedside. *Exp Neurol*. 2015; 263: 235–243. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.10.017. PMID: 25447937.
 36. Narne P., Pandey V., Phanithi P.B. Role of nitric oxide and hydrogen sulfide in ischemic stroke and the emergent epigenetic underpinnings. *Mol Neurobiol*. 2019; 56 (3): 1749–1769. DOI: 10.1007/s12035-018-1141-6. PMID: 29926377.

Поступила 10.07.2023

Принята 20.09.2023