

# Энергосинтезирующая роль сукцината в восстановлении сознания у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде

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

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

<sup>2</sup> Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины

**Резюме.** В статье представлены результаты обследования 59 пациентов (46 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 36 до 72 лет с диагнозом «ишемический инсульт (ИИ)». Дизайн исследования: открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль». Тридцать два пациента 1-й группы (группа сравнения) (табл. 2) получали терапию по стандартному протоколу (СП). Двадцать семь больных 2-й группы (группа исследования) (табл. 2) получали препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор®) в дополнение к стандартному протоколу лечения в разовой дозе от 150 до 400 мг (суточная не более 800 мг) в разведении на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно (скорость 30 кап/мин). Оценивали клинические формы расстройств сознания, соматический и неврологический статус, глубину коматозного состояния пациентов с помощью шкалы ком Глазго (ШКГ), Скандинавской шкалы инсультов (СШИ), шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale — шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США). В качестве аппаратной составляющей диагностического комплекса применялся компьютерный цифровой энцефалограф NIHON KONDEN EEG-1200. Изучали абсолютную (АСМ) и относительную (ОСМ) спектральную мощность ЭЭГ. Для интегрального количественного анализа ЭЭГ применяли показатели:  $kfc_1 (\delta+\theta+\beta_1)/(\alpha+\beta_2)$  и  $kfc_{15} (\alpha/\beta_2)$ . Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики, с применением корреляционного анализа.

Было выявлено, что шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по ШКГ («оглушение») к 3-м суткам терапии был выше в группе пациентов, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения этилметилгидроксипиридина сукцинат ( $OR \pm 95\% ДИ = 0,137 (0,043-0,435)$  при стандартной ошибке отношения шансов  $S = 0,589$ ).

Шанс статистически значимого снижения уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна (уменьшение показателя  $kfc_1$  на 30% и более) был выше в группе пациентов, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения этилметилгидроксипиридина сукцинат ( $OR \pm 95\% ДИ = 0,156 (0,047-0,516)$  при стандартной ошибке отношения шансов  $S = 0,612$ ).

Введение этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексикор®) в максимальной дозировке (800 мг в сутки) обеспечивает значимое снижение уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна и связанное с ним восстановление сознания за счет синхронной активации серотонинергической и дофаминергической нейромедиаторных систем.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, количественный анализ ЭЭГ, нейромедиаторный обмен, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

При расстройствах сознания различной этиологии (коматозное состояние из-за травмы, гипоксии/ишемии, вазоспазма при кро-

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

воизлияниях) отмечается распространенное снижение фоновой синаптической активности и трансмиссии возбуждающих нейромедиаторов [1]. Так, доказано изменение до-

фаминергической и серотонинергической нейротрансмиттерных систем в остром периоде каротидного ишемического инсульта, влияющее на течение и исход заболевания, восстановление нарушенных неврологических функций. Блокада рилизинга дофамина приводила к снижению пролиферации в ЦНС [2]. Дисрегуляция регуляторных нейромедиаторных систем приводит к нарушениям регуляторных систем мозга как органа (эпифиз, ретикулярная формация, супрапозамальные ядра и др.), что сопровождается нарушением энергетического метаболизма нервной ткани с развитием разобщения окислительного фосфорилирования, переходом на анаэробное дыхание и снижением соотношения АТФ/АДФ, истощением ресурсов нервной ткани.

Наиболее быстрым альтернативным путем восстановления нарушенного энергетического метаболизма, коррекции тканевой гипоксии является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшение проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [3].

Препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор®), структурный аналог витамина В<sub>6</sub> и янтарной кислоты (сукцинат), является современным антиоксидантом. Он способен ингибировать ПОЛ при недостатке АТФ, что чрезвычайно важно для состояний со снижением перфузии ткани мозга. Модулируя активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАВА, ацетилхолинового) и усиливая их способность связывания с лигандами, препарат способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи [4]. Ряд исследователей связывают увеличение содержания АТФ с присутствием сукцината, являющегося субстратом окислительного фосфорилирования [5].

Он широко применяется в комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, при черепно-мозговой травме, когнитивных расстройствах атеросклеротического генеза и других заболеваниях нервной системы [6].

**Цель исследования:** с помощью методов количественной ЭЭГ изучение нейромедиаторных механизмов восстановления сознания у пациентов с ишемическим инсультом различной этиологии на фоне нейрометаболического действия препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат.

## Материал и методы

Исследование проводили в 2015-2017 годах на базе кафедры анестезиологии Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины.

Было обследовано 59 пациентов (46 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 36 до 72 лет с диагнозом «ишемический инсульт (ИИ)» (табл. 2). В 1-е сутки с момента развития инсульта поступили 73,3% больных (22,2% в пределах «терапевтического окна»), на 2-е и 3-и сутки — 20,0%, в более поздний период — 4,4% больных.

**Критерии включения:** мужчины и женщины в возрасте от 26 до 72 лет; пациенты с острой церебральной недостаточностью, обусловленной острым ишемическим инсультом. Уровень нарушения сознания при поступлении в стационар не менее 7 баллов и не более 12 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ), получено согласие родственников пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты с поражением мозга и уровнем нарушения сознания при поступлении по шкале ком Глазго 6 баллов и менее, наличие сопутствующих некомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследования.

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль». Пациенты были рандомизированы в 2 группы.

Тридцать два пациента 1-й группы (группа сравнения) (табл. 2) получали терапию по стандартному протоколу (СП) [4]. Стандартный протокол интенсивной терапии (приказы МЗ Украины № 602 от 03.08.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті», № 487 и № 487 от 17.08.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю

„Неврологія“») для всех обследованных пациентов включал обязательное мониторирование неврологического статуса и витальных функций, глюкозы крови и температуры тела, уровня электролитов, защиту дыхательных путей и коррекцию гипоксии.

Двадцать семь больных 2-й группы (группа исследования) (табл. 2) получали препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор®) в дополнение к стандартному протоколу лечения в разовой дозе от 150 до 400 мг (суточная не более 800 мг) в разведении на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно (скорость 30 кап/мин) [4] (табл. 1).

Продолжительность лечения составляла 8-10 суток.

Обследование больных обеих групп (группа исследования и группа сравнения) проводили по следующему протоколу (табл. 1):

В качестве аппаратной составляющей диагностического комплекса применялся компьютерный цифровой энцефалограф NIHON KONDEN EEG-1200. Спектральный анализ биосигналов производили синхронно в ЭЭГ-отведениях и ЭКГ-канале с помощью математического аппарата быстрого преобразования Фурье. С целью улучшения качества спектрального анализа использовали оконную функцию Ханнинга [7]. Спектр нативного ЭЭГ-сигнала раскладывается на составляющие диапазоны: дельта — 0,5-3,9 Гц, тета — 4-7,9 Гц, альфа 0 — 8-9 Гц, альфа 1 —

9,5-11 Гц, альфа 2 — 11,5-12,9 Гц, бета 1 — 13-20 Гц, бета 2 — 20,5-35 Гц. Для оценки динамики нейрофизиологических изменений изучали усредненные показатели спектрального анализа ЭЭГ по 8 отведениям, в частности абсолютную (АСМ) и относительную (ОСМ) спектральную мощность.

В настоящее время существуют клинико-экспериментальные исследования, связывающие активность определенных диапазонов ЭЭГ с функционированием различных нейромедиаторных систем (НС) ЦНС [8-10]. Медленные биоэлектрические процессы мозга частотой ниже 1 Гц рассматриваются как результат деятельности нейроглиальной (НГ) популяции с церебральным энергетическим обменом, коррелируют процессов метаболизма. Активность 6-7,5 Гц связана с холинергической системой (ХЭ), активность 5-6 Гц — с серотонинергической системой (Сер), активность 4-5 Гц — с адренергической системой (Адр), активность 11-12 Гц — с дофаминергической системой (Доф), активность 24-25 Гц (бета 2) — с серотонинергической системой (Сер). По данным литературы, основными ЭЭГ-эффектами активации рецепторов глутамата (Глут) 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) [10].

Для интегрального количественного анализа ЭЭГ применяли интегральные показатели:  $kfc_1 (\delta+\theta+\beta_1)/(\alpha+\beta_2)$ , который отображает соотношение нормальных и патологических ритмов на фоновой ЭЭГ, и  $kfc_{15} (\alpha/\beta_2)$ , который отражает эффективность таламокортикальных взаимодействий [11].

Ультразвуковое доплерографическое исследование экстра- и интракраниальных сосудов проводили аппаратом DWL EZ-Dop V2.1 (Germany). Оценивали клинические формы расстройств сознания, соматический и неврологический статус, глубину коматозного состояния пациентов с помощью шкалы ком Глазго (ШКГ), Скандинавской шкалы инсультов (СШИ), шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale — шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США) [12, 13]. Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики, с применением корреляционного анализа [14].

**Таблица 1** Протокол исследования

Протокол исследования	При поступлении	1-е сутки	2-е-3-и сутки	4-7-е сутки	8-10-е сутки
Этапы исследования	I	II	III	IV	V
Доза разовая <sup>°</sup>	-	150	300	400	400
Доза суточная <sup>■</sup>	-	300	600	800	800
Оценка по ШКГ, СШИ, NIHSS	1, 2*	1, 2	1, 2	1, 2	1, 2
Измерение АД, ЧСС, SpO <sub>2</sub>	1, 2*	1, 2	1, 2	1, 2	1, 2
КТ	1, 2*				
ЭЭГ	1, 2*	1, 2 <sup>#</sup>	1, 2 <sup>#</sup>	1, 2 <sup>#</sup>	1, 2
ТКДГ УЗИ	1, 2*	1, 2	1, 2	1, 2	1, 2
Биохимические показатели	1, 2		1, 2		1, 2

Примечания: 1, 2 — исследуемые группы; \* — до начала терапии; # — до и после применения препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат; ° — разовая доза препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат; ■ — суточная доза препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат.

**Таблиця 2** Характеристики груп пацієнтів

Характеристика пацієнтів	КГ	1-я група	2-я група	Всього	Крите- рий $\chi^2$
		(сравнения)	(исследования)		
Клинический диагноз	Здоровые добровольцы	МИ тяжелой степени	МИ тяжелой степени		
Данные	Кол-во; Ме% ( $\pm$ ДИ 95%)	Кол-во; Ме% ( $\pm$ ДИ 95%)	Кол-во; Ме% ( $\pm$ ДИ 95%)	Кол-во; Ме% ( $\pm$ ДИ 95%)	
Кол-во человек в группе	19; 24,4 (15,5-34,4)%*	32; 41 (30,4-52,1)%*	27; 34,6 (24,5-45,5)%*	78; 100%	$p=0,702$
Мужчины	10; 52,6 (30,7-74,1)%*	27; 84,4 (70-94,7)%*	19; 70,4 (52,1-85,8)%*	56; 100%	$p=0,805$
Женщины	9; 47,4 (25,9-69,3)%*	5; 15,6 (5,3-30)%*	8; 29,9 (14,2-47,9)%*	22; 100%	$p=0,552$
Возраст, годы (Ме $\pm$ ДИ 95%)	40 (28-48)	60 (38-70)	59 (35-70)	54 (40-68)	$p=0,325$

Примечания: \* — определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило — Ляха — Гурьянова для множественного сравнения долей; \* — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) с данными в КГ по критерию  $\chi^2$ ; # — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) в 1-й и 2-й группах по критерию  $\chi^2$ .

В качестве контрольной группы (КГ) использовали результаты исследований ЭЭГ, ТКДГ у 19 соматически и неврологически здоровых добровольцев (табл. 2).

### Результаты и их обсуждение

При поступлении в отделение и в первые сутки исследования (I этап исследования) у пациентов обеих групп (1-й — группа сравнения (ГС) и 2-й — группа исследования (ГИ)) уровень сознания соответствовал «коме I — сопору» (8-10 баллов по ШКГ). При сравнении групп ГС и ГИ (критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), W-критерий Вилкоксона (W-W), критерий Краскела — Уоллиса (кКУ)  $p > 0,05$ ) выявлено, что различия уровней нарушения сознания по ШКГ не являлись статистически значимыми (табл. 3).

В течение 1-3-х суток из пациентов ГС умерли 3 (9,4%) человека, ГИ — 2 (7,4%) больных (табл. 3).

Уже на 3-и сутки — II этап исследования — в ГИ количество пациентов с уровнем сознания «оглушение», что соответствовало 11 и более баллам по ШКГ, было значимо выше ( $\chi^2$ , кКУ  $p \leq 0,05$ ), чем в ГС (табл. 2). В ГС преобладали пациенты с уровнем дефицита сознания «сопор» (по ШКГ в 10 баллов) — 20 больных (70,4% (52,1-85,8%)\*), только у 9 (28,1% (14,2-44,7%)\*) больных было зафиксировано увеличение баллов по ШКГ до 11-12. В ГИ преобладали пациенты с уровнем дефицита сознания «оглушение» (по ШКГ в 11 баллов) — 19 (70,4% (52,1-85,8%)\*) больных. Таким образом, шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по ШКГ к 3-м суткам терапии у пациентов в ГИ и ГС имел значимые

различия (OR $\pm$ 95% ДИ=0,137 (0,043-0,435) при стандартной ошибке отношения шансов S=0,589). Этот шанс был выше в ГИ, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор®) [15].

Важно отметить, что значимые различия в восстановлении неврологического дефицита сознания на II этапе исследования были зафиксированы при оценке по ШКГ и СШИ, но не были выявлены при оценке по шкале NIHSS (табл. 3).

К 7-м суткам терапии из оставшихся пациентов 1-й группы умерли 2 (6,3%) человека, во второй — 1 (3,7%) больной. Только у пациентов ГИ был выявлен умеренный рост уровня сознания (в баллах по ШКГ): у 4 (16,7% (4,8-33,8%)\*) пациентов уровень сознания соответствовал «сопору», у 20 (83,3% (66,2-95,2%)\*) больных — «оглушению». У всех выживших 27 пациентов 1-й группы сохранялся уровень сознания «сопор» (табл. 3).

На 10-е сутки исследования у 5 (15,6% (5,3-30,0%)\*) пациентов 1-й группы уровень сознания характеризовался как «ясное сознание» (15 баллов по ШКГ), у остальных 22 (52,4% (37,4-67,1%)\*) пациентов уровень сознания характеризовался как «оглушение», что соответствовало 13-14 баллам по ШКГ. Во 2-й группе на 10-е сутки исследования у 16 (59,3% (40,5-76,7%)\*) пациентов было выявлено восстановление уровня сознания до 15 баллов по ШКГ, что соответствовало «ясному сознанию», у 8 (40,7% (23,3-59,5%)\*) больных сохранялся дефицит сознания на уровне «оглушения», что соответствовало 14 баллам по ШКГ (табл. 3).

Аналогичные тенденции отмечались и при оценке неврологического дефицита у больных

**Таблица 3** Оценка нарушения сознания по шкале ком Глазго (ШКГ), Скандинавской шкале инсульта (СШИ), шкале NIHSS

Характеристики пациентов								
Сутки исследования	1		3		7		10	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Кол-во человек в подгруппе	32	27	29	25	27	24	27	24
ШКГ								
Медиана	9	9	11 <sup>2</sup>	11 <sup>1</sup>	11 <sup>2</sup>	13 <sup>1</sup>	14 <sup>2</sup>	15 <sup>1</sup>
ДИ (95%)	(8-10)	(8-10)	(10-12)	(11-14)	(10-12)	(12-14)	(13-15)	(14-15)
СШИ								
Медиана	4	2	10 <sup>2</sup>	11 <sup>1</sup>	12 <sup>2</sup>	16 <sup>1</sup>	18 <sup>2</sup>	20 <sup>1</sup>
ДИ (95%)	(2-10)	(0-8)	(8-12)	(10-16)	(10-15)	(14-18)	(16-20)	(18-22)
NIHSS								
Медиана	34	34	32	33	27 <sup>2</sup>	30 <sup>1</sup>	27 <sup>2</sup>	29 <sup>1</sup>
ДИ (95%)	(34-35)	(34-34)	(30-32)	(30-34)	(27-28)	(29-31)	(27-27)	(29-30)
Умерли	-	-	3	2	2	1	-	-
Летальность <sup>#</sup>			9,4% (1,9-21,7)%	7,4% (0,8-20)%	6,3% (0,6-17,1)%	3,7% (0-13,9)%	15,6% (5,3-30)%	11,1% (2,3-25,4)%

Примечания: <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> — определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило — Ляха — Гурьянова для множественного сравнения долей.

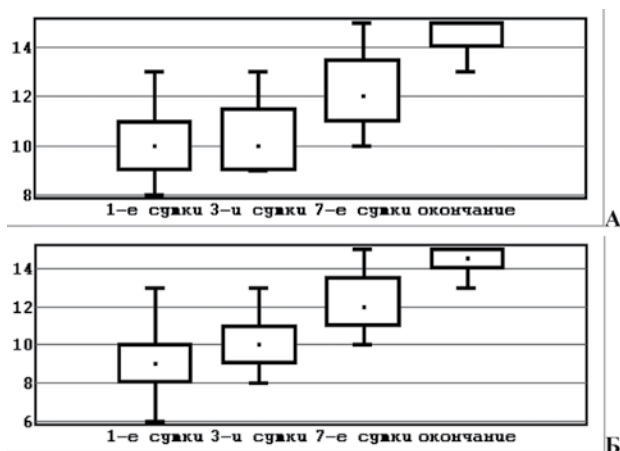
с ОНМК по Скандинавской шкале инсультов (СШИ), по шкале NIHSS (табл. 2, рис. 1).

При вычислении показателя отношения шансов (OR — odds ratio) [15] выявлено, что шанс восстановления сознания до 15 баллов по ШКГ к 10-м суткам терапии у пациентов в ГИ и ГС также имеет значимые различия (OR±95% ДИ=0,127 (0,037-0,433) при стандартной ошибке отношения шансов  $S=0,625$ ), он выше в ГИ.

При поступлении в отделение выраженный неврологический дефицит (табл. 4) у всех пациентов предопределял резкую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна. При визу-

альной оценке преобладали ЭЭГ-кривые IV-V типа (группы 15-20) по классификации Жирмунской — Лосева с преобладанием  $\delta$ - и  $\theta$ -активности [16]. У больных с мозговым инсультом отмечались ЭЭГ-кривые, в основном II-IV типа (группы 11-16) [16].

При исследовании реактивности мозга — изменения (%) параметров интегральных коэффициентов — в динамике терапии в группах исследования и сравнения было выявлено статистически значимое ( $\chi^2$ , T-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) снижение  $kfc_1$  ( $(\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$ ) и рост  $kfc_{15}$  ( $\alpha / \beta_2$ ) в обеих гемисферах, свидетельствующие об уменьшении дезорганизации ЭЭГ-паттерна (табл. 4).  $kfc_1$  является универсальным [17] и отражает соотношение нижележащих подкорковых (лимбико-гиппокампальных, диэнцефальных и стволовых) неспецифических регуляторных систем и вышележащих (таламокортикальной системы, базальных отделов фронтальной коры и непосредственно корковых) генераторов ЭЭГ-активности в формировании целостного ЭЭГ-паттерна [17]. Однако глубина снижения  $kfc_1$  у пациентов в группе сравнения (1-я) была менее выраженной ( $p < 0,05$ ), чем в группе исследования (2-я). Различия были максимальными в левой гемисфере. При вычислении показателя отношения шансов (OR — odds ratio) [15] выявлено, что



**Рисунок 1** Изменения уровней нарушения сознания по шкале ком Глазго (баллы) у пациентов 1-й (А) и 2-й (Б) групп за весь период исследования

**Таблиця 4** Изменение интегральных коэффициентов (%) в левом и правом полушариях в динамике лечения

	Контрольная группа	До начала терапии (I этап)		По окончании терапии (V этап)		Изменения показателей (%) (V этап)	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
<b>n</b>	<b>19</b>	<b>32</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>27</b>	<b>24</b>
<b>Показатель</b>	<b>Me (±ДИ 95%)</b>						
kfc_1a (D)	1,01 (0,94-1,17)	3,27 (2,5-3,79) кг	2,9 (2,48-3,24) кг	2,21 (1,93-2,48) кг	1,6 (1,15-2,1) <sup>кг</sup>	-32,4 ((-33)-(-22,8))% <sup>2 S</sup>	-44,8 ((-53,6)-(-35,2))% <sup>1</sup>
kfc_1a (S)	1,07 (0,98-1,15)	2,39 (2,18-2,89) <sup>кг</sup>	3,37 (2,42-4,3) <sup>кг</sup>	2,22 (1,97-2,46) кг	1,82 (1,52-2,05) кг	-9,1 ((-14,9)-(-7,2))% <sup>2 D</sup>	-45,9 ((-52,3)-(-37,2))% <sup>1</sup>
kfc_15a (D)	7,8 (7,76-7,83) <sup>#</sup>	3,85 (2,43-5,05) <sup>кг</sup>	4,31 (2,92-4,97) <sup>кг</sup>	4,65 (3,17-5,83) кг 2	6,57 (4,69-7,54) кг 1	20,8 (15,4-30,5)% <sup>2</sup>	44,8 (35,2-53,6)% <sup>1</sup>
kfc_15a (S)	7,7 (7,68-7,71) <sup>#</sup>	3,87 (2,64-4,84) <sup>кг</sup>	4,44 (2,95-4,8) <sup>кг</sup>	5,04 (2,52-6,73) кг 2	5,49 (43-7,38) <sup>кг 1</sup>	30,2 ((-4,5)-39)%	23,6 ((-2,2)-53,8)%

Примечания: <sup>кг</sup> — значимые различия показателя от уровня в кг;  $p < 0,05$  по *W*-критерию Вилкоксона, критерию хи-квадрат Пирсона, критерию Краскела — Уоллиса; <sup>1,2</sup> — значимые различия показателя от уровня в 1-й и 2-й группах;  $p < 0,05$  по *W*-критерию Вилкоксона, критерию хи-квадрат Пирсона; <sup>S, D</sup> — различия в правом и левом полушариях мозга статистически значимы;  $p < 0,05$  по *T*-критерию Вилкоксона, критерию хи-квадрат Пирсона, критерию Краскела — Уоллиса.

шанс снижения показателя kfc 1 на 30 и более процентов к 10-м суткам терапии у пациентов в ГИ и ГС имеет значимые различия ( $OR \pm 95\%$  ДИ=0,156 (0,047-0,516) при стандартной ошибке отношения шансов  $S=0,612$ ), он выше в ГИ.

Более выраженное снижение  $kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$  в обеих гемисферах ( $\chi^2$ , *T-W*, кКУ  $p \leq 0,05$ ) у обследуемых больных на фоне применения этилметилгидроксипиридина сукцината свидетельствует о восстановлении функционального взаимодействия между диэнцефальными, стволовыми, таламо-гипоталамическими структурами, базальными отделами фронтальной коры. При этом редуцируется полиморфная локальная дельта-активность (наиболее информативный признак очагового поражения головного мозга), обусловленная воздействием очагового образования на «здоровые» соседние участки мозговой ткани [8].

У пациентов обеих групп в I периоде исследования была выявлена дисрегуляция регуляторных НС с разнонаправленными изменениями в различных зонах мозга (табл. 5). Во всех исследуемых отведениях был зафиксирован рост нейроглиальной активности, практически вдвое по сравнению с уровнем ОСМ в диапазоне до 1 Гц в кг. Анализ изменений ОСМ «узких» диапазонов ЭЭГ, активность которых связывают с функционированием адренергической медиаторной системы ЦНС (4-5 Гц), показал ее значительное увеличение ( $\chi^2$ , *T-W*, кКУ  $p \leq 0,05$ ) в лобных ( $F_p$ ,  $F_p$ ), окципитальных ( $O_1$ ,  $O_2$ ), темпоральных ( $T_3$ ,  $T_4$ ) при умеренном снижении ( $\chi^2$ , *T-W*, кКУ

$p \leq 0,05$ ) в центральных ( $C_3$ ,  $C_4$ ) отведениях. Была зафиксирована умеренная активация холинергической системы, причем максимальный рост ОСМ в диапазоне 6-7,5 Гц был отмечен в темпоральных отведениях ( $T_3$ ,  $T_4$ ). Выраженное снижение ( $\chi^2$ , *T-W*, кКУ  $p \leq 0,05$ ) ОСМ узких диапазонов дофаминергической (11-12 Гц) и серотонинергической систем (24-25 Гц) было выявлено во всех исследуемых отведениях (табл. 5). Значимых различий данных параметров в группах исследования и сравнения выявлено не было.

В ответ на применение этилметилгидроксипиридина сукцината были выявлены изменения показателей ОСМ в «узких» ЭЭГ-диапазонах, отражающих активность различных НС ЦНС [8] (табл. 5). Эти изменения имели значимые «дозозависимые» особенности в диапазонах: 4-5 Гц (Адр активность), 5-6 Гц и 24-25 Гц (Сер активность), 6-7,5 Гц (ХЭ активность) и 11-12 Гц (Доф активность). Так, увеличение разовой дозы вводимого препарата со 150 до 400 мг сопровождалось:

- снижением уровня активации адренергической НС — падение ( $\chi^2$ , *T-W*, кКУ  $p \leq 0,05$ ) ОСМ 4-5 Гц билатерально (табл. 5);
- умеренным повышением активности холинергической НС в правой гемисфере — увеличением ( $\chi^2$ , *T-W*, кКУ  $p \leq 0,05$ ) ОСМ 6-7,5 Гц в проекции правой лобной и центральной и окципитальной областях коры;
- значимым увеличением активности серотонинергической НС — ростом ( $\chi^2$ , *T-W*, кКУ  $p \leq 0,05$ ) ОСМ 5-6 Гц и 24-25 Гц билатерально;

• выраженным повышением активности дофаминергической НС — ростом ( $\chi^2$ , T-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) ОСМ 11-12 Гц билатерально. Статистически значимых изменений уровня метаболической активации нейроглиального пула (НГ — ОСМ 0-1 Гц) выявлено не было.

Уже в ответ на введение 150 мг этилметилгидроксипиридина сукцината у всех пациентов изменения ОСМ в диапазоне 11-12 Гц (Доф активность) в обеих гемисферах были зафиксированы на уровне тенденций и отмечался асимметричный правополушарный рост ОСМ в диапазоне 6-7,5 Гц (ХЭ активность). Было выявлено восстановление высоких прямых корреляционных связей (ВПКС) между изменениями уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна (значений 1-го ИК) и изменениями НГ активности (ЭЭГ-диапазон от 0 до 1 Гц) ( $\rho=0,66-0,72$ ,  $\tau=0,6-0,7$ ). Были зарегистрированы высокие обратные корреляционные связи (ВОКС) между динамикой 1-го ИК и изменениями ОСМ в диапазонах 6-7,5 Гц (предиктор ХЭ нейромедиаторной активности) ( $\rho= -0,7(-0,8)$ ,  $\tau= -0,9(-1)$ ) и 11-12 Гц (предиктор Доф

нейромедиаторной активности) ( $\rho= -0,68(-0,78)$ ,  $\tau= -0,9(-1)$ ). Изменения ОСМ в правой и левой гемисферах в узких диапазонах 6-7,5 Гц и 11-12 Гц высоко и прямо коррелировали между собой ( $\rho=0,8-0,9$ ,  $\tau=0,9-1$ ). Следует отметить, что изменения в диапазоне до 1 Гц (НГ активность) имели средние обратные корреляционные связи (СОКС) с динамикой ОСМ в диапазоне 4-5 Гц (Адр нейромедиаторная активность) ( $\rho= -0,06(-0,5)$ ,  $\tau= -0,1(-0,6)$ ).

В динамике терапии в ответ на введение 400 мг этилметилгидроксипиридина сукцината (табл. 5) у всех пациентов в обеих гемисферах был зафиксирован значимый рост ( $\chi^2$ , T-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) ОСМ в диапазонах 11-12 Гц (Доф активность) и 5-6 Гц и 24-25 Гц (Сер активность). Было выявлено усиление ВПКС (рис. 2) между изменениями уровня нарушения сознания по ШКГ, СШИ, шкале NIHSS и уровнем дезорганизации ЭЭГ-паттерна (значений 1-го ИК больше слева) ( $\rho=0,7-0,8$ ,  $\tau=0,8-0,9$ ); между изменениями в баллах (ШКГ и СШИ) неврологического дефицита и изменениями НГ активности (0-1 Гц) ( $\rho=0,7-0,8$ ,  $\tau=0,9-1$ ). Были зарегистрированы

**Таблица 5** Изменение относительной спектральной мощности (%) ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейромедиаторную активность (до и после введения этилметилгидроксипиридина сукцината)

Параметры				Изменения параметров (%) в ответ на введение этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе:						
ОСМ, %	КГ (норма)		До введения		в левой гемисфере			в правой гемисфере		
	слева	справа	слева	справа	150 мг	300 мг	400 мг	150 мг	300 мг	400 мг
Сутки					2	3	4-7	2	3	4-7
Me ( $\pm$ ДИ 95%)										
0,5-1 Гц	1,44 (1,19-1,71)	1,27 (1,11-2,09)	2,6 (1,6-5,1) <sup>кГ</sup>	2,33 (1,77-6,7) <sup>кГ</sup>	-7,95 (-24,08-55,12)	-39,5 ((-51,8)-3,5)	-3,7 ((-22,8)-18,5)	15,13 (2,75-55,46)	-25,6 ((-146,7)-1,2)	-2,8 ((-40,5)-22,5)
4-5 Гц	4,43 (3,85-4,83)	4,37 (3,65-4,87)	6,5 (4,4-7,7) <sup>кГ</sup>	7,1 (3,7-7,2) <sup>кГ</sup>	24,42 (-15,9-31,67) <sup>4-7</sup>	134,4 ((-2,3)-228,6)	75,0 (29,6-102,5) <sup>2</sup>	9,72 (-2,5-30,75) <sup>3</sup>	244,1 (42,4-308,4) <sup>2, 4-7</sup>	27,8 ((-12,4)-46,8) <sup>3</sup>
5-6 Гц	4,26 (3,86-4,61)	3,98 (3,88-4,52)	6,3 (3,9-9,2) <sup>кГ</sup>	6,3 (4,2-9,4) <sup>кГ</sup>	8,44 (-6,7-8,62) <sup>3, 4-7</sup>	-55,2 ((-106,4)-(-4,8)) <sup>2, 4-7</sup>	72,2 (12,3-126,8) <sup>2, 3</sup>	9,56 (8,32-12,11) <sup>3, 4-7</sup>	-49,5 ((-168,9)-(-2,5)) <sup>2, 4-7</sup>	89,8 (23,5-112,8) <sup>2, 3</sup>
6-7,5 Гц	9,89 (8,86-10,53)	9,91 (7,87-10,2)	13,6 (6,7-19,4) <sup>кГ</sup>	13,5 (7,8-20,1) <sup>кГ</sup>	-3,8 (-12,49-12,30)	-15,8 ((-102,3)-33,8)	-8,9 ((-26,8)-16,4)	24,1 (-5,67-27,9) <sup>3</sup>	-41,5 ((-200,2)-2,5) <sup>2, 4-7</sup>	23,3 (0,8-50,9) <sup>3</sup>
11-12 Гц	8,55 (8,12-10,5)	9,79 (8,43-10,29)	4,97 (3,4-6,5) <sup>кГ</sup>	4,41 (3,6-6,2) <sup>кГ</sup>	-13,5 (-14,4-(-2,21)) <sup>4-7</sup>	-27,7 ((-46,8)-20,4) <sup>4-7</sup>	44,6 ((-12,4)-198,2) <sup>2, 3</sup>	-9,3 ((-18,7)-3,13) <sup>3, 4-7</sup>	-64,9 ((-189,4)-(-20,5)) <sup>2, 4-7</sup>	20,9 ((-2,4)-56,5) <sup>2, 3</sup>
24-25 Гц	3,34 (2,97-4,21)	3,47 (3,24-3,96)	1,8 (0,9-3,1) <sup>кГ</sup>	2,1(0,8-3,3) <sup>кГ</sup>	10,60 (-44,67-33,3) <sup>3, 4-7</sup>	-53,2 ((-122,8)-(-0,8)) <sup>2, 4-7</sup>	47,2 (24,4-63,8) <sup>2, 3</sup>	-31,1 (-40,78-0,95) <sup>4-7</sup>	-62,7 ((-124,8)-(-2,8)) <sup>4-7</sup>	79,0 (24,6-145,5) <sup>2, 3</sup>

Примечания: <sup>кГ</sup> — значимые различия показателя от уровня в КГ;  $p < 0,05$  по W-критерию Вилкоксона, критерию хи-квадрат Пирсона; <sup>2, 3, 4-7</sup> — значимые различия показателя от уровня на 2-е (после 150 мг), 3-и (после 300 мг) или 4-7-е (после 400 мг) сутки терапии с этилметилгидроксипиридином сукцинатом;  $p < 0,05$  по T-критерию Вилкоксона, критерию хи-квадрат Пирсона, критерию Краскела — Уоллиса.

(рис. 2) высокие ВОКС между динамикой 1-го ИК и изменениями ОСМ в диапазонах: 5-6 Гц и 24-25 Гц (Сер активности) ( $\rho = -0,7$  ( $-0,8$ ),  $\tau = -0,9$  ( $-1$ )), 6-7,5 Гц (ХЭ активности) ( $\rho = -0,7$  ( $-0,8$ ),  $\tau = -0,9$  ( $-1$ )), 0-1 Гц (предиктор НГ активности) и 4-5 Гц (Адр активности) ( $\rho = -0,68$  ( $-0,78$ ),  $\tau = -0,9$  ( $-1$ )). Важно отметить, что только при введении препарата в дозировке 400 мг были зафиксированы (рис. 2) ВПКС между изменениями активности холинергической (6-7,5 Гц) и серотонинергической (24-25 Гц) НС ( $\rho = 0,7$  ( $0,8$ ),  $\tau = 0,9$  ( $1$ )), между изменениями активации дофаминергической (11-12 Гц) и серотонинергической (5-6 Гц и 24-25 Гц) НС ( $\rho = 0,7$  ( $0,8$ ),  $\tau = 0,8$  ( $0,9$ )) ЦНС.

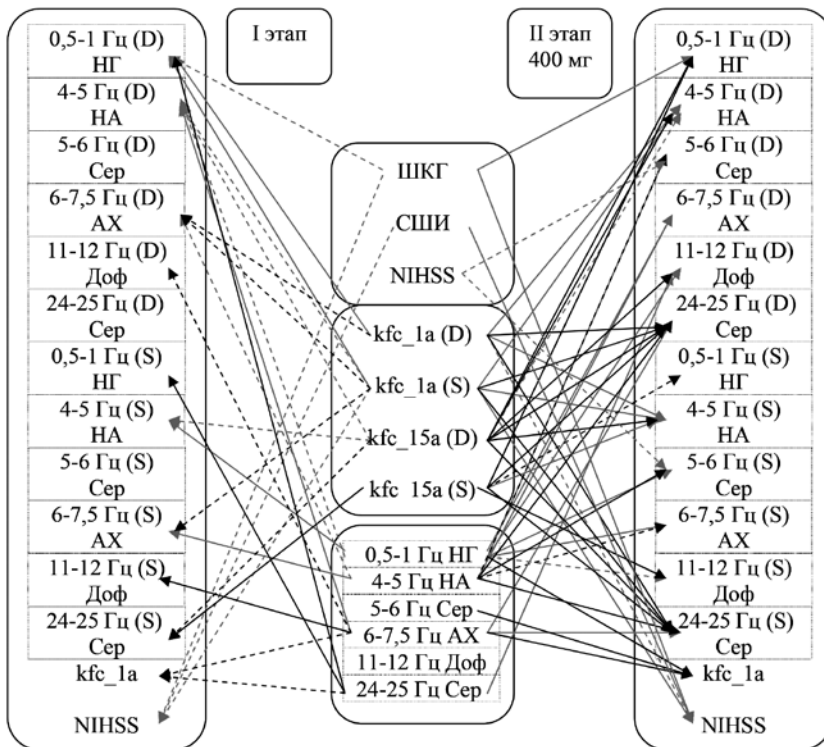
Таким образом, снижение уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна (уменьшение значений 1-го, рост параметров 15-го ИК) и связанное с ним восстановление сознания (увеличение в баллах по ШКГ и СШИ, падение в баллах по шкале NIHSS) при терапии с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината в максимальной дозировке

(800 мг в сутки) было связано с синхронной активацией серотонинергической и дофаминергической нейромедиаторных систем (табл. 3-5, рис. 1, 2).

С 2008 г. по настоящее время мы проводим исследования эффектов этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза [4, 18, 19]. Однако механизмы снижения дезорганизации ЭЭГ-паттерна, выявленные нами в предыдущих исследованиях, были связаны прежде всего с механизмами глиотрансмиссии, которые обеспечивают оптимальную нейротрансмиссию для восстановления сознания при ОЦН, восстановлением внутрочерепного кровотока, что проявлялось снижением уровня асимметрии кровотока, снижением линейной и систолической скорости кровотока практически до нормальных значений, уменьшением вазоконстрикции интракраниальных сосудов с динамикой холинергических и адренергических нейромедиаторных систем ЦНС.

Основные нейротрансмиттерные теории последних лет связывают формирование комы с наличием очагов поражения в области орального и парабрахиального ядер моста (глутаматергическая система ретикулярной формации), locus coeruleus (LC — голубое пятно — норадренергическая система), ядра шва (серотонинергическая система), латеродорсального и педункулопонтинного ядер покрышки моста (холинергическая система) [1, 20].

Так, гипотеза «срединных связей» («mesocircuit») [21] доказывает, что кома основана на нарушении функции дорсального пути, ключевой структурой которого является таламус. Некоторые авторы считают [21], что восходящие (холин-, серотонин- и норадренергические афференты восходящей активирующей системы ствола головного мозга) и нисходящие (про-



**Рисунок 2** Изменения корреляционных связей (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) в динамике терапии у пациентов в группе исследования  
Примечания:

- достоверные высокие положительные (прямые) связи ( $0,7 < k < 0,99$ ,  $p < 0,05$ )
- достоверные высокие отрицательные (обратные) связи ( $-0,7 > k > -1$ ,  $p < 0,05$ )
- достоверные средние положительные (прямые) связи ( $0,5 < k < 0,69$ ,  $p < 0,05$ )
- достоверные средние отрицательные (обратные) связи ( $-0,5 > k > -0,69$ ,  $p < 0,05$ )



екциями от коры лобных долей) влияния на центральный таламус модулируют уровень бодрствования [1]. Средние шипиковые нейроны (MSN) стриатума, содержащие глутамат, посылают ГАМКергические ингибиторные проекции к внутреннему сегменту бледного шара (GPi). В отсутствие этих влияний GPi тонически ингибирует центральный таламус [1]. Активность MSN также регулируется дофаминергической системой (от вентральной покрышечной области и черной субстанции) [1], поэтому подавление активности MSN в результате недостаточности дофаминергической модуляции этих нейронов может играть ключевую роль в нарушении функционирования нейрональных систем переднего мозга и приводить к развитию синдромов нарушенного сознания.

Еще одна нейротрансмиттерная гипотеза (дофаминовая) основывается на прямом или косвенном повреждении восходящих (нигростриарного и мезокортико-лимбического) и нисходящих (от префронтальной коры к стриатуму и таламусу, от передних отделов поясной извилины к стриатуму) путей дофаминергической системы, что приводит к развитию выраженных когнитивных нарушений [22].

Существует еще одна теория нейротрансмиттерных нарушений уровня сознания, которая основывается на нарушении взаимодействия между норадренергической и дофаминергической системами мозга, которые, как известно, совместно участвуют в осуществлении психической деятельности, двигательных, эндокринных функций. Основные ядра обеих систем локализованы в стволе головного мозга, откуда берут начало длинные аксоны, иннервирующие практически все отделы ЦНС. Отдельные ядра (парабрахиальные и паранигральные) содержат как дофаминергические, так и норадренергические нейроны [20]. Показано, что норадренергическая система оказывает модулирующее влияние на дофаминергическую [1], обе системы тесно взаимодействуют между собой как агонисты или антагонисты практически на всех уровнях ЦНС. Их полноценное взаимодействие является обязательным условием поддержания уровня сознания и осуществления целостной психической деятельности.

Таким образом, в настоящем исследовании у пациентов, получавших дополни-

тельно к стандартному протоколу терапии ишемического инсульта этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор®) в максимальной суточной дозировке, была зафиксирована активация серотонинергического и дофаминергического нейротрансмиттерных механизмов восстановления сознания (синхронный рост ЭЭГ-активности в диапазонах Сер и Доф НС ЦНС), что повышало шанс восстановления сознания до 15 баллов по ШКГ к 10-м суткам терапии в группе исследования.

## Выводы

1. Шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по ШКГ («оглушение») к 3-м суткам терапии был выше в группе пациентов, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор®) ( $OR \pm 95\%$  ДИ=0,137 (0,043-0,435) при стандартной ошибке отношения шансов  $S=0,589$ ).
2. Шанс статистически значимого снижения уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна (уменьшение показателя  $kfc_1$  на 30% и более) был выше в группе пациентов, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор®) ( $OR \pm 95\%$  ДИ=0,156 (0,047-0,516) при стандартной ошибке отношения шансов  $S=0,612$ ).
3. Установлено, что введение этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексикор®) в максимальной дозировке (800 мг в сутки) обеспечивает значимое снижение уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна и связанное с ним восстановление сознания за счет синхронной активации серотонинергической и дофаминергической нейромедиаторных систем.

## Список использованной литературы

1. Александрова Е.В. Нейромедиаторные основы сознания и бессознательных состояний / Е.В. Александрова, О.С. Зайцев, А.А. Потапов // Вопросы нейрохирургии. — 2014. — № 1. — С. 26-32.
2. Шанина Т.В. Влияние дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиттерных систем на течение и исход ишемического инсульта / Т.В. Шанина: Автореф. дис. к. мед. н. — М., 2005. — 14.00.13. — 136 с.
3. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений

- в патогенезе гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2004. — № 2. — С. 2-11.
4. Беленичев И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный и др. — К.: Логос, 2015. — 512 с.
  5. Черний Т.В. Концепція патогенетичної нейропротекції ураженого мозку (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.04. — Луганськ, 2013. — 34 с.
  6. Мексидол — чемпион в неврологии // Ремедиум. — 2013. — № 4. — С. 33.
  7. Дворкович В.П., Дворкович А.В. Оконные функции для гармонического анализа сигналов. — М.: Техносфера, 2014. — 112 с.
  8. 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.
  9. Черный В.И. Особенности применения ноотропов в комплексной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза / В.И. Черный, И.А. Андронova, Т.В. Черный, Г.А. Городник // Основные направления фармакотерапии в неврологии. Материалы XV Международной конференции 24-26 апреля 2013 г., Судак. — С. 133-140.
  10. Электроэнцефалографический анализ взаимодействия глутамат- и холинергической систем мозга: Автореф. дис... по ВАК оз.00.13, к.б.н. Ахметова Е.Р. — Пушкино, 2000. — 99 с.
  11. Черный В.И. Острая церебральная недостаточность (4-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, В.Н. Ельский, Г.А. Городник. — Донецк, 2010. — 434 с.
  12. Гришанова Т.Г. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров / Т.Г. Гришанова, А.В. Будаев, Е.В. Григорьев // Медицина неотложных состояний. — 2011. — № 1/2. — С. 86-90.
  13. Віничук С.М. Мозговой інсульт / С.М. Віничук. — К., 1998. — 50 с.
  14. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStst / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко — Д.: Папакица Е.К., 2006. — 214 с.
  15. Лях Ю.Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 155-167.
  16. Жирмунская Е.А. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев. — М.: Наука, 1984. — 79 с.
  17. Черный Т.В. Энергопротекция в лечении гипоксии, обусловленной острой церебральной недостаточностью / Т.В. Черный, Л.В. Натрус, В.И. Черный, И.А. Андронova // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2012. — Т. 8, № 1. — С. 60-65.
  18. Черный В.И. Дозозависимый эффект сукцината 2-этил-6-метил-3-оксипиридина в активации нейротрофи у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза / В.И. Черный, И.А. Андронova, Т.В. Черный, Г.А. Городник // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 188-194.
  19. Черный В.И. Применение количественной электроэнцефалографии в диапазонах, отражающих нейромедиаторную активность, для оценки эффективности нейрометаболической терапии / В.И. Черный, И.А. Андронova, Г.А. Городник, Т.В. Черный // Міжнародний неврологічний журнал. — 2017. — Т. 88, № 2. — С. 23-34.
  20. Fuller P. Reassessment of the Structural Basis of the Ascending Arousal System / P. Fuller, D. Sherman, N.P. Pedersen, C.B. Saper, J. Lu // J. Comparat. Neurol. Res. Systems Neurosci. — 2011. — Vol. 519. — P. 933-956.
  21. Schiff N.D. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis // Trends Neurosci. — 2010. — Vol. 33. — P. 1-9.
  22. Bales J.W. Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: A dopamine hypothesis / J.W. Bales, A.K. Wagner, A.E. Kline, C.E. Dixon // Neurosci Biobehav. Rev. — 2009. — Vol. 33. — P. 981-1003.

Надійшла до редакції 19.03.2018 року

## THE ENERGY-SYNTHESIZING ROLE OF SUCCINATE IN THE RECOVERY OF CONSCIOUSNESS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN AN ACUTE PERIOD

V.I. Cherniy, I.A. Andronova, T.V. Cherniy, M.A. Andronova, G.A. Gorodnik

### Abstract

The article presents the results of a survey of 59 patients (46 men and 13 women) aged 36 to 72 years with a diagnosis of «ischemic stroke (AI)». Study design: an open prospective study of the «case-control» type. 32 patients of the 1st group (comparison group) received therapy according to the standard protocol (SP). 27 patients of the 2nd group (study group) received the preparation ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexicor®) in addition to the standard protocol of treatment in a single dose of 150 to 400 mg (daily not more than 800 mg) in dilution to 200 ml of physiological solution intravenously drip (rate 30 cap/min). Clinical forms of consciousness disorders, somatic and neurological status, the depth of coma in patients using the Glasgow coma scale (GCS), the Scandinavian stroke scale (SSC), the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were assessed. As a hardware component of the diagnostic complex, the computer digital encephalograph NIHON KOHDEN EEG-1200 was used. Absolute (AP) and relative (RP) spectral power of the EEG were studied. For the integrated quantitative analysis of the EEG, the following indicators were used:  $kfc_{15}(\delta+\theta+\beta_1) / (\alpha+\beta_2)$  and  $kfc_{15}(\alpha/\beta_2)$ . All received data were processed using mathematical statistics methods, using correlation analysis.

It was found that the chance of recovery of consciousness to 11 or more GCS points («stunning») by the 3-rd day of therapy was higher in the group of patients, where supplementary to the standard protocol for the treatment of ethylmethylhydroxypyridoxine succinate (OR±95% CI=0.137 (0.043 -0.435) with the standard odds ratio error S=0.589).

The chances of a statistically significant reduction in the level of disorganization of the EEG pattern (a 30% or greater reduction in the  $kfc_{15}$  index) were higher in the group of patients who applied in addition to the standard protocol for the treatment of ethylmethylhydroxypyridoxine succinate (OR±95% CI=0.156 (0.047-0.516) odds ratio error S=0.612).

The introduction of ethylmethylhydroxypyridine succinate in the maximum dosage (800 mg per day) provides a significant reduction in the level of disorganization of the EEG pattern and, associated with it, restoration of consciousness due to synchronous activation of serotonergic and dopaminergic neurotransmitter systems.

**Keywords:** ischemic stroke, quantitative EEG analysis, neurotransmitter exchange, ethylmethylhydroxypyridine succinate.