

УДК 616.831-005-036.11-08-039.35-059:615  
DOI: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75817

ЧЕРНИЙ В.И.<sup>1</sup>, АНДРОНОВА И.А.<sup>2</sup>, ГОРОДНИК Г.А.<sup>2</sup>, ЧЕРНИЙ Т.В.<sup>1</sup>, НАЗАРЕНКО К.В.<sup>2</sup>, АНДРОНОВА М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Лиман, Украина

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЭГ-ПРЕДИКТОРОВ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ И НЕЙРОГЛИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

**Резюме. Цель исследования:** изучение влияния Энтропа на изменение нейрофизиологических ЭЭГ-предикторов глутаматной эксайтотоксичности, нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) различного генеза. **Материалы и методы.** Обследовано 123 пациента (76 мужчин и 47 женщин) в возрасте от 28 до 72 лет с тяжелой черепно-мозговой травмой — 67 больных, с мозговым инсультом — 56 пациентов, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении интенсивной терапии. Было обследовано 45 пациентов (28 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 36 до 72 лет с диагнозом «ишемический инсульт» и 11 больных (7 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 32 до 70 лет с диагнозом «геморрагический инсульт». Обследовано 67 пациентов (37 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 26 до 69 лет с тяжелой изолированной черепно-мозговой травмой. Все пациенты с тяжелой черепно-мозговой травмой и мозговым инсультом получали стандартную терапию согласно международным протоколам лечения и приказам МЗ Украины. Пациенты были распределены на три группы: 40 больных, которым проводили лечение по стандартному протоколу (группа сравнения), 83 пациента (1-я и 2-я подгруппы группы исследования) дополнительно к стандартному протоколу получали препарат Энтроп. Дифференцировка на 1-ю (32 больных) и 2-ю (51 больной) подгруппы проведена в 1-е сутки до введения Энтропа на основании исходной записи ЭЭГ и расчета 1-го интегрального коэффициента  $((\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2))$ , отражающего степень дезорганизации ЭЭГ-паттерна: 1-я подгруппа —  $kfcI > 3,5$ ; 2-я подгруппа —  $kfcI < 3,5$ . Энтроп вводили через зонд один раз в сутки в дозе 100 мг (первые сутки), 200 мг (вторые сутки), 300 мг (третьи сутки и последующие). ЭЭГ-исследования были проведены в 1-е сутки терапии (препарат вводили в дозе 100 мг), во 2-е сутки (препарат вводили в дозе 200 мг), на 3-и сутки, 5, 7 и 14-е сутки (препарат вводили в дозе 300 мг). **Дизайн исследования:** открытое проспективное исследование по типу «случай — контроль». Регистрацию ЭЭГ осуществляли с помощью нейрофизиологического комплекса DX-NT32 (г. Харьков). Изучали показатели абсолютной спектральной мощности (АСМ, мкВ/√Гц), относительной мощности (%). Для исследования различных медиаторных систем ЦНС изучали т.н. «узкие» диапазоны ЭЭГ (0–1 Гц, 4–5 Гц, 5–6 Гц, 11–12 Гц, 24–25 Гц), отражающие их активность. Проводили компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию головного мозга, транскраниальное доплерографическое исследование экстра- и интракраниальных сосудов. Изучали глубину коматозного состояния пациентов с помощью шкалы комы Глазго (ШКГ), Скандинавской шкалы инсультов ежедневно в течение всего периода наблюдения. **Результаты и обсуждение.** Уровень нарушения сознания по шкале комы Глазго у больных при поступлении в нейрохирургическое отделение интенсивной терапии варьировал от 6 до 9 баллов. Использование препарата Энтроп увеличивало шанс восстановления сознания до 14 баллов по ШКГ («умеренное оглу-

Адреса для переписки с авторами:

Черний В.И.

E-mail: vicerectorndnu@yandex.ru

Андропова И.А.

E-mail: irina.andronowa2011@yandex.ua

© Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А.,

Черний Т.В., Назаренко К.В., Андропова М.А., 2016

© «Медицина неотложных состояний», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

шение») уже к 7-м суткам терапии ( $OR$  — odds ratio —  $OR \pm 95\% ДИ = 5,5 (2,8-13,2)$ ), повышало шанс восстановления сознания до 15 баллов по ШКГ («ясное сознание») к 14-м суткам лечения ( $OR \pm 95\% ДИ = 133 (32,74-547,61)$ ) по сравнению с терапией по стандартному протоколу. **Выводы.** Высокий уровень ЭЭГ-дезорганизации (значения 1-го интегрального коэффициента выше 3,5) у пациентов с ОЦН после введения Энтропа предопределяет значительную активацию преимущественно серотонинергической системы мозга с гиперпродукцией серотонина, с ускорением процессов метаболизма в нейроглиальной популяции и с умеренными асимметричными ангиопротекторными эффектами при непосредственном воздействии серотонина на морфологически измененные сосуды мозга. Менее выраженная ЭЭГ-дезорганизация (уровень 1-го интегрального коэффициента ниже 3,5) у пациентов с ОЦН после применения Энтропа предопределяет значительную активацию преимущественно норадренергической системы мозга с активацией гипоталамо-гипофизарной системы, дизэнцефального уровня неспецифической регуляторной системы головного мозга и структур правого полушария с симметричной оптимизацией скорости артериального кровотока в каротидных и в вертебробазиллярном бассейне. ЭЭГ-предикторы снижения глутаматергической нейромедиаторной активности в ЦНС (процессы падения ЭЭГ-активности дельта- и активации ритмов альфа- и бета-диапазонов с высокой обратной корреляцией) были зафиксированы у более 50 % пациентов группы исследования в ответ на применение Энтропа в дозе более 200 мг, что наряду с ирритацией холинергической системы обеспечивает выход из коматозного состояния.

**Ключевые слова:** острая церебральная недостаточность, спектрально-когерентный анализ ЭЭГ, нейромедиаторные системы мозга, нейротропное фармакологическое воздействие, Энтроп.

Современные данные о патофизиологии ишемического и травматического повреждения мозга свидетельствуют о патогенетическом единстве механизмов клеточного повреждения при любой острой церебральной недостаточности (ОЦН), что обусловлено обязательно возникающей тканевой ишемией [1, 2].

Одной из универсальных составляющих патогенеза повреждения нервной ткани является трофическая дисрегуляция, приводящая к биохимической и функциональной дифференциации нейронов с иницированием каскада патобиохимических процессов [3]. Однотипно развивается реакция глиальных клеток на повреждающий фактор (травму, ишемию, кровоизлияние) с развитием дисбаланса цитокинов, локальной (на уровне ЦНС) воспалительной реакцией, ведущей к повреждению нейронов, гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нарушениям микроциркуляции [4]. Теория эксайтотоксичности достаточно полно объясняет механизмы гибели нейронов при повреждениях головного мозга различного генеза [5]. Гиперактивность системы NMDA-рецепторов, оксидативный стресс, так же как и продукция провоспалительных цитокинов глиальными клетками, являются основными патогенетическими направлениями формирования отека мозга и индуцирования процессов апоптоза нейронов [2, 4].

Особую актуальность приобретает нарушение нейромедиаторного баланса в головном мозге. Непосредственно после травмы обнаруживается усиление обменных процессов в нервной ткани, некоординированный выброс нейромедиаторов с истощением катехоламинергических нейромедиаторных систем и активацией серотонинергической и ГАМКергической систем [6]. Аналогичные процессы развиваются при ишемическом инсульте. Доказано изменение дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиттерных систем в остром периоде каротидного ишемического инсульта, влияющее на течение

и исход заболевания, восстановление нарушенных неврологических функций [7, 8].

Дисрегуляция регуляторных нейромедиаторных систем приводит к нарушениям регуляторных систем мозга как органа (эпифиз, ретикулярная формация, супрахиазмальные ядра и др.), что сопровождается нарушением энергетического метаболизма нервной ткани с развитием разобщения окислительного фосфорилирования, переходом на анаэробное дыхание и снижение соотношения АТФ/АДФ, истощением ресурсов нервной ткани. Нарушения при черепно-мозговой травме (ЧМТ) и мозговом инсульте (МИ) гематоэнцефалического барьера приводят к развитию нейроаутоиммунных реакций, к клеточной аутосенсбилизации и вторичной гибели нервных клеток [6, 9].

Одним из наиболее перспективных направлений метаболической защиты мозга от ишемии считается непосредственное воздействие на системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов мозга, на нейрональные рецепторы, создание условий для нормализации соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии [10]. Поэтому особую актуальность приобретает изучение нейромедиаторных изменений при репараторно-регенеративных процессах в головном мозге и возможностей их фармакологической коррекции.

Для решения этой задачи мы использовали уникальный ноотропный препарат — N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, выпускаемый АО «Олайнфарм» (Латвия) под торговым названием Энтроп®. С химической точки зрения Энтроп является аналогом пирacetama с включением в молекулу пирacetama ГАМК-производного препарата ноофен (гидрохлорид β-фенил-γ-аминомасляной кислоты). Именно это включение обуславливает существенные расхождения в спектрах фармакологического действия этих препаратов [11].

По спектру действия и широте терапевтических доз он не имеет аналогов в отечественной и зару-

бежной фармакологии, при этом эффекты препарата зависят от дозы и исходного состояния обследуемого, от исходного функционального состояния ЦНС — уровня биоэлектрической активности нейронных ансамблей — ЭЭГ [12, 13].

Энтроп, активируя когнитивные функции и интегративную работу мозга, повышает устойчивость организма к экстремальным воздействиям, физическую работоспособность, обладает антигипоксическим, анксиолитическим, психостимулирующим, противосудорожным, анальгетическим действием [14].

Механизмы реализации эффектов Энтропа определяются прежде всего стимуляцией метаболических, биоэнергетических и пластических процессов в головном мозге, в т.ч. усилением синтеза белка и фосфолипидов, повышением скорости оборота информационных молекул, полимодальным влиянием на широкий диапазон синаптических систем — холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, глутаматергическую и, главным образом, ГАМКергическую [15]. Наиболее изученные клеточные эффекты Энтропа — это повышение уровня АТФ, активация аденилатциклазы, уменьшение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, угнетение кортикального выброса пролина, усиление синтеза ядерной РНК в мозге, ускорение утилизации глюкозы и др. [16, 17].

К настоящему времени накоплен положительный опыт использования Энтропа у больных с различными заболеваниями ЦНС: ишемическим инсультом в остром периоде, раннем восстановительном периоде, позднем восстановительном периоде, при дисциркуляторной энцефалопатии и при наличии начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения, в остром периоде черепно-мозговой травмы и при последствиях перенесенной ЧМТ, при астениях различного генеза [18–24].

Сочетание ноотропного и антидепрессивного действия позволяет комплексно подходить к проблеме лечения пациентов с ЧМТ, а также является своего рода мерой профилактики затяжных хронических депрессий (без классических антидепрессантов) [22, 23].

Характерная особенность Энтропа, отличающая его от других ноотропов, — наличие противосудорожного действия, что позволяет широко применять его у пациентов с ЧМТ начиная с острого периода, не опасаясь развития посттравматической эпилепсии [23].

Эффекты Энтропа зависят от исходного функционального состояния ЦНС — уровня биоэлектрической активности нейронных ансамблей — ЭЭГ [25]. Поэтому представляется перспективным дальнейшее изучение эффективности препарата Энтроп у пациентов с острой церебральной недостаточностью, вызванной тяжелой черепно-мозговой травмой или мозговым инсультом.

**Цель исследования:** изучение влияния Энтропа на изменение нейрофизиологических ЭЭГ-предикторов глутаматной эксайтотоксичности, нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных

с острой церебральной недостаточностью различного генеза.

## Материал и методы исследования

Обследовано 123 пациента (76 мужчин и 47 женщин) в возрасте от 28 до 72 лет, с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) — 67 больных, с мозговым инсультом — 56 пациентов, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении интенсивной терапии ДОКТМО на базе кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. Горького МЗ Украины. Было обследовано 45 пациентов (28 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 36 до 72 лет с диагнозом «ишемический инсульт» (ИИ) и 11 больных в возрасте от 32 до 70 лет с диагнозом «геморрагический инсульт» (ГИ) — 7 мужчин и 4 женщины. В 1-е сутки с момента развития инсульта поступили 83,3 % больных (20,8 % в пределах терапевтического окна); на 2-е и 3-и сутки — 16,6 %. Обследовано 67 пациентов (37 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 26 до 69 лет с тяжелой изолированной черепно-мозговой травмой. Клинически различали следующие виды повреждения головного мозга: ушибы головного мозга тяжелой степени, внутричерепные гематомы.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 28 до 72 лет, пациенты с острой церебральной недостаточностью, обусловленной острым мозговым инсультом или черепно-мозговой травмой. Уровень нарушения сознания при поступлении в стационар не менее 4 баллов и не более 9 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ) у больных с ЧМТ. У больных с мозговым инсультом уровень нарушения сознания при поступлении в стационар не менее 7 баллов и не более 12 баллов по шкале комы Глазго, состояние по Скандинавской шкале инсультов (СШИ) от 4 до 12 баллов (суммарный балл), обязательное согласие родственников пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты с поражением мозга и уровнем нарушения сознания при поступлении по шкале комы Глазго 3 балла, наличием двустороннего фиксированного мидриаза, некорригируемым средним артериальным давлением при поступлении менее 90 мм рт.ст.,  $\text{SpO}_2$  при поступлении < 93 %, наличием сопутствующих некомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследования.

Все пациенты с тяжелой ЧМТ получали стандартную терапию согласно международному протоколу лечения тяжелой ЧМТ [18]: гемодинамическая поддержка (Triple H Therapy); респираторная поддержка; правило 4 катетеров; противосудорожная терапия; нормализация температуры тела; профилактика трофических расстройств; профилактика развития стрессовых язв в желудочно-кишечном тракте; профилактическая защита глаз; раннее парентеральное и энтеральное питание; стабилизация шейного отдела позвоночника; поддержание нор-



могликемии (инфузия инсулина); профилактика гнойно-септических осложнений; аналгоседация; дегидратационная терапия; антиоксидантная терапия. При мозговом инсульте пациенты получали стандартную терапию согласно приказам МЗ Украины от 17.08.2007 № 487 и от 03.08.2012 № 602 [18].

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование по типу «случай — контроль». Группы пациентов с ЧМТ и мозговым инсультом, их характеристика и дизайн проведенных исследований представлены в табл. 1.

Пациенты были распределены на три группы: 40 больных, которым проводили лечение по стандартному протоколу (группа сравнения (ГС)), 83 пациента (1-я и 2-я подгруппы (ПГ) группы исследования (ГИ)) дополнительно к стандартному протоколу получали препарат Энтроп. Дифференцировка на 1-ю (32 больных) и 2-ю (51 больной) подгруппы проведена в 1-е сутки до введения Энтропа на основании исходной записи ЭЭГ и расчета 1-го интегрального коэффициента  $((\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2))$ , отражающего степень дезорганизации ЭЭГ-паттерна: 1-я подгруппа —  $kfc1 > 3,5$ ; 2-я подгруппа —  $kfc1 < 3,5$ .

Энтроп вводили через зонд один раз в сутки в дозе 100 мг (первые сутки), 200 мг (вторые сутки), 300 мг (третьи сутки и последующие). ЭЭГ-исследования были проведены в 1-е сутки терапии (препарат вводили в дозе 100 мг), во 2-е сутки (препарат вводили в дозе 200 мг), на 3-и сутки, 5, 7 и 14-е сутки (препарат вводили в дозе 300 мг). Запись ЭЭГ проводилась за 30 минут до и через 45 минут после введения препарата Энтроп. Продолжительность лечения составляла 14 суток.

Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась с помощью нейрофизиологического комплекса DX-NT32 (г. Харьков). Изучали показатели абсолютной спектральной мощности (АСМ, мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$ ), относительной мощности (%) для  $\delta$ - (1–4 Гц),  $\theta$ - (5–7 Гц),  $\alpha$ S- (8–12 Гц),  $\alpha_1$ - (9–11 Гц),  $\beta_1$ - (13–20 Гц),  $\beta_2$ - (20–30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ [26].

Для исследования различных медиаторных систем ЦНС изучали т.н. узкие диапазоны, отражающие их активность [27, 28]. Целый ряд публикаций связывают активность определенных диапазонов ЭЭГ с функционированием различных медиаторных систем ЦНС. Медленные биоэлектрические процессы мозга с частотой ниже 1 Гц отражают активность нейроглиальной популяции, церебральный энергетический обмен, процессы мозгового метаболизма. Полоса частоты ЭЭГ 6–7,5 Гц связана с холинергической системой, диапазон 5–6 Гц — с серотонинергической системой, диапазон 4–5 Гц — с адренергической системой, 11–12 Гц — с активацией дофаминергической системы, 24–25 Гц (бета-2) — с серотонинергической системой [27–29].

По данным литературы, основными ЭЭГ-эффектами активации рецепторов глутамата являются усиление ритмов в диапазоне 0,5–3 Гц (то есть в диапазонах дельта-активности) и ослабление — в полосе частот 8–26 Гц (в диапазоне альфа- и бета-ритмов) [29].

Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [26]. Исследовали интегральный коэффициент  $kfc1 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$ , который отображает соотношение нормальных и патологических ритмов на фоновой ЭЭГ [26]. Реактивность мозга оценивалась по изменению АМС на основании классификации типов реакции ЦНС [18].

Оценивали клинические формы расстройств сознания, соматический и неврологический статус, глубину коматозного состояния пациентов с помощью шкалы комы Глазго, Скандинавской шкалы инсультов ежедневно в течение всего наблюдения [18]. Проводили компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию головного мозга, транскраниальное доплерографическое исследование экстра- и интракраниальных сосудов (аппарат DWL EZ-Dop V2.1 (Германия)).

Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики, с применением корреляционного анализа [30].

## Анализ полученных результатов и их обсуждение

У пациентов были выявлены ЭЭГ только IV и V типа по классификации Жирмунской — Лосева [26], различия по типам ЭЭГ в трех группах не являлись статистически значимыми ( $\text{Chi-square} = 0,34, 0,42, 0,33; p > 0,1$ ) (табл. 1).

При поступлении в нейрореанимационное отделение у всех пациентов уровни  $kfc1 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$  достоверно отличались от нормальных значений данных показателей [31], что характеризовало высокий уровень ЭЭГ-дезорганизации за счет активации медленноволновых патологических ритмов дельта- и тета-диапазонов при значительном угнетении альфа-активности (табл. 1).

Уровень нарушения сознания по шкале комы Глазго больных при поступлении в нейрохирургическое отделение интенсивной терапии варьировал от 6 до 9 баллов (табл. 2).

Из 40 пациентов группы сравнения до 14-х суток дожили 30 больных (табл. 2), 10 (25 % (13,0–39,4)) человек умерли в первые 5 суток пребывания в нейрохирургическом отделении интенсивной терапии. Из 83 пациентов группы исследования до 14-х суток дожил 71 человек. 5 больных 1-й подгруппы (15,6 % (5,3–30,0)) и 7 больных 2-й подгруппы (13,7 % (6,2–32,5)) умерли в первые 3 суток терапии. Относительный риск (RR)  $\pm 95\%$  ДИ = 1,729 (0,817–3,659), стандартная ошибка относительного риска S = 0,382. Летальность в группе сравнения была в 1,6 и 1,8 раза выше, чем в подгруппах исследования соответственно.

При вычислении показателя отношения шансов (OR — *odds ratio*) [30] выявлено, что шанс восстановления сознания до 14 баллов по ШКГ («умеренное оглушение») уже к 7-м суткам терапии у пациентов в группах исследования и сравнения имеет значимые различия (OR  $\pm 95\%$  ДИ = 5,5 (2,8–13,2) при стандартной ошибке отношения шансов S = 0,649).

Этот шанс выше в группе исследования, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения Энтроп. К 14-м суткам терапии выявлено, что у пациентов в группах исследования, в которых применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения Энтроп, выше шанс восстановления сознания до 15 баллов по ШКГ («ясное сознание») ( $OR \pm 95\% ДИ = 133 (32,74-547,61)$  при стандартной ошибке отношения шансов  $S = 0,719$ ).

Было выявлено, что в ЭЭГ пациентов 1-й подгруппы исходные (при поступлении в отделение) показатели АСМ в диапазоне 0–1 Гц, характеризующие уровень нейроглиальной активности, во всех исследуемых отделах коры больших полушарий были гораздо ниже (W-критерий Вилкоксона (W-W),  $p \leq 0,05$ ), чем во 2-й подгруппе (табл. 3, 4). Исходные значения АСМ в диапазоне 4–5 Гц, характеризующие уровень активности адренергической системы, и в диапазоне 6–8 Гц, характеризующие уровень активности холинергической системы, в обеих гемисферах были ниже (W-W,  $p \leq 0,05$ ), чем во 2-й подгруппе (табл. 3, 4). Исходные значения АСМ в

диапазоне 24–25 Гц, характеризующие уровень активности серотонинергической системы, в левой височно-центральной области были ниже (W-W,  $p \leq 0,05$ ), чем во 2-й, а в правой окципитальной области превышали (W-W,  $p \leq 0,05$ ) уровни 2-й подгруппы (табл. 3, 4).

Экспериментально доказано, что N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон (Энтроп) стимулирует окислительно-восстановительные процессы, увеличивает утилизацию глюкозы, энергетический потенциал за счет ускорения оборота АТФ, повышает активность аденилатциклазы и глутаматдекарбоксилазы, усиливает синтез ядерной РНК. В дозах 100–300 мг/кг он увеличивает содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА) и серотонина (5-ОТ), практически не влияет на содержание ГАМК [6, 7], что подтверждается результатами нашего исследования.

В ответ на применение Энтропа в 1-й подгруппе выявлено значимое увеличение (Т-критерий Вилкоксона (Т-W), ранговый однофакторный анализ Крускала — Уоллиса (К-У) ( $p \leq 0,05$ )) значений

**Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов с ОЦН различного генеза**

Характеристики пациентов	Группа сравнения	Группа исследования		$\chi^2$
		1-я подгруппа	2-я подгруппа	
Количество человек в группе, n; Me ( $\pm$ ДИ (95%))	40; 32,5 (24,5–41,1)	32; 26 (18,6–34,2)	51; 41,5 (32,9–50,3)	$p = 0,036$
Тяжелая ЧМТ, n; Me ( $\pm$ ДИ (95%))	24; 35,8 (24,7–47,8)	20; 29,9 (19,4–41,5)	23; 34,3 (23–46,3)	$p = 0,748$
Мозговой инсульт, n; Me ( $\pm$ ДИ (95%))	16; 28,6 (17,4–41,3)	12; 21,4 (11,6–33,3)	28; 50 (36,8–63,2)	$p < 0,004$
Мужчины, n; Me ( $\pm$ ДИ (95%))	30; 39,5 (28,7–50,8)	22; 28,9 (19,2–39,8)	24; 31,6 (21,5–42,6)	$p = 0,358$
Женщины, n; Me ( $\pm$ ДИ (95%))	10; 21,3 (10,7–34,4)	10; 21,3 (10,7–34,4)	27; 57,4 (42,8–71,4)	$p = 0,001$
ЭЭГ-паттерны при поступлении, Me ( $\pm$ ДИ (95%)) <sup>#</sup>	16 (14–19)	16 (14–20)	16 (12–19)	$p = 0,121$
Интегральный анализ ЭЭГ — $kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$ при поступлении, Me ( $\pm$ ДИ 95%) <sup>ик</sup>	4,84 (3,38 — 5,41) <sup>1</sup>	4,36 (3,55– 5,04) <sup>2</sup>	3,23 (3,11–3,5) <sup>1Гс</sup>	$p = 0,001$
Возраст, Me ( $\pm$ ДИ (95%))	40 (32–66)	48 (30–56)	42 (28–67)	$p = 0,261$

**Примечания:** Гс — статистически значимое различие с показателями группы сравнения,  $p < 0,05$  по W-критерию Вилкоксона; <sup>1</sup> — статистически значимое различие с показателями 1-й группы,  $p < 0,05$  по W-критерию Вилкоксона; <sup>2</sup> — статистически значимое различие с показателями 2-й группы,  $p < 0,05$  по W-критерию Вилкоксона; <sup>#</sup> — группа ЭЭГ по классификации Жирмунской — Лосева при поступлении; <sup>ик</sup> — значения 1-го интегрального коэффициента при поступлении.

**Таблица 2. Уровень неврологического дефицита по шкале комы Глазго у исследуемых пациентов с ОЦН различного генеза в динамике лечения, исход лечения**

Характеристики пациентов	Группа сравнения	Группа исследования	
		1-я подгруппа	2-я подгруппа
Количество человек в группе	40	32	51
При поступлении, Me (ДИ (95%)) <sup>*</sup>	7,5 (6–9)	7,5 (6–9)	7 (6–8)
На 7-е сутки, Me (ДИ (95%)) <sup>*</sup>	12 (11–13) <sup>1</sup>	12 (11–14) <sup>2</sup>	13 (12–14) <sup>1Гс</sup>
На 14-е сутки, Me (ДИ (95%)) <sup>*</sup>	12 (11–15) <sup>1,2</sup>	13 (12–15) <sup>2Гс</sup>	15 (14–15) <sup>1Гс</sup>
Летальность, n; Me ( $\pm$ ДИ (95%))	10; 25 (13,0–39,4)	5; 15,6 (5,3–30,0)	7; 13,7 (6,2–32,5)

**Примечания:** Гс — статистически значимое различие с показателями группы сравнения,  $p < 0,05$  по W-критерию Вилкоксона; <sup>1</sup> — статистически значимое различие с показателями 1-й подгруппы группы исследования,  $p < 0,05$  по W-критерию Вилкоксона; <sup>2</sup> — статистически значимое различие с показателями 2-й подгруппы группы исследования,  $p < 0,05$  по W-критерию Вилкоксона; <sup>\*</sup> — балльная оценка по шкале комы Глазго.

АСМ во всех исследуемых диапазонах (табл. 3), максимально выраженное в диапазоне 0–1 Гц. Выявлены прямые высокие корреляционные связи (ПВКС) данных изменений с динамикой АСМ в диапазоне 24–25 Гц (высокочастотного бета-2-ритма) (табл. 3). То есть под влиянием Энтропа активация деятельности нейроглиальной популяции с ускорением процессов метаболизма связана с ростом активности преимущественно серотонинергической системы [14].

В ответ на применение Энтропа во 2-й подгруппе было выявлено значимое увеличение (Т-W, К-У ( $p \leq 0,05$ )) показателей АСМ в диапазоне 0–1 Гц, однако они менее выражены, чем в 1-й подгруппе. Был зафиксирован рост (Т-W, К-У ( $p \leq 0,05$ )) значений АСМ в диапазоне 4–5 Гц симметрично в области проекции ствола (в окципитальных отведениях), в диапазоне 6–8 Гц в проекции среднего мозга — диэнцефального уровня неспецифической регуляции головного мозга (в центральных отведениях). Выявлены ВПКС изменений в диапазоне 0–1 Гц с динамикой АСМ в диапазоне 4–5 Гц на

уровне значимости  $p = 0,017$  — коррелируют активации норадренергической системы [14] головного мозга (табл. 3). То есть под влиянием Энтропа у пациентов 2-й группы происходит менее выраженная активация деятельности нейроглиальной популяции с ускорением процессов метаболизма, которая обусловлена ростом активности преимущественно норадренергической системы.

При проведении анализа показателей АСМ всех ЭЭГ-диапазонов (от 0,5 до 30 Гц) с шагом в 1 Гц были выявлены их разнонаправленные изменения у пациентов 1-й и 2-й ПГ группы исследования. В ответ на первое применение Энтропа (в дозе 100 мг) преимущественными были тенденции к синхронным снижениям АСМ в диапазонах  $\delta$ -,  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов. А в ответ на применение препарата Энтроп в дозе 200 и 300 мг у 21 больного 1-й ПГ (65,6 % пациентов 1-й ПГ) и 26 пациентов 2-й ПГ (51,0 % пациентов 2-й ПГ) группы исследования были выявлены следующие закономерности изменений (табл. 5): а) значимое снижение АСМ в диапазоне 1–4 Гц (в диапазоне дельта-ритма), максимально в

**Таблица 3. Изменение (%) абсолютной спектральной мощности (мкВ/√Гц) ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейромедиаторную активность (до и после первого введения Энтропа) в первой подгруппе исследования**

Диапазон	0–1 Гц (НГ)		4–5 Гц (Адр)		6–8 Гц (Х)		24–25 Гц (Сер)	
	Фон	Изменения после первого применения	Фон	Изменения после первого применения	Фон	Изменения после первого применения	Фон	Изменения после первого применения
	мкВ/√Гц	%	мкВ/√Гц	%	мкВ/√Гц	%	мкВ/√Гц	%
Fr1	0,78 (0,49–1,06) <sup>#</sup>	215 (57,1–373,3) <sup>кСер</sup>	3,6 (2,24–4,7) <sup>#</sup>	51,9 (3,8–100)	2,9 (2,2–3,6)	36,2 (–2,6–75)	2,4 (2,3–2,4)	23,1 (7,7–38,5) <sup>кНГ</sup>
Fr2	1,13 (0,85–1,4) <sup>#</sup>	183,3 (116,7–250) <sup>кСер</sup>	5,3 (2,9–7,6) <sup>#</sup>	29,9 (–46,3–106,3)	3,7 (2,3–5,05)	57,2 (–29,6–144)	2,5 (2,2–2,8)	30,8 (20–41,2) <sup>кНГ</sup>
T3	0,9 (0,42–1,34) <sup>#</sup>	159,6 (66,7–252,6) <sup>кСер</sup>	4,8 (2,9–6,5)	10,8 (2,9–18,8)	4,4 (2,9–5,9)	25,1 (–11,1–61,3)	1,8 (1,3–2,2) <sup>#</sup>	100,6 (58,3–142,9) <sup>кНГ</sup>
T4	0,7 (0,64–0,78) <sup>#</sup>	329,3 (36,4–622,2) <sup>кСер</sup>	3,6 (3,5–3,7) <sup>#</sup>	79,7 (70–89,5) <sup>кСер</sup>	3,3 (2,9–3,6) <sup>#</sup>	62,4 (43,6–81,3)	2,1 (1,1–2,9)	95,8 (25–156,7) <sup>кНГ кАдр</sup>
C3	0,5 (0,28–0,6) <sup>#</sup>	518,1 (11,1–1025) <sup>кСер</sup>	3,6 (2,6–4,7)	40,4 (–12–92,9)	3,4 (2,2–4,6) <sup>#</sup>	34,2 (14,3–54,2)	1,9 (1,3–2,4) <sup>#</sup>	79,7 (30,8–128,6) <sup>кНГ</sup>
C4	0,63 (0,5–0,8) <sup>#</sup>	250 (189–600) <sup>кСер</sup>	4,4 (4,1–4,7) <sup>#</sup>	9,8 (8–72,7) <sup>кСер</sup>	3,4 (3,3–3,6) <sup>#</sup>	40,0 (7,9–43)	2,2 (1,9–2,5)	7,2 (7–60) <sup>кНГ кАдр</sup>
O1	0,85 (0,64–1,1) <sup>#</sup>	33,3 (1,0–777,8) <sup>кСер</sup>	3,4 (3,3–3,4) <sup>#</sup>	55,6 (18–67) <sup>кСер</sup>	3,7 (3,4–4,0) <sup>#</sup>	42,9 (8,3–83,7)	2,4 (2–2,8)	66,7 (17,2–72,7) <sup>кНГ кАдр</sup>
O2	1,7 (0,35–2,9) <sup>#</sup>	160 (80,9–165,2) <sup>кСер</sup>	5,6 (2,4–8,8) <sup>#</sup>	72,3 (–44,7–92,3)	4,8 (2,3–7,4) <sup>#</sup>	80 (–44,3–86)	3,0 (2,9–3,0) <sup>#</sup>	0,2 (0–6,25) <sup>кНГ</sup>
Summ (L)	0,7 (0,65–0,83) <sup>#</sup>	243 (29,7–457,4) <sup>кСер</sup>	3,8 (3,3–4,3) <sup>#</sup>	30,0 (29–31) <sup>кСер</sup>	3,6 (3,4–3,8) <sup>#</sup>	29,7 (4,9–54,4)	2,1 (1,8–2,5)	61,4 (49,1–73,7) <sup>кНГ кАдр</sup>
Summ (R)	1,0 (0,7–1,4) <sup>#</sup>	150 (66,7–233,3) <sup>кСер</sup>	4,7 (3,5–6,0) <sup>#</sup>	27,7 (–5,4–60,8)	3,8 (2,7–4,9) <sup>#</sup>	34,1 (–14,8–82,9)	2,5 (2,2–2,7)	29,9 (17,2–42,6) <sup>кНГ</sup>

**Примечания:** \* — значимые различия показателей в правой и левой гемисферах — сравнение центральных тенденций двух связанных выборок — Т-критерий Вилкоксона (Т-W), ранговый однофакторный анализ Крускала — Уоллиса ( $p \leq 0,05$ ); # — значимые различия показателей в первой и второй подгруппах исследования — сравнение центральных тенденций двух несвязанных выборок (W-критерий Вилкоксона (W-W)  $p \leq 0,05$ ); \* — высокие прямые корреляционные связи для двух выборок (коэффициент корреляции Кендалла, показатель ранговой корреляции Спирмена, линейная корреляционная связь регрессионной модели); <sup>НГ</sup> — нейроглиальная активность; <sup>Адр</sup> — адренергическая активность; <sup>Х</sup> — холинергическая активность; <sup>Сер</sup> — серотонинергическая активность.

проекциях центральных, окципитальных и лобных отделов с акцентом влево; б) значимый рост АСМ в диапазоне 8–10 Гц (преимущественно в диапазоне альфа-ритма), максимально в проекциях центральных и окципитальных отделов с акцентом влево; в) тенденции к росту АСМ в диапазоне 13–15 Гц (преимущественно в диапазоне бета-1-ритма), максимально в проекциях лобных и окципитальных отделов; г) значимый рост АСМ в диапазоне 20–24 Гц (в диапазоне бета-2-ритма), максимально в проекциях левого лобно-височного отдела коры. У этих пациентов выявлены высокие обратные корреляцион-

ные связи между изменениями АСМ в  $\delta$ - и  $\alpha$ -,  $\delta$ - и  $\beta_1$ -,  $\delta$ - и  $\beta_2$ -диапазонах, когда падение дельта-активности сопровождалось активацией в диапазонах альфа- и бета-ритмов ЭЭГ. Подобные изменения являются ЭЭГ-коррелятом снижения уровня глутаматергической нейромедиаторной активности [29].

При поступлении в отделение у пациентов с ОЦН обеих групп было выявлено (табл. 6): билатеральное снижение систолической скорости кровотока ( $V_{ps}$ ) в артериях каротидного бассейна — среднемозговой артерии (СМА) и переднемозговой артерии (ПМА); замедление артериального кровотока в вертебро-

**Таблица 4. Изменение (%) абсолютной спектральной мощности (мкВ/√Гц) ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейромедиаторную активность (до и после первого введения Энтропа) во второй подгруппе исследования**

Диапазон	0–1 Гц (НГ)		4–5 Гц (Адр)		6–8 Гц (Х)		24–25 Гц (Сер)	
	Фон	Изменения после первого применения	Фон	Изменения после первого применения	Фон	Изменения после первого применения	Фон	Изменения после первого применения
Fr1	2,9 (2,8–6,4) <sup>#</sup>	17,1 (–44,6–56,6) <sup>кАдр кХ кСер</sup>	6,4 (5,2–26,4) <sup>#</sup>	–11,3 (–62,2–14,3) <sup>кНГ кХ кСер</sup>	5,9 (4,9–17,5)	–18,9 (–37,9–22,5) <sup>кНГ кАдр кСер</sup>	2,0 (1,4–3,2)	17,8 (–46,7–227,3) <sup>кНГ кАдр кХ</sup>
Fr2	4,2 (2,8–8,5) <sup>#</sup>	50 (21,7–60) <sup>кАдр кСер</sup>	9,7 (6,2–31,4) <sup>#</sup>	18,2 (4,8–40,5) <sup>кНГ кСер</sup>	6,3 (6,1–17,9)	38,8 (1,5–50,5)	2,0 (1,7–3,2)	5,9 (–35,7–290,9) <sup>кНГ кАдр</sup>
T3	7,2 (2,1–12,4)	–27,4 (–37,8–62,0) <sup>кАдр кСер</sup>	13,4 (3,7–23)	4,9 (–18,8–60) <sup>кНГ кСер</sup>	9,9 (4,6–15,2)	6,2 (2,2–40,8)	2,4 (2,2–2,6) <sup>#</sup>	21,6 (–21,4–266,7) <sup>кНГ кАдр</sup>
T4	3,6 (2,5–6,4) <sup>#</sup>	61,1 (–21,5–102,2) <sup>кАдр кСер</sup>	8,2 (6,5–17,0) <sup>#</sup>	34,3 (7,3–107,7) <sup>кНГ кСер</sup>	7,0 (5,1–12,5) <sup>#</sup>	65,5 (36,4–100)	1,5 (1,3–3,2)	5,9 (–58,8–575) <sup>кНГ кАдр</sup>
C3	3,0 (1,9–10,3) <sup>#</sup>	2,3 (–17,2–25,9) <sup>кАдр кСер</sup>	7,4 (3,7–22,6)	11,6 (–4,8–15) <sup>кНГ кСер</sup>	8,9 (4,5–15,8) <sup>#</sup>	35,5 (20,8–75,9)	2,8 (2,2–2,8) <sup>#</sup>	13,3 (–20–173,3) <sup>кНГ кАдр</sup>
C4	4,2 (1,8–5,3) <sup>#</sup>	96,7 (7,1–111,5)	10,1 (4,6–19,5) <sup>#</sup>	21,2 (9,2–22,7) <sup>кХ кСер</sup>	8,7 (5,1–12,2) <sup>#</sup>	55,4 (27,3–69,1) <sup>кАдр кСер</sup>	1,9 (1,1–3,4)	5,5 (–62,5–300) <sup>кАдр кХ</sup>
O1	6,9 (2,5–8,0) <sup>#</sup>	22,7 (–20–57,5) <sup>кАдр кХ кСер</sup>	6,5 (5,0–16,5) <sup>#</sup>	44,4 (–25,5–137,5) <sup>кНГ кХ кСер</sup>	10,9 (4,9–12,0) <sup>#</sup>	18,8 (–2,0–217,8) <sup>кНГ кАдр кСер</sup>	3,0 (1,5–3,4)	0 (–11,1–500) <sup>кНГ кАдр кХ</sup>
O2	4,0 (3,8–5,5) <sup>#</sup>	22,8 (–49,5–32,1) <sup>кАдр кСер</sup>	12,3 (7,3–12,7) <sup>#</sup>	70 (0–113,6) <sup>кНГ кСер</sup>	9,2 (8,5–10,2) <sup>#</sup>	46,7 (3,7–145,9)	1,3 (0,94–2,6) <sup>#</sup>	35,7 (–56,3–520) <sup>кНГ кАдр</sup>
Summ (L)	3,5 (2,5–9,2) <sup>#</sup>	8,2 (–28,5–27,8) <sup>кАдр кХ кСер</sup>	6,3 (4,4–22,1) <sup>#</sup>	26,4 (–36,0–32,6) <sup>кНГ кХ кСер</sup>	6,2 (6,0–15,1) <sup>#</sup>	6,7 (–3,7–60,7) <sup>кНГ кАдр кСер</sup>	2,2 (2,1–2,9)	3,1 (–24,2–267,4) <sup>кНГ кАдр кХ</sup>
Summ (R)	4,2 (2,8–6,2) <sup>#</sup>	52,8 (–14,9–57,8) <sup>кАдр кХ кСер</sup>	10,2 (6,2–20,0) <sup>#</sup>	34,6 (13,6–47,3) <sup>кНГ кХ кСер</sup>	7,6 (6,7–12,9) <sup>#</sup>	47,9 (19,7–80,5) <sup>кНГ кАдр кСер</sup>	1,8 (1,4–3,0)	3,0 (–53,9–394,1) <sup>кНГ кАдр кХ</sup>

**Примечания:** \* — значимые различия показателей в правой и левой гемисферах — сравнение центральных тенденций двух связанных выборок — T-критерий Вилкоксона (T-W), ранговый однофакторный анализ Крускала — Уоллиса ( $p \leq 0,05$ ); # — значимые различия показателей в первой и второй подгруппах исследования — сравнение центральных тенденций двух несвязанных выборок (W-критерий Вилкоксона (W-W),  $p \leq 0,05$ ); к — высокие прямые корреляционные связи для двух выборок (коэффициент корреляции Кендалла, показатель ранговой корреляции Спирмена, линейная корреляционная связь регрессионной модели); НГ — нейроглиальная активность; Адр — адренергическая активность; Х — холинергическая активность; Сер — серотонинергическая активность.



базиллярном бассейне — по позвоночным артериям (ПА).

У пациентов 1-й группы после первого введения Энтропа наиболее выраженное ускорение ( $p < 0,05$ ) артериального кровотока было выявлено в правосторонних сосудах бассейна внутренней сонной артерии с увеличением асимметрии кровенаполнения. Такие изменения показателей артериального кровотока, на наш взгляд, были обусловлены способностью Энтропа повышать уровень серотонина, который обладает ангиоспастическими эффектами, реализуемыми опосредованно через гипоталамус и при непосредственном его воздействии на морфологически измененные сосуды мозга [17, 18] (табл. 6).

У пациентов 2-й группы после первого введения Энтропа (табл. 6) было зафиксировано увеличение ( $p < 0,05$ ) показателей артериального кровотока билатерально по СМА, ПМА и ПА. Подобные изменения показателей артериального мозгового кровотока, на наш взгляд, были обусловлены способностью Энтропа оптимизировать регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга [19] при острой

ОЦН (табл. 6), в том числе и опосредованно, через норадренергическую медиаторную систему головного мозга.

По данным А. Dahlstrom и К. Fuxe, клетки серотонинергической системы сгруппированы в стволе мозга в 9 ядрах, большинство из них совпадают с медиально расположенным ядром шва. Эти ядра относятся к филогенетически древним, вероятно, очень важным для выживания структурам. Отростки этих клеток широко разветвлены и проецируются на большие области коры переднего мозга, его желудочковую поверхность, мозжечок, спинной мозг и образования лимбической системы. Помимо коры и ствола головного мозга нейроны серотонинергической системы концентрируются в некоторых подкорковых образованиях: хвостом ядра, скорлупе чечевичного ядра, переднем и медиальном ядрах зрительного бугра, промежуточном мозге, обонятельном мозге и в ряде структур, связанных с ретикулярной активирующей системой (кора больших полушарий, миндалина и гипоталамус). Поэтому участие серотонина в деятельности ЦНС прежде всего обусловлено тем, что оно сопровождается из-

**Таблица 5. Изменения показателей АСМ в диапазоне дельта- (1–4 Гц), альфа- (8–10 Гц), бета-1- (13–15 Гц) и бета-2- (20–24 Гц) ритмов в ответ на применение препарата Энтроп в дозе 200 и 300 мг**

Диапазон	1–4 Гц ( $\delta$ )		8–10 Гц ( $\alpha$ )		13–15 Гц ( $\beta_1$ )		20–24 Гц ( $\beta_2$ )	
	Фон мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$	Изменения %	Фон мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$	Изменения %	Фон мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$	Изменения %	Фон мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$	Изменения %
Fr1	5,87 (3,49–7,57)	–44,4 (–58,3– (–12,5)) $\downarrow\kappa\alpha\beta_1$	3,7 (2,8–6,3)	4,2 (0–23,3) $\downarrow\kappa\delta \uparrow\kappa\beta_2$	2,9 (1,9– 3,4)	14,3 (–2,6–17,7) $\downarrow\kappa\delta$	2,06 (1,1– 2,06)	23,1 (–12,7–25) $\uparrow\kappa\alpha$
Fr2	4,24 (3,5–6,4)	–10,1 (–29,6– (–6,5)) $\downarrow\kappa\alpha\beta_2$	3,7 (3,0–4,3)	16,9 (8,2–50) $\downarrow\kappa\delta$ $\uparrow\kappa\beta_2$	2,97 (1,9–3,4)	15,3 (–9,6–24)	1,5 (0,94– 2,4)	15,3 (7–40) $\downarrow\kappa\delta$ $\uparrow\kappa\alpha$
T3	4,3 (2,6–6,8)	–27,7 (–67,7– (–13,5))	3,7 (3,4–4,3)	0,8 (0–15)	2,4 (1,9– 2,6)	5,1 (0–20)	0,9 (0,9–1,5)	37,5 (20–66,7) <sup>к</sup>
T4	3,82 (3,25– 7,14)	–36,1 (–64,5– (–9,6)) $\downarrow\kappa\beta_1$	3,0 (2,8–4,7)	12 (6–47,6)	2,0 (1,9– 3,1)	22,2 (9,6–28,6) $\downarrow\kappa\delta$	1,3 (0,94– 1,7)	0,8 (–2,5– 50)
C3	2,9 (1,9–4,1)	–53,5 (–65– (–12,4)) $\downarrow\kappa\alpha$	2,8 (2,4–3,9)	40,4 (–12– 92,9) $\downarrow\kappa\delta$	1,9 (1,5– 3,2)	14,3 (–9–25)	0,94 (0,74– 1,5)	0 (–13–20– 128,6) <sup>к</sup>
C4	3,0 (2,1–6,8)	–41,3 (–57,3– (–6,8))	2,8 (2,0–4,1)	9,8 (8–72,7)	2,1 (1,7– 3,4)	6,3 (0,9– 14,3)	1,3 (0,74– 1,7)	0 (–7–25)
O1	4,5 (4,2–4,8)	–41,3 (–44,4–(–1)) $\downarrow\kappa\alpha\beta_1\beta_2$	3,37 (2,8–4,9)	18,8 (13,3– 52,2) $\downarrow\kappa\delta$	2,4 (2,1– 3,0) <sup>#</sup>	11,1 (0–18,8) $\downarrow\kappa\delta$ $\uparrow\kappa\beta_2$	1,1 (0,94– 1,5)	11 (7,2–25) $\downarrow\kappa\delta$ $\uparrow\kappa\beta_1$
O2	5,2 (4,45– 5,59)	–19,3 (–47,7–0) $\downarrow\kappa\alpha\beta_1$	4,86 (3,6–5,6)	16,3 (–1,7– 37) $\downarrow\kappa\delta$	3,0 (2,4– 3,7)	10,5 (4,3–1,86)	1,1 (0,9–1,3)	16 (0–25)

**Примечания:**  $\uparrow\kappa$  — высокие прямые корреляционные связи для двух выборок (коэффициент корреляции Кендалла, показатель ранговой корреляции Спирмена, линейная корреляционная связь регрессионной модели),  $\downarrow\kappa$  — высокие обратные корреляционные связи для двух выборок (коэффициент корреляции Кендалла, показатель ранговой корреляции Спирмена, линейная корреляционная связь регрессионной модели).



менениями метаболизма в сторону снижения потребления мозгом глюкозы, поглощения кислорода, лактатов и неорганических фосфатов, а также нарушением соотношения натрия и калия [17, 20]. Установлено, что в нижележащих мозговых структурах (парасимпатический отдел ствола головного мозга и лимбической зоны коры, бульбарный отдел ретикулярной формации) клетки серотонинергической системы оказывают активирующее (возбуждающее) действие. Но в более филогенетически молодых структурах (зрительный бугор, мозолистое тело и синапсы коры больших полушарий головного мозга) они участвуют в процессах торможения. Кроме того, имеются свидетельства влияния серотонинергической системы мозга на возбудимость вазомоторных и терморегулирующих центров [17, 20]. Именно поэтому активация серотонинергической системы в условиях ОЦН с обязательными гипоксией и энергодефицитом нейронов как в зоне пенумбры, так и в более отдаленных зонах мозговых тканей является компенсаторной реакцией «скорой помощи» организма. Но чрезмерная активация серотонинергической системы может привести к гиперактивации стволовых структур с нарушениями функции вазомоторных центров и спазмом интракраниальных сосудов. Поэтому при ОЦН, вызванной поражением ЦНС на стволовом уровне, уровне среднего мозга, что электроэнцефалографически проявляется более высоким уровнем дезорганизации ЭЭГ-паттерна, применение Энтропа следует начинать с минимальной суточной дозы — 100 мг — и повышать дозировку только под обязательным нейрофизиологическим контролем.

Источником норадренергических путей в мозге, на которые также оказывает активирующее влияние Энтроп, являются группы клеток, расположенных в мозговом стволе и ретикулярной формации. Они включают клетки голубого пятна (*locus ceruleus*), вентромедиальной части покрышки и др. Области, на которые распространяются восходящие проекции этих клеток, захватывают ствол мозга, гипоталамус, таламус и разные отделы коры, а нисходящие достигают спинного мозга [17,

20]. Восходящие норадренергические проекции являются компонентом восходящих активирующих систем и наряду с холинергическими структурами принимают участие в процессах активации коры. Ацетилхолин (ACh) отвечает за общую активацию нейронов коры мозга, инициируемую ретикулярной активирующей системой ствола мозга [21], что важно для поддержки устойчивой тонизирующей активности и выхода из коматозного состояния. Но для адекватной умственной активности необходима целенаправленная избирательная активность, дифференциация (различение) значимой и бессмысленной информации — «сигнал — шум», которая реализуется уже с помощью норадренергической системы в виде частичного ингибирования зон коры [22]. Именно на эти процессы направлены эффекты Энтропа, применяемого у пациентов 2-й группы, с менее выраженными морфоструктурными стволовыми и диэнцефальными нарушениями ЦНС. Благодаря тому, что норадренергические нейроны входят в состав гипоталамо-гипофизарной системы, активация ее с помощью Энтропа приводит к менее резкой и более симметричной активации интракраниального кровотока. Поэтому при ОЦН с менее выраженными морфоструктурными стволовыми и диэнцефальными поражениями, что электроэнцефалографически проявляется более низким уровнем дезорганизации ЭЭГ-паттерна, применение Энтропа следует начинать с более высокой суточной дозы — 300 мг.

## Выводы

1. Высокий уровень ЭЭГ-дезорганизации (значения 1-го интегрального коэффициента выше 3,5) у пациентов с ОЦН после введения Энтропа предопределяет значительную активацию преимущественно серотонинергической системы мозга с гиперпродукцией серотонина, с ускорением процессов метаболизма в нейроглиальной популяции и с умеренными асимметричными ангиоспастическими эффектами при непосредственном воздействии серотонина на морфологически измененные сосуды мозга.

**Таблица 6. Уровни показателей УЗ транскраниального исследования сосудов у пациентов 1-й и 2-й подгруппы группы исследования**

Пациенты	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	При поступлении	Изменения после первого применения	При поступлении	Изменения после первого применения
	мм/с	%	мм/с	%
Vps CMA (D)	49,1 (25,5–52,4)	160,1 (40,8–183,6)	40,1 (30,1–48,2)	57,3 (48,7–99,1)
Vps CMA (S)	46,6 (58,1–93,4)	86,2 (5,5–90,8)	55,6 (50,1–84,4)	56,7 (52–86,3)
Vps ПМА (D)	58 (38–84,5)	75 (57–108,8)	57 (28–88,2)	100 (70–108,2)
Vps ПМА (S)	50,2 (32,5–72,8)	45 (17,0–51,2) <sup>2</sup>	48,9 (28,5–74,5)	100 (75–117,2) <sup>1</sup>
Vps ПА (D)	47,5 (34,6–54,7)	95,4 (88,6–140,3) <sup>2</sup>	42,8 (33,1–49,6)	72,5 (58–81,6) <sup>1</sup>
Vps ПА (S)	39 (25–62,4)	49,2 (37,1–55,8) <sup>2</sup>	45,3 (35,6–56,2)	84,4 (67,5–105,5) <sup>1</sup>

**Примечания:** <sup>1</sup> — статистически значимое различие с показателями 1-й подгруппы,  $p < 0,05$  по *W*-критерию Вилкоксона; <sup>2</sup> — статистически значимое различие с показателями 2-й подгруппы,  $p < 0,05$  по *W*-критерию Вилкоксона.

2. Применение Энтропа при умеренной или глубокой коме (6–8 баллов по ШКГ) необходимо начинать с суточной дозы в 100 мг с последующей пошаговой коррекцией дозировки (шаг — 100 мг), под обязательным нейрофизиологическим контролем с проведением интегрального количественного анализа или определением типов реакций ЦНС.

3. Менее выраженная ЭЭГ-дезорганизация (уровень 1-го интегрального коэффициента ниже 3,5) у пациентов с ОЦН после применения Энтропа предопределяет значительную активацию преимущественно норадренергической системы мозга с активацией гипоталамо-гипофизарной системы, диэнцефального уровня неспецифической регуляторной системы головного мозга и структур правого полушария с симметричной оптимизацией скорости артериального кровотока в каротидных и в вертебробазилярном бассейне.

4. Применение Энтропа в состоянии сопора (9–10 баллов по ШКГ) необходимо начинать с дозы 100 мг в первые сутки, с последующей пошаговой коррекцией дозировки (шаг — 100 мг), 200 мг на вторые сутки, 300 мг на третьи сутки под контролем клинических форм расстройств сознания (ШКГ, СШИ).

5. Применение Энтропа в состоянии глубокого (11–12 баллов по ШКГ) и умеренного оглушения (13–14 баллов по ШКГ) следует начинать с суточной дозы в 300 мг под контролем клинических форм расстройств сознания (ШКГ, СШИ) и продолжать в течение двух недель.

6. ЭЭГ-предикторы снижения глутаматергической нейромедиаторной активности в ЦНС (процессы падения ЭЭГ-активности дельта- и активации ритмов альфа- и бета-диапазонов с высокой обратной корреляцией) были зафиксированы у более 50 % пациентов группы исследования в ответ на применение Энтропа в дозе более 200 мг.

7. При увеличении дозы Энтропа до 200 и 300 мг в сутки более чем у 50 % обследуемых отмечается снижение уровня глутаматергической нейромедиаторной активности (глутаматной эксайтотоксичности), что наряду с ирритацией холинергической системы обеспечивает выход из коматозного состояния. Описанные нейрофизиологические эффекты препарата Энтроп определяют его эффективность не только в остром периоде, после перенесенной острой церебральной недостаточности (ЧМТ, МИ), но и на этапе восстановления в дозе 100 мг 2 раза в день в течение одного месяца.

8. Летальность в группе сравнения (терапия по стандартному протоколу) была в 1,6 и 1,8 раза выше, чем подгруппах исследования, в которых применялся препарат Энтроп.

9. Использование препарата Энтроп увеличивало шансы восстановления сознания до 14 баллов по ШКГ («умеренное оглушение») уже к 7-м суткам терапии (OR — odds ratio — OR ± 95% ДИ = 5,5 (2,8–13,2)), повышало шансы восстановления сознания до 15 баллов по ШКГ («ясное сознание») к 14-м суткам лечения (OR ± 95% ДИ = 133 (32,74–547,61)) по сравнению с терапией по стандартному протоколу.

## Список литературы

1. Helen Bramlett M. Патолофизиология ишемического травматического поражения мозга: сходство и различия / Helen Bramlett M., Dalton Dietrich W. // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 4 (5). — С. 22-34.
2. Werner C. Pathophysiology of traumatic brain injury / Werner C., Engelhard K. // British Journal of Anaesthesia. — 2007. — V. 99, № 1. — P. 4-9.
3. Применение церебролизина при церебральном ишемическом инсульте / Под ред. чл.-корр. РАМН проф. В.И. Скворцов: Методич. рекомендации. — М., 2006. — 25 с.
4. Возможности и ограничения классических и современных методов анализа ЭЭГ / Г.А. Шекутывев, Г.Н. Болдырева, П.Е. Волынский, Е.Л. Машеров // Количественная ЭЭГ и нейротерапия: материалы Всерос. науч.-практ. конф. — СПб.: Человек и здоровье, 2007. — С. 110.
5. Ghosh S. Changes in cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels correspond to fluctuations of lactate levels in crosstalk of astrocyte neuron cell lines / S. Ghosh, D.K. Kaushik, J. Gomes // Indian J. Exp. Biol. — 2010. — V. 48, № 6. — P. 529-537.
6. Stesjo B.K. Basis mechanisms of traumatic brain damage (Review) // Ann. Emerg. Med. — 2007. — Vol. 22, № 6. — P. 959-969.
7. Шанина Т.В. Влияние дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиттерных систем на течение и исход ишемического инсульта: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2005. — 14.00.13. — 136 с.
8. Еремин К.О. Влияние семакса (АКТГ4-7-Pro-Gly-Pro) на нейрохимические характеристики серотонин- и дофаминергических систем мозга и оценка его нейропротекторной активности: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2004. — 14.00.25. — 149 с.
9. Гуляев Д.В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы / Гуляев Д.В. // Therapia. — 2007. — № 2. — С. 47-51.
10. Верещакин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (обзор литературы) // Журнал интенсивной терапии. — 2006. — № 3. — С. 4-28.
11. Дьяконов М.М., Скоромец А.А. Фармакология — практическому здравоохранению // Психофармакол., биол., наркол. — 2007. — Т. 7. Спецвып. — Ч. 1. — С. 1-167.
12. Ахапкина В.И. Отличительные особенности оригинального инновационного состава фенотропила, или (я5)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)-ацетамид, обладающего модуляторной активностью с соразмерным влиянием // Фарматека. — 2013. — № 19. — С. 75-90.
13. Ахапкина В.И. Выявление и оценка нейролептической активности фенотропила / Ахапкина В.И., Ахапкин Р.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — № 7. — С. 42-46.
14. Воронина Т.А., Ахапкина В.И. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // Фарматека. — 2005. — № 13. — С. 19-25.
15. Опыт применения Энтропа в комплексной терапии больных, перенесших мозговую инсульт / Козелкин А.А., Козелкина С.А., Кузнецов А.А., Ромалийская О.В. // Диагностика та терапія неврологічних захворювань. Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, вип. 4 (53). — С. 12-21.
16. Ахапкина В.И. Экспериментальная и клиническая фармакология препарата фенотропил // Тезисы докладов XI РНК «Человек и лекарство». — М., 2004. — С. 70.
17. Ахапкина В.И. Спектр фармакологических эффектов фенотропила / Ахапкина В.И., Воронина Т.А. // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 5. — С. 90-96.
18. Беленичев И.Ф., Черный В.И. и др. Нейропротекция и нейропластичность. — К.: Логос, 2015. — 512 с.
19. Сергиенко А.В., Симонян В.А., Евтушенко С.К. Астенический синдром у больных с последствиями различной неврологической патологии и возможности его коррекции // Международный неврологический журнал. — 2010. — Т. 4, № 34. — С. 34-41.
20. Влияние ноотропного препарата Энтроп на когнитивные функции мозга пациентов, перенесших нейроинфекцию или черепно-мозговую травму / Грицай Н.Н., Кобзистая Н.А.,

Силенко Г.Я., Мартыненко А.Н. // Український вісник психоневрології. — 2008. — Т. 16, вип. 2 (55). — С. 10-14.

21. Калинин П.П. Опыт применения фенотропила при лечении астенического синдрома и вегетативных нарушений острого периода закрытой черепно-мозговой травмы / Калинин П.П., Соловьев А.П. // Отчет об апробации препарата в Главном клиническом госпитале Тихоокеанского флота. — Владивосток, 2005. — 212 с.

22. Одинак М.М. Применение фенотропила при лечении последствий черепно-мозговых травм / Одинак М.М., Емельянов А.Ю., Ахапкина В.И. // XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (19–23 апреля, 2004). Тезисы докладов. — М., 2004. — С. 278.

23. Филиппова С.Ю. Фенотропил в лечении астенодепрессивных синдромов при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм / Филиппова С.Ю., Алешина Н.В., Степанов В.П. // Медицинская кафедра. — 2005. — Т. 3, № 15. — С. 158-160.

24. Савченко А.Ю. Лечение последствий заболеваний и травм головного мозга с использованием фенотропила / Савченко А.Ю., Захарова Н.С., Степанов И.Н. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т. 105, № 12. — С. 22-26.

25. Черный В.И., Андропова И.А., Черный Т.В., Городник Г.А. Особенности применения ноотропов в комплексной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза // Основные направления фармакотерапии в неврологии: Материалы XV Международной конференции 24–26 апреля 2013 г. — Судак. — С. 133-140.

26. Острова Т.В., Черный В.И., Шевченко А.И. Алгоритм диагностики реактивности ЦНС методами итучно-

го интеллекту. — Д.: ИПШ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004. — 180 с.

27. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга / Е.В. Шарова // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2009. — Т. 5, № 1–2. — С. 49-58.

28. Андропова И.А., Черный Т.В., Назаренко К.В., Черный В.И., Андропова М.А. Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга, 24–26 июня 2014 г. — Санкт-Петербург; Колтуши. — С. 17.

29. Ахметова Е.Р. Электроэнцефалографический анализ взаимодействия глутамат- и холинергической систем мозга: Автореф. дис... канд. биол. наук: спец. 03.00.13 «физиология» / Е.Р. Ахметова. — Пушино, 2000. — 99 с.

30. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStst. — Д.: Папакица Е.К., 2006. — 214 с.

31. Островая Т.В., Черный Е.В., Зинкович И.И., Черный В.И., Андропова И.А. Применение метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна для оценки особенностей биоэлектрической активности мозга у здоровых лиц среднего и пожилого возраста // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 4 (20). — С. 54-59.

Получено 02.02.16 ■

Черный В.И.<sup>1</sup>, Андропова И.А.<sup>2</sup>, Городник Г.А.<sup>2</sup>, Черный Т.В.<sup>1</sup>, Назаренко К.В.<sup>2</sup>, Андропова М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Лиман, Україна

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЕГ-ПРЕДИКТОРІВ НЕЙРОМЕДІАТОРНОЇ І НЕЙРОГЛІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

**Резюме. Мета дослідження:** вивчення впливу Ентропу на зміну нейрофізіологічних ЕЕГ-предикторів глутаматної ексайтотоксичності, нейромедіаторної і нейрогліальної активності у хворих із гострою церебральною недостатністю (ГЦН) різного генезу. **Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 123 пацієнти (76 чоловіків і 47 жінок) віком від 28 до 72 років, із тяжкою черепно-мозковою травмою — 67 хворих, із мозковим інсультом — 56 пацієнтів, які перебували на лікуванні в нейрохірургічному відділенні інтенсивної терапії. Було обстежено 45 пацієнтів (28 чоловіків і 17 жінок) віком від 36 до 72 років із діагнозом «ішемічний інсульт» і 11 хворих (7 чоловіків і 4 жінки) віком від 32 до 70 років із діагнозом «геморагічний інсульт». Обстежено 67 пацієнтів (37 чоловіків і 30 жінок) віком від 26 до 69 років із тяжкою ізольованою черепно-мозковою травмою. Усі пацієнти з тяжкою черепно-мозковою травмою і мозковим інсультом отримували стандартну терапію згідно з міжнародними протоколами лікування та наказами МОЗ України. Пацієнти були розділені на три групи: 40 хворих, яким проводили лікування за стандартним протоколом (група порівняння), 83 пацієнти (1-ша і 2-га підгрупи групи дослідження) додатково до стандартного протоколу отримували препарат Ентроп. Диференціація на 1-шу (32 хворі) і 2-гу (51 хворий) підгрупи проведена в 1-шу добу до введення Ентропу на підставі вихідного запису ЕЕГ і розрахунку 1-го інтегрального коефіцієнта  $((\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2))$ , що відображає ступінь дезорганізації ЕЕГ-патерну: 1-ша підгрупа —  $kfc1 > 3,5$ ; 2-га підгрупа —  $kfc1 < 3,5$ . Ентроп вводили через зонд один раз на добу в дозі 100 мг (перша доба), 200 мг (друга доба), 300 мг (третя доба і наступні). ЕЕГ-до-

слідження були проведені в 1-шу добу терапії (препарат вводили в дозі 100 мг), у 2-гу добу (препарат вводили в дозі 200 мг), на 3-тю добу, 5-ту, 7-му і 14-ту добу (препарат вводили в дозі 300 мг). **Дизайн дослідження:** відкрите проспективне дослідження за типом «випадок — контроль». Реєстрацію ЕЕГ здійснювали за допомогою нейрофізіологічного комплексу DX-NT32 (м. Харків). Вивчали показники абсолютної спектральної потужності (АСМ, мкВ/√Гц), відносної потужності (%). Для дослідження різних медіаторних систем ЦНС вивчали т.зв. «вузькі» діапазони (0–1 Гц, 4–5 Гц, 5–6 Гц, 11–12 Гц, 24–25 Гц), що відображають їх активність. Проводили комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію головного мозку, транскраніальне доплерографічне дослідження екстра- та інтракраніальних судин. Вивчали глибину коматозного стану пацієнтів за допомогою шкали коми Глазго (ШКГ), Скандинавської шкали інсультів щодня протягом усього періоду спостереження. Рівень порушення свідомості за шкалою коми Глазго у хворих при надходженні в нейрохірургічне відділення інтенсивної терапії варіював від 6 до 9 балів. Використання препарату Ентроп збільшувало шанс відновлення свідомості до 14 балів за ШКГ («помірне оглушення») вже на 7-му добу терапії (OR — odds ratio —  $OR \pm 95\% \text{ ДІ} = 5,5 (2,8-13,2)$ ), підвищувало шанс відновлення свідомості до 15 балів за ШКГ («ясна свідомість») до 14-ї доби лікування ( $OR \pm 95\% \text{ ДІ} = 133 (32,74-547,61)$ ) у порівнянні з терапією за стандартним протоколом. **Висновки.** Високий рівень ЕЕГ-дезорганізації (значення 1-го інтегрального коефіцієнта вище за 3,5) у пацієнтів із ГЦН після введення Ентропу зумовлює значну активацію пе-



реважно серотонінергічної системи мозку з гіперпродукцією серотоніну, з прискоренням процесів метаболізму в нейрогліальній популяції і з помірними асиметричними ангіоспастичними ефектами при безпосередньому впливі серотоніну на морфологічно змінені судини мозку. Менш виражена ЕЕГ-дезорганізація (рівень 1-го інтегрального коефіцієнта нижче за 3,5) у пацієнтів із ГЦН після застосування Ентропу зумовлює значну активацію переважно норадренергічної системи мозку з активацією гіпоталамо-гіпофізарної системи, дієцефального рівня неспецифічної регуляторної системи головного мозку і структур правої півкулі з симетричною оптимізацією швидкості арте-

ріального кровотоку в каротидних і вертебробазиллярному басейні. ЕЕГ-предиктори зниження глутаматергічної нейромедіаторної активності в ЦНС (процеси падіння ЕЕГ-активності дельта- і активації ритмів альфа- і бета-діапазонів з високою оберненою кореляцією) були зафіксовані у понад 50 % пацієнтів групи дослідження у відповідь на застосування Ентропу в дозі більше за 200 мг, що поряд з іритацією холінергічної системи забезпечує вихід із коматозного стану.

**Ключові слова:** гостра церебральна недостатність, спектрально-когерентний аналіз ЕЕГ, нейромедіаторна система мозку, нейротропний фармакологічний вплив, Ентроп.

Cherniy V.I.<sup>1</sup>, Andronova I.A.<sup>2</sup>, Horodnik G.A.<sup>2</sup>, Cherniy T.V.<sup>1</sup>, Nazarenko K.V.<sup>2</sup>, Andronova M.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Scientific Institution «Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» of State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Lyman, Ukraine

### INVESTIGATION OF EEG PREDICTORS OF NEUROTRANSMITTER AND NEUROGLIAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL INSUFFICIENCY OF DIFFERENT ORIGIN

**Summary. Purpose of the study.** To study the influence of entrop on the neurophysiological EEG-changes of glutamate excitotoxicity, neuroglial and neurotransmitter activity in patients with acute cerebral insufficiency of different nature. **Material and methods.** 123 patients were examined (76 men and 47 women, aged from 28 to 72 years old) with severe traumatic brain injury (SBI) — 67 patients and with cerebral stroke (CS) — 56 patients who were treated in the neurosurgical intensive care unit. The study involved 45 patients (28 men and 17 women) aged from 36 to 72 years old with diagnosed ischemic stroke (IS), and 11 patients aged from 32 to 70 years old with a diagnosis of hemorrhagic stroke (GS) — 7 men and 4 women. 67 patients were examined (37 men and 30 women) aged from 26 to 69 years old with severe isolated brain injury. All patients with severe traumatic brain injury and cerebral stroke received basic therapy according to international treatment protocols and the Ministry of Health of Ukraine orders. The patients were divided into the three groups: 40 patients were treated according to standard protocol (comparison group (HS)), 83 patients (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> sub-groups (SG) of the research group (G1)) in addition to the standard protocol received entrop. Subdivision on the 1<sup>st</sup> (32 patients) and 2<sup>nd</sup> (51 patients) subgroups was held on the 1<sup>st</sup> day before the starting of the entrop-therapy based on of the original recording of EEG and the calculation of the 1<sup>st</sup> integral coefficient  $((\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2))$ , characterizing the level of EEG pattern disorders: 1<sup>st</sup> subgroup —  $kfc1 > 3.5$ ; 2<sup>nd</sup> subgroup —  $kfc1 < 3.5$ . The entrop was given once daily in a dose of 100 mg (the first day), 200 mg (second day), 300 mg (the third day and after that). EEG has been conducted on the 1<sup>st</sup> day of therapy (drug was administered at a dose of 100 mg), on the 2<sup>nd</sup> day (drug was administered at a dose of 200 mg), on the 3<sup>rd</sup> day, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day (drug was administered at a dose of 300 mg). **Study design.** Open prospective study case — control. EEG recordings were performed by DX-NT32 neurophysiological complex (Kharkiv). We have studied the absolute spectral power (AFM,  $\mu V/rt-Hz$ ) and relative power (%) characteristics. To investigate the different neurotransmitter systems we have studied so-called narrow range (0–1 Hz, 4–5 Hz,

5–6 Hz, 11–12 Hz, 24–25 Hz), characterising their activity. Computer tomography, magnetic resonance imaging of the brain, transcranial Doppler investigation of extra- and intracranial vessels were performed. Consciousness level was studied by the Glasgow Coma Scale (GCS), Scandinavian stroke scale (SSS) daily using pending observation period. The level of consciousness by the Glasgow coma scale in patients on admission to the neurosurgical intensive care unit ranged from 6 to 9 scores. Usage of entrop improved recovery of consciousness up to 14 scores by the GCS (moderate stuporous) to the 7<sup>th</sup> day of therapy (odds ratio (OR):  $OR \pm 95\% CI = 5.5 (2.8-13.2)$ ), improved recovery of consciousness up to 15 scores by the GCS (clear mind) to the 14<sup>th</sup> day of treatment ( $OR \pm 95\% CI = 133 (32.74-547.61)$ ) in comparison with the standard protocol treatment. The high level of EEG disorders (1<sup>st</sup> value integral coefficient greater than 3.5) in patients with ACI after entrop injections advantageously predetermines significant activation of the serotonergic system of the brain serotonin hyperproduction, accelerated metabolism in neuroglial populations with moderate and asymmetric with direct angiospastic effects at serotonin effects on the morphological changes of the brain vessels. Less severe disorganized EEG (level 1, the integral coefficient below 3.5) in patients with ACI after entrop applying mostly predetermines significant activation of the noraadrenergic system of the brain to the activation of the hypothalamic-pituitary system, diencephalic level of non-specific regulatory brain systems and structures with the right hemisphere symmetric optimization of blood flow velocity in the carotid and vertebrobasilar pools. EEG predictors of reduction of glutamatergic neurotransmitter activity in the central nervous system (highly inversely correlated processes fall EEG delta activity and activation of alpha and beta rhythms ranges) were reported in 50 % of patients in the study group as a response to the use of entrop in a dose of 200 mg, that, along with irritation of the cholinergic system, it provides recovery from a coma.

**Key words:** acute cerebral insufficiency, spectral coherent analysis of EEG, brain neurotransmitter systems, neurotropic drug effect, Entrop.