

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА
ПРОТИВ ВОИНСТВУЮЩЕГО РЕДУКЦИОНИЗМАИван Юрьевич Торшин¹, Ольга Алексеевна Громова^{1,2}

¹ Российский центр «Нейробиология» Института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва, 109652, Бол. Тишинский пер. д.26, стр. 15-16, ² ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия МЗ РФ», 153462, г. Иваново, ул. Фридриха Энгельса, 8, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Реферат. Рассмотрены механизмы мультимодального воздействия церебролизина и других препаратов на коррекцию ишемического мозгового инсульта. Показано, что церебролизин обладает как нейропротекторным, так и нейротрофическим эффектом через апоптоз, антиоксидацию, нормализацию микроэлементного состава мозга, ингибирование амилоидогенеза и иммуномодулирование. Эти сведения подкреплены положительными результатами исследований доказательной медицины.

Ключевые слова: церебролизин, нейропротекторы, нейротрофические средства.

СУГЪШТАН РЕДУКЦИОНИЗМАГА КАРШЫ
ЦЕРЕБРОЛИЗИННЫ• МУЛЬТИМОДАЛЬ Т•ЭСИРЕ

Иван Юрьевич Торшин, Ольга Алексеевна Громова

ЮНЕСКОны микроэлементлар институты карамагындагы Россия “Нейробиология” үзге

Церебролизинны• һәм башка препаратларны• ишемик ми инсульты коррекциясен• мультимодаль йогынтысы механизмнары тикшерелг•н. Церебролизинны• апоптоз, мине• микроэлементлар составын антиоксидациял•ү һәм нормаль•штерү, амилоидогенезны ингибираштыру һәм иммуннары модуль•штерү аша нейропротектор һәм нейротрофик эффектка ия булуы күрс•телг•н. • леге м•гълүматлар д•лил•л•н•н медицинаны• у•ай н•ти•л•ре бел•н ныгытылган.

Төп төшенч•л•р: церебролизин, нейропротекторлар, нейротрофик чаралар.

MULTIMODAL EFFECT OF CEREBROLYSIN
VERSUS AGGRESSING REDUCTIONALISM

Ivan. Yu. Torshin, Olga. A. Gromova

¹The Russian centre «Neurobiology» of UNESCO Microelement Institute, Moscow, 109652, Bolshoi Tishinsky street, house 26, building 15-16, ² Ivanovsky State Medical Academy of Health Ministry of the Russian Federation, 153462 Ivanovo, F. Engels street, house 8 e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Mechanisms of multimodal effect of cerebrolysin and other preparations for correction of ischemic cerebral insult were studied. It was shown that cerebrolysin has both neuroprotective, and neurotrophic effect via apoptosis, antioxidation, brain microelement normalization, inhibition of amyloidogenesis and immunomodulation. These data are confirmed by positive investigation results of demonstrative medicine.

Key words: cerebrolysin, neuroprotectors, neurotrophic means.

В России заболеваемость мозговым инсультом (МИ) составляет 450 тысяч случаев в год. Длительные госпитализации, большие потери производительности и высокая стоимость как срочного, так и длительного лечения больных указывают на чрезвычайную необходимость действенных лекарственных препаратов, направленных на восстановление и профилактику инсульта. В настоящее время такие препараты известны и хорошо изучены. Повсеместному внедрению и успешному применению этих препаратов противостоит ряд факторов как социального, так и научного плана.

Мы можем проиллюстрировать эти проблемы, рассмотрев сравнительно недавний обзор по нейропротективной терапии, который начинается с чисто риторического вопроса «Является ли нейропротективная терапия инсульта фантазией, придуманной кабинетными учеными?» [10]. Хотя, по всей видимости, авторы данного обзора путают нейропротективную терапию с нейротрофической, а фундаментальные исследования в области клеточной биологии с «кабинетностью». В этом обзоре поднимается ряд важных вопросов, касающихся проведения и интерпретации клинических испытаний нейропротективных препаратов. В частности, авторы сформулировали различия между *предклиническими* (т.е. биохимическими исследованиями и экспериментами на моделях животных) и *клиническими испытаниями*, которые следует иметь в виду для адекватной интерпретации результатов оценки эффективности препаратов. Различия между предклиническими и клиническими исследованиями заключаются в разных временных интервалах от начала ишемии до введения препарата, длительности курса, дозировании препарата и т.д. Эти существенные различия в критериях терапевтической эффективности приводят к конфликтующим

результатам различных клинических исследований даже одного и того же препарата. Наличие большого числа противоречивых результатов не может не вызывать неоднозначного и зачастую негативного отношения большинства практикующих врачей-неврологов к нейропротективным и нейротрофическим препаратам.

ных воздействий того или иного препарата при МИ. Ишемическая патология мозга есть серия сложных дезорганизирующих изменений нейрохимии, приводящая к нейроапоптозу (программируемой клеточной смерти нейронов) и в то же время к некрозу клеток головного мозга (рис. 1а). Последовательность патофизиоло-

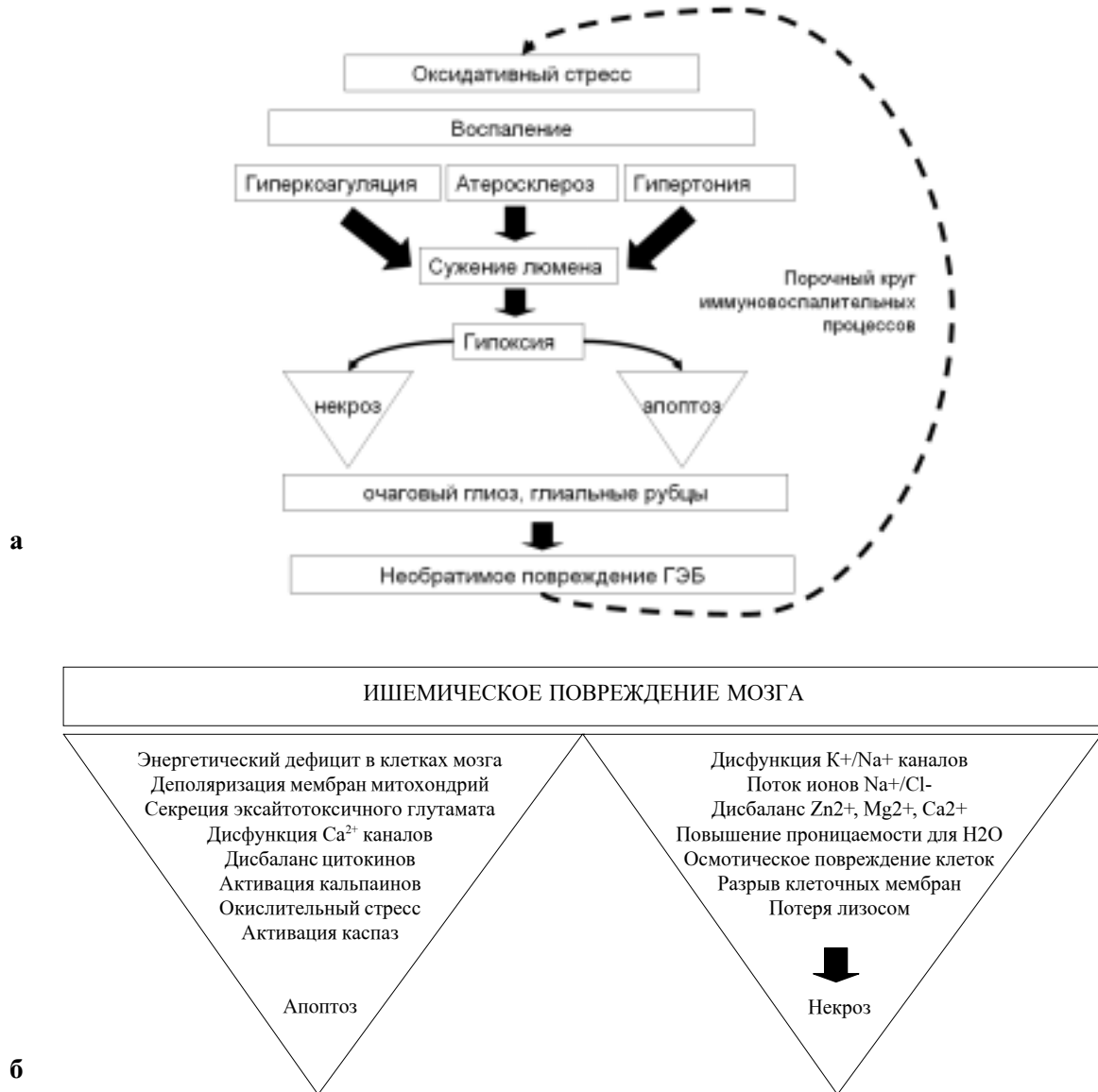


Рис. 1. Каскад патогенетических процессов при ишемии головного мозга: а — общая схема процесса; б — апоптоз и некроз.

Однако противоречащие данные клинических испытаний (т.е., результатов доказательной медицины) являются лишь одной из причин повсеместно распространенного скепсиса по отношению к данной разновидности инсульта-терапии. Другой, не менее важной причиной выступает *редукционизм* — упрощенное догматизирование физиологических и молекуляр-

гических процессов, приводящих, например, к апоптозу при ишемии головного мозга включает по меньшей мере семь-восемь стадий, представленных на рис. 1б.

Редукционизм и инерция в биологическом мышлении являются, по всей видимости, одним из основных препятствий в современных биомедицинских исследованиях самых различных

типов [25]. В нашем конкретном случае с нейропротекцией редукционизм состоит в *сверхупрощении* механизма прогрессии ишемического каскада к апоптозу и выделении какой-либо так называемой ключевой стадии данного процесса. Затем осуществляется редукционистская оценка воздействия препарата по отношению к этой якобы «принципиальной» стадии. Совершенно очевидно, что выбор такой стадии полностью произволен и основан исключительно на пренебрежении той или иной стороной процесса. Например, можно отметить, что *ключевой стадией ишемического каскада является апоптоз, так как он и приводит к гибели нейронов*. Вместе с тем нельзя отрицать, что *ключевой стадией ишемического каскада выступает энергетический дефицит, так как он и приводит к прогрессированию ишемии*. Таким образом, редукционистическое понимание патофизиологии будет автоматически приводить ко множеству конфликтующих точек зрения, каждая из которых основана на частичном понимании *единого* сложного процесса — ишемического каскада.

Редукционизм заключается не только в сверхупрощенном понимании патофизиологии, но и в разработке лекарственных средств, основанных на таком понимании. Например, в вышеупомянутом обзоре [10] приводится ряд испытаний фармакологических препаратов, которые положительно воздействуют только на одну из стадий ишемического каскада и практически не влияют на другие стадии. Весьма возможно, что узкий спектр физиологического воздействия этих препаратов напрямую связан с трудностями в регистрации и воспроизводимости терапевтического эффекта подобного рода «нейропротекторных» препаратов. В то же время препарат, положительно воздействующий на различные аспекты ишемического каскада будет намного эффективнее, чем препарат, воздействующий только на единичный (но якобы принципиальный) аспект патофизиологии МИ.

Церебролизин, основанный на переработке экстракта головного мозга свиней, — это эффективный ноотропный препарат, отвечающий принципам нейротрофической терапии. В настоящее время он является практически единственным нейропротектором с механизмом действия, *подобным естественным факторам роста и с доказанной in vivo и in vitro нейроспецифической активностью*. Обладая крайне широким составом, включающим сотни

различных молекулярных компонентов [4], церебролизин физиологически мультимодален и положительно воздействует практически на все стадии ишемического каскада. Далее мы рассмотрим более подробно клеточную и молекулярную физиологию развития МИ, механизмы нейропротекции церебролизином и наиболее достоверные данные доказательной медицины, касающиеся нейропротекторного действия церебролизина.

Клеточная и молекулярная физиология МИ

Закупорка сосуда головного мозга с последующим недостатком энергии в пострадавшей артериальной области инициирует последовательность событий ишемического каскада, ведущих к церебральному инфаркту. Эти события начиная от деполяризации клеток и заканчивая гибелью клеток и воспалительным ответом развиваются от места первоначальной закупорки, которая таким образом является ядром ишемического процесса. В ишемическом ядре церебральный кровоток падает до 20% от нормального значения, что приводит к развитию ишемического повреждения за считанные минуты. Как следствие недостатка энергии и разрушения ионного гомеостаза клетки переходят на анаэробный метаболизм, и в результате процессов деполяризации, липолиза мембран и инициации апоптоза наступает гибель клеток. Ткань мозга между ишемическим ядром и близлежащим неповрежденным участком мозга определяется как ткань с повышенным риском или с так называемой полутенью (пенумброй); она и может быть спасена путем нейропротекции.

Целью нейропротективной терапии острого МИ являются предупреждение повреждений, а также восстановление клеток зоны пенумбры. Достижение этих целей становится возможным при реперфузии и уменьшении частоты активации ишемического каскада по всем его стадиям. На молекулярном уровне эти стадии опосредуются многими сотнями различных белков и включают различные факторы нейрохимической регуляции, такие как низкомолекулярные соединения (глутамат, ГАМК, допамин, окись азота II и др.), олигопептиды, имеющие гормональные и нейромедиаторные свойства (ангиотензин, эндотелин, энкефалины, атриальные пептиды), нейротрофические факторы роста (белки NGF, BDNF, FGF, TNF, нейропозитины CNTF и лейкоингибирующий фактор), интерлейкины, которые опосредуют процессы воспаления (в частности,

IL-1b, IL-6, IL-10), белки, вовлеченные во внутриклеточные сигнальные каскады (MAPK, CREB, FAS, p53, JNK, NF-KB) и др. (рис. 2). Сама сложность и физиологическое разнообразие данных процессов подсказывают, что наиболее эффективными будут препараты, воздействующие соответствующим образом на большее количество вышеупомянутых патофизиологических процессов.

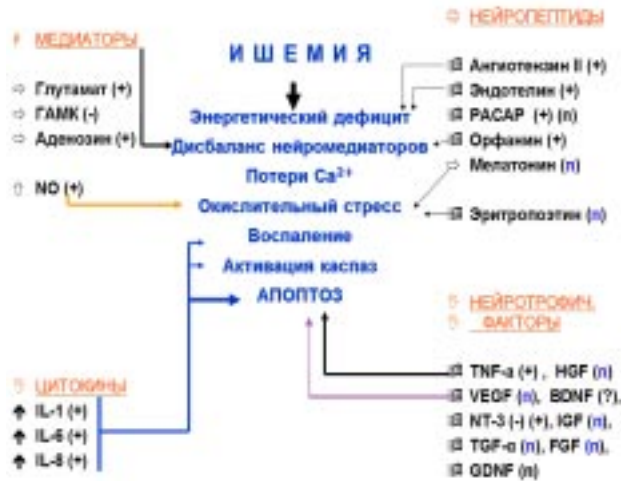


Рис. 2. Основные ступени ишемического каскада и соответствующие молекулярные механизмы [28].

Молекулярные механизмы нейропротекции и воздействие церебролизина

Цель нейропротекции состоит в уменьшении ишемического повреждения нейронов, что приводит к неврологическому выздоровлению и уменьшению недееспособности. Потенциальные преимущества нейропротекции включают ее широкую применимость, потенциал для догоспитального применения без необходимости в визуализации и потенциальную совместимость с другими видами терапии острого МИ (включая тромболитис и гипотермию).

Следует различать нейропротективную и нейротрофическую терапии. *Нейропротекция* представляет собой спектр терапевтических воздействий, направленных на защиту нейронов от апоптоза или дегенерации в результате острого повреждения мозга или хронических нейродегенеративных заболеваний. *Нейротрофическая терапия* — это избирательное изменение метаболизма нервной ткани, направленное на уменьшение острого или хронического нейронального повреждения или стимуляцию функциональной активности мозга, не

вызывающее выраженного истощения нейронов. Иными словами, нейротрофическая терапия способствует росту нейронов и обновлению нервной ткани, а нейропротекция препятствует преждевременному отмиранию (апоптозу) нейронов сохраняя таким образом нервную ткань. Оба эти процесса важны для успешного восстановления функционирования головного мозга после инсульта. Церебролизин обладает как нейротрофическим, так и нейропротекторным эффектами [4].

В настоящее время известно о двух сигнальных путях клеточного выживания, связанных с активацией или ингибированием апоптоза: PI3K/Akt/GSK-3 и Ras/Raf-1/MEK/ERK (рис. 3). Эти молекулярные механизмы представляют собой каскад ферментативных реакций, запускающихся продуктами метаболизма (3,4,5 инозитол-3 фосфат), нейротрофическими факторами, факторами роста, которые изменяют склонность клеток к апоптозу.

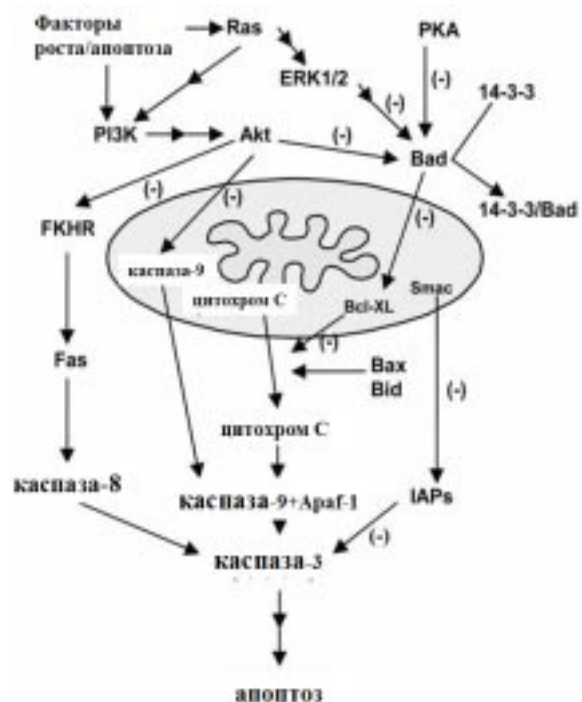


Рис. 3. Основные сигнальные пути клеточного выживания, действующие через модуляцию апоптотических процессов.

Нейрорегенерация основана на способности нейронов к делению и миграции [11]. Спраутинг (т.е. «прорастание» новых аксонов) нейронов происходит под воздействием системы нейротрофических факторов и, вероятно, сигнальные пути, заключающиеся в активации

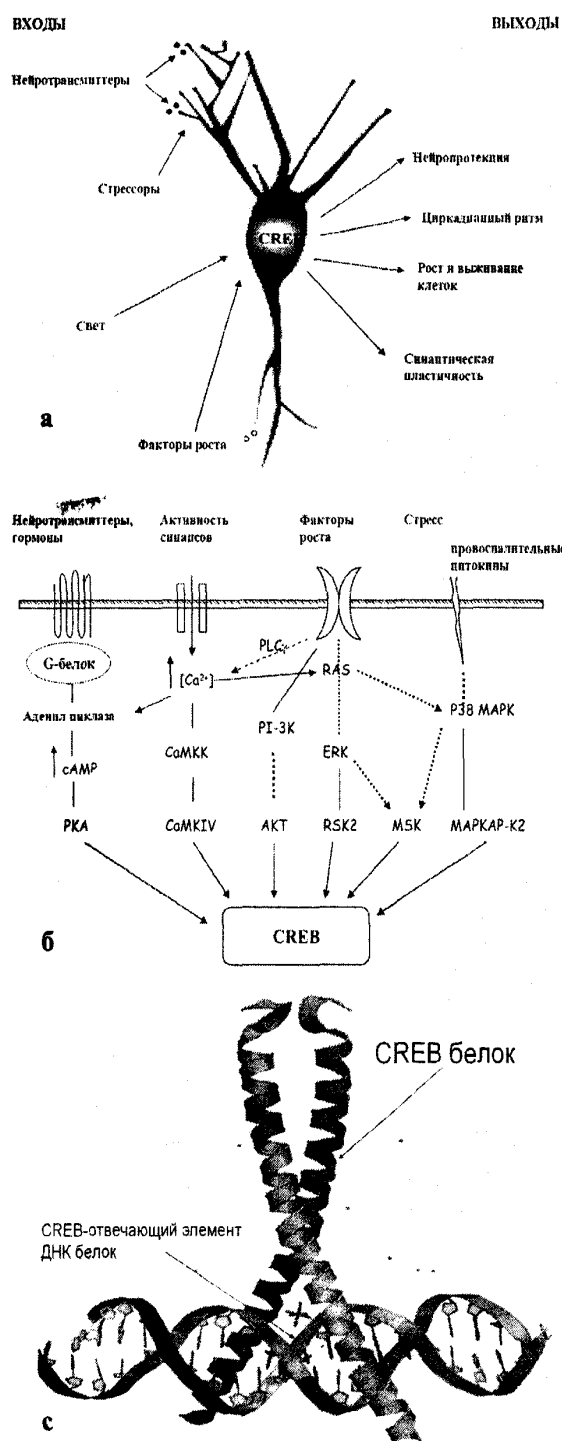


Рис. 4: а — CREB как центральное молекулярное звено активирующее нейрорегенерацию; б — каскады влияющие на CREB ; в — пространственная модель CREB.

CREB белка (cAMP response element-binding, белок-связывающих цАМФ-отвечающие элементы ДНК через цАМФ сигнальный каскад) являются посредником нейрорегенерации. Белок CREB служит, вероятно, центральным звеном

различных путей активации нейрорегенерации, действующим через разные молекулярные пути (рис. 4).

Стимуляция нейрорегенерации тем или иным методом приводит к более активному росту аксональных отростков нейронов (так называемому спраутингу нейронов). Так, например, при систематическом удалении ингибитора роста аксонов посредством моноклональных антител из фокальных ишемических поражений у крыс наблюдались [21] более активное ветвление дендритов и плотность новых аксональных отростков нейронов, обрабатываемых данными антителами (рис. 5).

Нейропротективное воздействие церебролизина при ишемии оказывается прежде всего через антиоксидантное воздействие и антиапоптотические эффекты. Окислительный стресс рассматривается как один из основных механизмов повреждения нейрона при различных патологиях нервной системы [1]. К антиоксидантному воздействию церебролизина относятся защита клеток от повреждений, вызываемых глутаматом и иодацетатом [12], высокая общая активность супероксиддисмутаза [3], индуцирование экспрессии металлотioneинов 1 и 2 [22] и стимуляция экспрессии гена BBB-GLUT-1, специфического транспортера глюкозы [8]. Антиапоптотические эффекты церебролизина проявляются как ингибирование активации глиальных клеток мозга [16], торможение апоптоза кортикальных нейронов, стимуляция роста кортикальных нейронов в культуре [24], снижение количества апоптотирующих клеток после стрессорного воздействия и ингибирование калпаинов, что защищает цитоскелет нейрона [30].

Действие церебролизина, однако, не ограничивается антиоксидантным и антиапоптотическим эффектами [4]. Именно благодаря своему уникальному многокомпонентному составу (включающему, в частности, нейропептиды, аминокислоты, макро- и микроэлементы, липиды и витамины) действие церебролизина охватывает многие звенья патогенетической цепи событий, имеющих место при большинстве неврологических заболеваний (рис. 6).

В частности, нейтрализация церебролизином нейротоксического действия глутамата имеет особое значение для нейропротективного эффекта данного препарата. Эксайтотоксичность глутамата известна по крайней мере с 1957 г., когда в работе [17] было показано токсическое действие глутамата

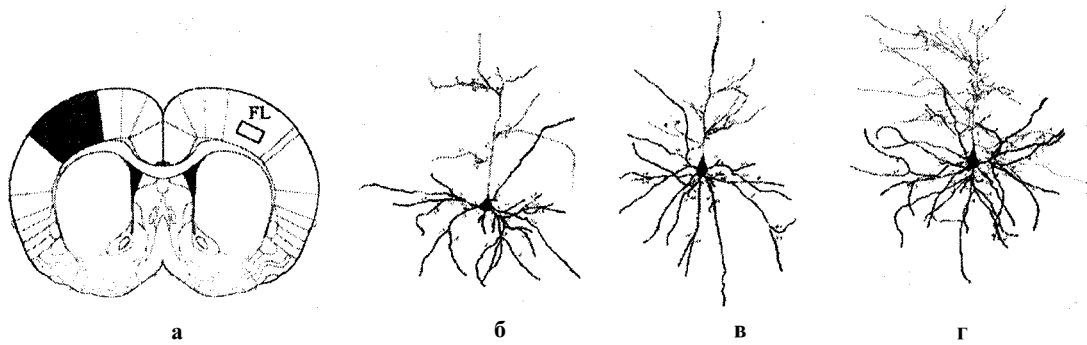


Рис 5. Влияние нейропротекторной терапии на рост нейронов (модель инсульта у крыс [21]): а — темным цветом выделен участок коры после окклюзии средней мозговой артерии; б — пирамидный нейрон после инсульта; в — через 6 недель после инсульта; г — пирамидный нейрон через 6 недель после инсульта при модельной нейропротективной терапии (терапия заключалась в удалении ингибитора роста аксонов посредством моноклональных антител).

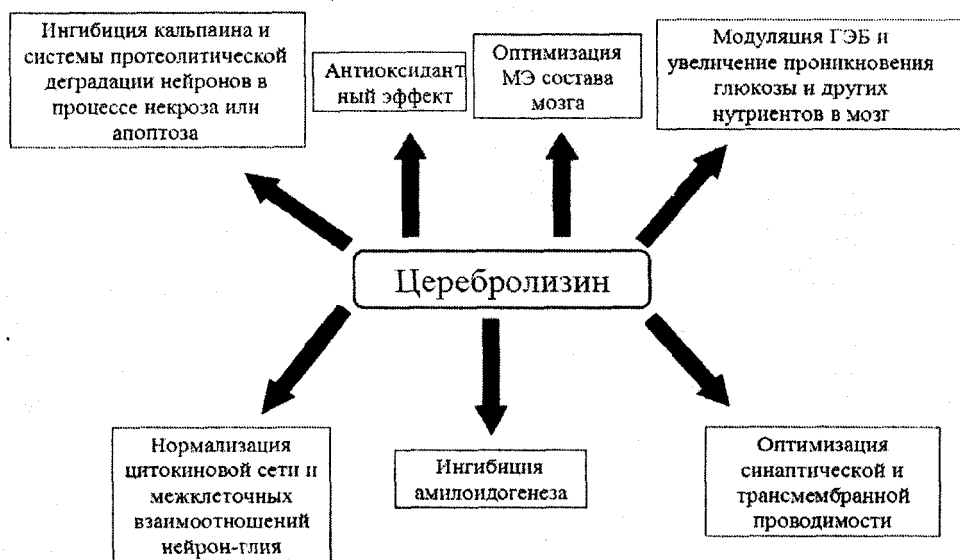


Рис. 6. Мультимодальный нейротрофический и нейропротекторный эффекты церебролизина.

натрия на головной мозг. Позднее была предложена эксайтотоксическая гипотеза нейротоксичности [20] и проведены первые попытки нейропротективной терапии. Было доказано, что церебролизин предупреждает повреждение нейронов, обусловленное эксайтотоксичностью [26].

Церебролизин и терапия ишемического МИ

Терапевтическая стратегия при ишемическом МИ может проводиться по нескольким направлениям в зависимости от стадии заболевания [6, 7]. *Реперфузионная терапия* (антикоагулянты, тромболитики) имеет смысл от первых минут до 3-6-го часов заболевания. *Первичная нейропротекция* (антагонисты глутамата и Ca^{2+}) наиболее эффективна до 6-7 суток после начала заболевания, а *вторичная*

нейропротекция (ингибиторы провоспалительных цитокинов, антиоксиданты и ингибиторы оксидативного стресса) применяется на более поздних стадиях заболевания. В то же время *нейротрофическая терапия* (в частности, церебролизин) может применяться от первых часов развития инсульта до 7-го и последующих дней восстановительной фазы.

Для каждого из этих терапевтических направлений характерны особые группы препаратов. Например, *пирacetam* восстанавливает нарушенный метаболизм коры через увеличение концентрации АТФ, но его безопасность применения при МИ обсуждается. *Цитиколин* восстанавливает клеточные мембраны нейронов за счет усиления синтеза фосфатидилхолина. *Цитофлавин* содержит естественные метаболиты

Таблица

Результаты клинических исследований церебролизина у больных с МИ

Дизайн исследования	n	в/в дозировка и время лечения	Ссылка
Проспективное открытое	277	10 мл/д, 10 дней	[6,7]
Контролируемое двойное слепое	146	50 мл/ д; 21 день	[15]
Контролируемое рандомизированное открытое	287	50 мл/д; 10 дней	[29]
Контролируемое двойное слепое	48	20 мл/ д; 20 дней	[13]
Контролируемое двойное слепое	60	30 мл/ д; 30 дней	[19]
Контролируемое открытое	418	50 мл/ д; 21 день	[14]
Неконтролируемое открытое	392	30 мл/ д; 21 день	[27]
Неконтролируемое открытое	23	15 мл/ д; 21 день	[9]
Неконтролируемое открытое	82	10-30 мл/ д; 5 дней	[5]

организма и витамины (рибоксин, янтарная кислота, рибофлавин, никотинамид) и обладает умеренным вторичным нейропротекторным и антиоксидантным эффектами.

Церебролизин — препарат естественного происхождения. В дополнение к основным эффектам (антиоксидантный, антиапоптотический) церебролизин обладает иммуномодулирующими свойствами, предохраняет микротрубочки, что имеет важное значение в плане воздействия на ишемическую полутень [23], оптимизирует синаптическую и трансмембранную проводимости и положительно влияет на гомеостаз железа и лития. К плейотропным эффектам препарата относится его положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему [4]. Нейропротективные и нейротрофические эффекты церебролизина тормозят развитие патофизиологических процессов ишемического каскада, следствием которого и является клиническая эффективность препарата в течение острой и восстановительной фаз инсульта. Данные доказательной медицины воспроизводимо указывают на значимый нейропротекторный эффект церебролизина.

Доказательные исследования церебролизина в клинической практике

По данным литературы, на настоящий момент проведено 132 клинических исследования церебролизина доказательного типа. Большинство этих исследований включало больных с ишемическим МИ и деменцией. В отличие от исследований нейропротекторных препаратов обсуждаемых в обзоре [10], изучение церебролизина предусматривало функциональный исход нейропротекции, длительное наблюдение и различные схемы применения препарата. Суммарно в клинических исследованиях церебролизина для лечения ишемического МИ принимали участие 2158 пациентов: 1425 человек лечили церебролизин, 733 — плацебо. Из них 912 (475 пациентов получали церебролизин, 437 — плацебо) были включены в рандомизированные контролируемые клинические исследования (см. табл.). Ниже мы приводим отдельные примеры данных исследований.

В работе А. Huffner et al. [13] зарегистрированы результаты моноцентрового двойного слепого плацебо контролируемого исследования. Лечение проводилось в течение 12 часов (среднее значение — $7,8 \pm 3,7$ часа) после начала первых симптомов.

Больных обследовали в 1, 5, 10, 20-й дни лечения, и дальнейшее наблюдение проводилось через 2 месяца после окончания лечения. Параметры эффективности включали индекс Бартела (BI), градационную шкалу оценки неврологического статуса (GNS), шкалу общего клинического впечатления (CGI) и физиологической оценки гемиплегии (РНА). Эффективность лечения, измеряемая по шкале GNS, не имела значительной разницы, но практически все подразделы шкалы GNS (сознание, речь, черепно-мозговые нервы, двигательная и сенсорная активность) и общий балл по шкале GNS имели лучшие показания в группе лечения церебролизин.

Двойное слепое контролируемое исследование [19] проводилось для оценки эффективности церебролизина у больных с острым ишемическим МИ. Было включено 60 больных (30 в каждой группе) с ишемическим МИ в бассейне средней мозговой артерии. Всем больным проводилось стандартное лечение. 30 больных получали дополнительно в/в вливание 30 мл церебролизина один раз в день в течение 30 дней. Начало лечения осуществлялось в течение 24 часов после начала инсульта. Эффективность оценивали при помощи шкал оценки уровней сознания, расстройства мышечной силы, расстройства чувствительности, психического состояния (MMS), теста ван Аллена и шкалы CGI. У больных, получавших

церебролизин, было отмечено увеличение мышечной силы в конечностях и статистически значимое увеличение силы ($p < 0,05$) в руке при сгибании локтя и захвате указательным пальцем. Уровень сознания показал уменьшение в контрольной группе ($p < 0,05$). У больных группы церебролизина наблюдалось значительное ($p < 0,05$) улучшение клинического результата (CGI) с восстановлением чувствительности. Дополнительно в группе леченных церебролизином были отмечены более высокие показатели когнитивных функций (MMSE тест; $p < 0,05$).

Двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование [29] охватывало 287 больных 45—75 лет с острым ишемическим МИ в бассейне сонной артерии. Они были госпитализированы в течение первых 48 часов после начала МИ и имели 8—22 балла по шкале NIH. 147 больным давали церебролизин (50 мл) в течение 10 дней. 140 больных принимали стандартное лечение без церебролизина. Уменьшения баллов по шкале инсульта NIH отмечалось в обеих группах больных во время наблюдения от начала до 28-го дня. Однако в группе леченных церебролизином коэффициенты улучшения на шкале инсульта NIH, оцениваемые на 3 (11,7%±17,1%), 11 (30,9%±21,3%), 21 (45,4%±21,6%) и 28-й (54,1%±19,0%) дни, были значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Отчетливое антиоксидантное воздействие церебролизина также предполагает значительное снижение инцидентности атеросклеротических явлений. Среди апополипротеинов ApoE занимает особое место по отношению к терапии церебролизином. Трансгенные мыши с дефицитом функционального ApoE показали значительное улучшение в когнитивных функциях при обработке церебролизином [18]. Дефицит функционального ApoE может наблюдаться у пациентов с аллелем ApoE E4. По всей видимости, церебролизин действует более эффективно на пациентов с E2/E3 генотипами ApoE [2], в то время как пациенты с генотипом ApoE E4 могут испытывать потребность в использовании более высоких доз препарата. Долгосрочные эффекты действия препарата также были выше у пациентов генотипами ApoE E2/E3.

Таким образом, терапия в остром периоде ишемического МИ направлена в основном на уменьшение функциональной дезинтеграции центральной нервной системы и последующих неврологических расстройств. Церебролизин

проявляет как нейропротекторный, так и нейротрофический эффекты через ингибирование апоптоза, антиоксидацию, оптимизацию микроэлементного состава мозга, ингибирование амилоидогенеза и иммуномодулирование. Широкий спектр физиологического воздействия подкрепляется положительными результатами исследований доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын, А.П., Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Гаврилова, С. АРОЕ-генотип и терапевтический ответ при болезни Альцгеймера / С. Гаврилова, И. Колыхалов, Г. Коровайцева, Г. Жариков, Я. Калын, Н. Селезнева // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т. 105 (4). — С. 27—34.
3. Громова, О.А. Структурный анализ и ферментативная антиокислительная активность нейрометаболических препаратов природного происхождения: церебролизина, церебролизата, билобила и актовегина / О.А. Громова, О.М. Панащенко // Микроэлементы в медицине. — 2001. — Т. 2, №1. — С. 23—27.
4. Громова, О.А. Церебролизин: анализ фундаментальных и клинических исследований, РСЦ ИМ ЮНЕСКО, Информационно-справочное издание / О.А. Громова, Е.В. Гупало, И.Ю. Торшин. — М., 2008. — 124 с.
5. Гусев, Е.И. Клинико-нейропсихологическое исследование церебролизина / Е.И. Гусев, Г.С. Бурд, А.Б. Гехт, В.И. Скворцова, М.А. Богомолова, М.В. Селихова // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1994. Т. 94 (1). — С. 9—13.
6. Скворцова, В.И. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.А. Шамалов, О.Б. Кербиков // Инсульт : Приложение к журналу «Неврология». — 2004. — Т. 11 — С. 51—55.
7. Скворцова, В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // Неврол. журн. — 2001. — Т. 6 №3. — С. 4—9.
8. Boado, R.J. Brain-derived peptides increase the expression of a blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter reporter gene // Neurosci. Lett. — 1996. — Vol. 220. — P. 53—56.
9. Domza, T. Cerebrolysin in treatment of acute ischemic stroke / T. Domza, B. Zaleska // Neurol. Neurochir. Pol.—1995. — Vol. 29 (3). — P. 325—331.
10. Gladstone, D.J. Heart and Stroke Foundation of Ontario Centre of Excellence in Stroke Recovery. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions / D.J. Gladstone, S.E. Black, A.M. Hakim // Stroke. — 2002. Aug. — Vol. 33 (8). — P. 2123—2136.
11. Eriksson, P.S. Neurogenesis in the adult human hippocampus. / P.S. Eriksson, E. Perfilieva, T. Bjurk-Eriksson, A.M. Alborn, C. Nordborg, D.A. Peterson, F.H. Gage // Nat. Med. — 1998. — Vol. 4(11) — P. 1313—1317.
12. Gutmann, B. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical

neurons from cell death. / B. Gutmann, B. Hutter-Paier, G. Skofitsch, M. Windisch, R. Gmeinbauer. // Neurotox. Res. — 2002. Feb — Vol 4(1) — P. 59—65.

13. *Huffner, A.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with cerebrolysin in acute ischemic stroke // Cerebrovasc. Dis. — 2001. — Vol. 11. — P. 121—128.

14. *Koppi, S.* Hemodilution therapy with neuron metabolism specific therapy in ischemic stroke—encouraging results of a comparative study // Wien. Med. Wochenschr. — 1996. — Vol. 146(3) — P. 41—48.

15. *Ladurner G.* Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial / G. Ladurner, P. Kalvach, H. Moessler // J. Neural. Transm. — 2005. Mar. — Vol. 112 — P. 415—428.

16. *Lombardi, V.* Cerebrolysin improves memory performance and the brain bioelectrical activity pattern in elderly humans // Neurobiol. Aging. — 2000. — Vol. 21 — P. S167.

17. *Lucus, D.R.* Excitotoxic properties of glutamate as neurotransmitter. /D.R. Lucas, J.P. Newhouse. // Arch. Ophthalmol — 1957. — Vol. 58. — P. 193—201.

18. *Masliah, E.* Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice. / E. Masliah, F. Armasolo, I. Veinbergs, M. Mallory, W. Samuel // Pharmacol Biochem Behav. — 1999. — Vol. 62 — P. 239—245.

19. *Muresanu, D.F.* Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysin./ D.F. Muresanu, M. Rainer, H. Moessler // J. Neural Transm Suppl. — 2002. — Vol. 62. — P. 277—285.

20. *Olney, J.W.* Excitotoxic glutamate. //Science — 1969. — Vol. 164. — P. 719—721.

21. *Papadopoulos, C.M.* Dendritic plasticity in the adult rat following middle cerebral artery occlusion and Nogo-a neutralization/ Papadopoulos C.M., Tsai S.Y., Cheatwood J.L., Bollnow M.R., Kolb B.E., Schwab M.E., Kartje G.L.// Cereb. Cortex. — 2006. — Vol. 16(4) — P. 529—536.

22. *Ramakrishnan, S.* Smoking of beedies and cataract: cadmium and vitamin C in the lens and blood/ S. Ramakrishnan, K.N. Sulochana, T. Selvaraj, A. Abdul Rahim, M. Lakshmi, K Arunagiri // Br. J. Ophthalmol. —1995. — Vol. 79 — P. 202—206.

23. *Schwab, M.* Physiological effects and brain protection by hypothermia and Cerebrolysin after moderate forebrain ischemia in rats / M. Schwab, R. Bauer, U. Zweiner //Exp. Toxicol. Pathol. — 1997. — Vol. 49. — P.105—116.

24. *Tatebayashi, Y.* The peptidergic antidementia drug Cerebrolysin increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial learning and memory / Y. Tatebayashi, M.H. Lee, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal // Neurobiol. Aging. — 2000. — Vol.21 — P.S42.

25. *Torshin, I.Yu.* Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine : Nova Biomedical Books, NY, USA. — 2007. — P. 1—20.

26. *Veinbergs, I.* Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity. /I. Veinbergs, M. Mante, M. Mallory, E. Masliah // J. Neural. Transm. Suppl. — 2000. — Vol. 59 — P. 273—280.

27. *Volc, D.* Therapeutic Effects of Cerebrolysin in Stroke Patients during Rehabilitation // EuroRehab — 1998. — Vol. 3—4. — P. 123.

28. *White, B.C.* Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury / B.C. White, J.M. Sullivan, D.J. De Gracia, B.J. O'Neil, R.W. Neumar, L.I. Grossman // J. Neurol. Sci. — 2000. Oct 1 — Vol. 179(S1-2). — P. 1—33.

29. *Wong, G.K.* Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: result of a cohort study / G.K. Wong, X.L. Zhu, W.S. Poon // Acta Neurochir. Suppl. — 2005. — Vol. 95 — P. 59—60.

30. *Wronski, R.* Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca²⁺-dependent protease, calpain./ R. Wronski, P. Tompa, B. Hutter-Paier, K. Crailsheim, P. Friedrich, M. Windisch // J. Neural. Transm. — 2000. — Vol. 107. — P. 145—157.

Поступила 15.07.08.

