

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Андрей Евгеньевич Кульчиков

*Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения г. Москвы,
115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 25, e-mail: andrey.kulchikov@gmail.com*

Реферат. Проанализированы результаты лечения церебролизином при различных заболеваниях периферической нервной системы. Широкий спектр действия церебролизина, его безопасность и высокая биодоступность позволяют его использовать не только при заболеваниях центральной, но и периферической нервной системы.

Ключевые слова: церебролизин, заболевания периферической нервной системы.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА И АВАРИИ ВАКЫТЫНДА ЦЕРЕБРОЛИЗИН ПРЕПАРАТЫ КУЛЧАНУ

Андрей Евгеньевич Кульчиков

Москва шире славянский департаменты 4-й
шир клиник хастахансе, 115093, Москва шире,
Павловская урмы, 25-й йорт, e-mail:
andrey.kulchikov@gmail.com

Периферическая нервная система и авария
вакытында церебролизин препараты бел и двалау
нелирен анализ ясалган. Церебролизин йогынтысы
ки спектр ая булуы, зарар-зыян китерми торган
биологик яктан бик тиркиле булуы эле препараты узк
нерв системасы авариаларын гына түгел, периферическая нерв
системасы чирлен д дваларга мөмкинлек бир.

Төп төшенчелер: церебролизин, периферическая нерв
системасы авариалары.

CEREBROLYSIN USAGE IN DISEASES OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

Andrei Evgenievich Kulchikov

Municipal clinical hospital №4 of Moscow health
department, 115093, Moscow, Pavlovsky street, 25,
e-mail: andrey.kulchikov@gmail.com

Results of treating by Cerebrolysin have been analyzed at different diseases of peripheral nervous system (PNS). Large scale of Cerebrolysin effect, its security and high biosimplicity make it possible to use it not only for curing diseases of CNS but of PNS too.

Key words: Cerebrolysin, diseases of peripheral nervous system.

Спектр заболеваний периферической нервной системы (ПНС) очень широк [11, 20], и причины их развития весьма многообразны [14, 11]. К ним относятся токсические и метаболические воздействия, генетические аномалии, аутоиммунные реакции, амилоидоз, различные соматические заболевания, компрессионные и травматические повреждения, инфекции [7]. Все это приводит к нарушению проведения афферентных и эфферентных импульсов за счет повреждения аксона и миелина нервного волокна [20, 28]. Патогенетическую основу повреждения нервных волокон составляет ишемия, которая служит стартовым сигналом, запускающим каскад биохимических «поломок», приводящих к формированию функциональных, а затем и структурных нарушений деятельности нейронов [21]. В этой связи очевидно, что разработка эффективных средств и методов преодоления ишемии и блокирования развития нейродегенерации является важнейшим компонентом защиты структур ПНС [12, 35]. Использование нейротрофической терапии церебролизином («Ebewe», Австрия) позволяет решить эту проблему.

Фармакологические аспекты действия церебролизина. Механизм терапевтического действия этого комплексного препарата, в частности при заболеваниях ПНС, имеет разностороннее действие. На различных экспериментальных патологических моделях показано, что церебролизин предотвращает утрату белка, ассоциированного с микротрубочками (MAP2), который, как известно, является маркером ранней стадии повреждений нейронов (см. рис.) [39]. В условиях ишемии церебролизин ингибирует действие Ca^{2+} -зависимых внутриклеточных протеаз, таких как кальпаин, препятствуя процессу распада MAP2 [40]. В результате происходит нормализация процесса

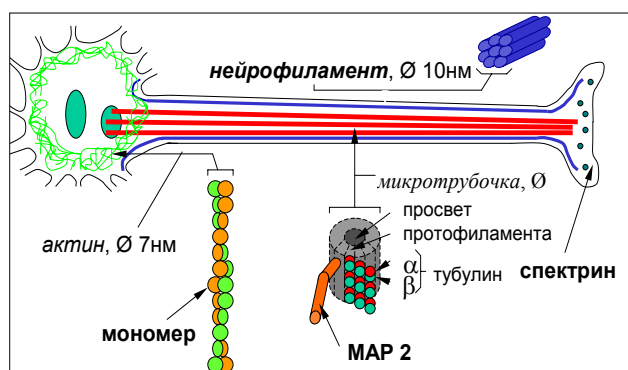


Рис. Белок MAP2 в структуре цитоскелета нейрона.

ветвления дендритов, а также увеличение представленности MAP2, что свидетельствует о восстановлении функции цитоскелета нейронов. При хроническом повреждении нейронов восстановление представленности MAP2 под влиянием церебролизина является следствием увеличения уровня экспрессии гена, кодирующего этот белок [39, 40]. Таким образом, церебролизин способствует стабилизации цитоскелета и сохранению пластичности нейронов как при остром, так и хроническом характере их повреждения. Действие церебролизина в качестве ингибитора патологической гиперактивации Ca^{2+} -зависимой протеазы кальпаина, препятствующее деградации цитоскелета нейронов, служит дополнительным доказательством цитопротекторного потенциала этого лекарственного препарата.

Вместе с тем церебролизин повышает уровень экспрессии гена GLUT-1 путем посттранскрипционной стабилизации мРНК и улучшает эффективность трансляции [26]. Это приводит к увеличению скорости синтеза белка GLUT-1 — транспортера глюкозы из крови в головной мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [27]. В результате улучшения снабжения головного мозга глюкозой оптимизируется нарушенный вследствие дефицита питательного субстрата церебральный энергетический метаболизм [26, 27]. Такой эффект установлен как при добавлении церебролизина к культуре эндотелиальных клеток капилляров головного мозга, являющейся экспериментальной моделью ГЭБ, так и при введении церебролизина крысам *in vivo* [22, 24, 32].

Еще одним механизмом действия церебролизина, заслуживающим особого внимания, является то, что данный препарат улучшает жизнеспособность нейронов и предотвращает их гибель по механизму апоптоза [32].

Это установлено при добавлении церебролизина к культуре корковых нейронов эмбрионов цыплят, которая выращивалась в условиях депривации нейротрофических факторов [22]. Как известно, генетически запрограммированная клеточная смерть играет важную роль в процессе эмбриогенеза, когда нервные клетки, не установившие контактов со своими мишенями, погибают по механизму апоптоза в условиях депривации нейротрофических факторов, что особо важно при поражении ствола нейрона [38, 40]. Однако апоптотический тип клеточной смерти возникает и в зрелой нервной системе, при ряде острых и хронических патологических состояний, в частности при травматическом повреждении нейритов [34, 35]. Следовательно, антиапоптотический эффект церебролизина является дополнительным аргументом в пользу нейротрофического и нейропротекторного потенциалов этого лекарственного средства [31]. Иными словами, церебролизин облегчает переживание нейронов в проапоптотических условиях, например, под воздействием эксайтотоксичности и окислительного стресса [23, 32].

Таким образом, механизм действия церебролизина при заболеваниях ПНС сводится к защите микротрубочек нейрита, нейротрофическому действию (подобно действию фактора роста нервов), улучшению энергоснабжения нейрона, антиоксидантной, антирадикальной и антидемиелинизирующей активности, а также блокированию развития апоптоза нервных клеток [29, 37]. Все вышеуказанные эффекты церебролизина лежат в основе комплексного механизма лечебного действия и улучшают качество жизни больных с заболеваниями ПНС [18].

Использование церебролизина при отдельных заболеваниях нервной системы. В эксперименте на животных показана способность церебролизина нормализовать энергетический обмен, снижать интенсивность перекисного окисления липидов и реактивировать антиоксидантную систему в спинном мозге при его компрессионном повреждении [3, 4, 5, 15]. Установлено, что церебролизин восстанавливает нарушенную моторную функцию задних конечностей и значительно снижает летальность животных с травмированным спинным мозгом [4, 15]. Полученные данные позволяют сделать вывод о перспективности его использования как нейропротекторного и нейротрофического препарата в комплексной терапии компрессионной травмы спинного мозга [17, 33, 36].

В другой серии опытов оценено терапевтическое действие церебролизина на экспериментальной модели разрыва вентрального корешка С5 сегмента спинного мозга и его соединения путем трансплантата участка подкожного нерва [31]. Указанная модель позволяет оценить эффективность нейротрофических агентов при гибели мотонейронов и функциональной реиннервации с помощью морфологических, электрофизиологических и поведенческих методов исследования. Показано, что введение церебролизина приводит к поддержанию жизнеспособности мотонейрона и функциональной реиннервации культи нерва [30]. В отличие от плацебо, препарат оказывал нейропротекторное действие, проявившееся снижением частоты клеточной гибели. Более того, морфометрические характеристики миелиновых аксонов были лучше, чем у крыс, получавших плацебо. В группах животных получавших церебролизин, большинство восстановленных мотонейронов, регенерирующих свои аксоны через трансплантат нерва крыс, экспрессировали ацетилхолинтрансферазу.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что церебролизин обладает очень мощным лечебным эффектом, влияющим на жизнеспособность мотонейронов и на функциональную реиннервацию поврежденного вентрального корешка. Препарат оказывает выраженный терапевтический эффект при компрессионной травме спинного мозга. Это может способствовать основанию для проведения клинических испытаний при данных нозологиях.

В проведенном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в клинике Главного госпиталя Австрийской республики инфузионная терапия церебролизином в течение 10 дней привела к клиническому улучшению проявлений диабетической полинейропатии с болевым синдромом у пациентов с диабетом 2-го типа, которое сохранялось по меньшей мере 6 недель. На это указывало достоверное снижение показателей балльной шкалы для пяти симптомов и графической визуально-аналоговой оценочной шкалы [10, 16, 25], и в контрольной группе оно было менее выраженным, чем у пациентов, получивших курс церебролизина [25]. Кроме того, пациентов, не отреагировавших на лечение, было гораздо больше в группе плацебо (70%), чем в основной группе (16%). Дефицит ростовых факторов, который особенно характерен для

токсической полинейропатии, по-видимому, также является патогенетическим механизмом при полинейропатии диабетической этиологии [1, 6, 34, 35]. Патогенетическая обоснованность эффективности церебролизина при лечении диабетической полинейропатии подтверждается долговременным сохранением его действия в течение 6 недель после окончания лечения [2, 25].

В ходе клинического исследования авторы применяли метамерное введение микродоз церебролизина по методике Скворцова—Осипенко (данная методика основана на пиноцитозе введенных веществ нервными окончаниями) у детей с тяжелыми невропатиями лицевого нерва [19, 9]. Все дети поступали в отделение после 4 недель болезни. Курс лечения состоял из пятикратного введения церебролизина в паретичные мышцы лица через день; подбор комбинаций точек обкалывания осуществляли индивидуально. Курсы повторяли через 2,5—3 месяца (максимально 5 курсов). В комплекс реабилитационных мероприятий входила традиционная медикаментозная терапия (витамины группы В, дегидратационные средства, биостимуляторы, рассасывающие препараты). В лечение включали разные физиотерапевтические воздействия — парафин, озекерид, УВЧ в слаботепловой дозе, ультратон, лазер на область сосцевидного отростка и точки выхода ветвей лицевого нерва, переменное магнитное поле и др. Все дети получали курсы массажа, лечебную гимнастику с лейкопластырными корригирующими повязками. У 6 из 80 больных детей эффект отсутствовал. У 74 больных достигнуто заметное улучшение, которое проявлялось увеличением движения мимической мускулатуры и уменьшением лицевой асимметрии. Полное восстановление отмечалось у 35 детей. Эффективность лечения, кроме клинических проявлений, подтверждалась и результатами электронейромиографических контрольных исследований. У большинства пациентов регистрировалось улучшение реиннервационных процессов в пораженном нерве. Катанез наблюдения составил 1—2 года и показал стойкость полученных положительных результатов [9]. Достигнутый успех в лечении, стойкость положительных сдвигов позволяют рекомендовать применение метода метамерного введения микродоз церебролизина в комплексной терапии детей с тяжелыми формами невропатий лицевого нерва.

В клинике детских болезней Российского государственного медицинского университета при лечении частичных атрофий зрительного нерва применялись лекарственные средства, влияющие на микроциркуляторное русло и реологические свойства крови, а также препараты, обладающие нейротрофическим действием [8]. В связи с этим авторы изучали эффективность применения церебролизина при частичных атрофиях зрительного нерва в зависимости от метода введения препарата и сочетания лечения с чрескожной электростимуляцией зрительного нерва [8]. Показано, что местное применение церебролизина в виде ирригационной схемы в ретробульбарное пространство в чистом виде и комплексе с препаратами, улучшающими микроциркуляцию в области сетчатки и зрительного нерва, является эффективным средством лечения частичных атрофий зрительного нерва различной этиологии у детей. Лучшие результаты имели место при комбинированном методе лечения, когда на втором этапе присоединяли чрескожную электростимуляцию зрительного нерва. Осложнений от местной терапии церебролизинном через ирригационную систему не наблюдалось. Во всех случаях введения церебролизина в ретробульбарное пространство улучшение наступало у 50% детей. В контрольной группе детей, леченных другими препаратами, положительный эффект был достигнут в 25% наблюдений. Более того, 12-месячный катамнез показал стабильность лечебного эффекта церебролизина. Предварительная местная терапия этим препаратом повышает эффективность предыдущей чрескожной электростимуляции зрительного нерва и вызывает дополнительное повышение остроты зрения у больных с частичной атрофией зрительного нерва. При последующих наблюдениях установлена стабилизация зрительных функций у большинства больных на протяжении года, что предположительно связано с повышением функции ганглиозных клеток сетчатки, а возможно, также со стимулирующим действием препарата на проводимость по зрительному пути [8]. Результаты этих клинических исследований свидетельствуют о перспективе использования церебролизина в комплексной терапии атрофий зрительного нерва.

В клинике психоневрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии с 1987 г. проводится высокоэффективная комплексная терапия, которая заключается в введении церебролизина в зоны,

соответствующие локализации поражения [13]. Препарат применялся местно у ребенка 2 лет с феноменом Рейно [13]. Предпринято метамерное введение церебролизина в соответствующие локализации поражения невромеры и склеромеры (0,1 мл в каждую точку). Обкалывание проводили через день, всего 5 инъекций на курс. После 1-го же сеанса обкалывания ребенок почувствовал облегчение: купировалась боль в концевых фалангах пальцев рук, уменьшились их цианоз, похолодание и пастозность. Восстановились свободные движения кисти, ранее затрудненные из-за боли. По мере введения церебролизина исчезли трофические язвы на кончиках пальцев, наметились положительные сдвиги в эмоциональной сфере ребенка. При дальнейшем наблюдении за ребенком в течение одного года 4 месяцев сосудистые, болевые и трофические нарушения не возобновились. С профилактической целью были проведены еще 2 курса метамерного обкалывания церебролизинном с перерывом 2—4 месяца.

Интерпретация эффективности применения церебролизина при метамерном введении неразрывно связана с современными представлениями о структурной метамерной организации периферического отдела вегетативной нервной системы, вегетативно-симпатической сегментарно-периферической рефлекторной дуги, а также эффективности импульсации, поступающим к клеткам Догеля II типа по чувствительным симпатическим дендритам от кожи, мышцы, надкостницы и связок, сосудов и внутренних органов. При метамерном введении церебролизина, по-видимому, корректируется функциональная активность клеток Догеля II типа и сегментарных вегетативных и соматических образований, что блокирует патологическую ноциптивную афферентацию, прерывая сложившийся порочный круг [13].

Описанное наблюдение демонстрирует эффективность купирования болевого синдрома и вегетативно-трофических нарушений с помощью местного введения церебролизина в соответствующие метамерные звенья при болезни Рейно.

Проведенные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что церебролизин является эффективным средством в комплексной терапии различных заболеваний ПНС. Механизм его действия связан с нейропротекторным, нейротрофическим,

антиапоптотическим, антиоксидантным и антигипоксикантным эффектами и стабилизацией цитоскелета нервных клеток. Вместе с тем использование церебролизина способствует повышению выживаемости нейронов при повреждении их отростков, а также приводит к реиннервации и возобновлению проведения импульсов по нервному стволу. К тому же многочисленные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования свидетельствуют о безопасности применения данного препарата. Анализ и обобщение клинических исследований указывают на возможность применения церебролизина у больных с диабетической полинейропатией, атрофией зрительного нерва, нейропатией лицевого нерва и болезнью Рейно. Особого внимания заслуживает эффект церебролизина при его местном применении у больных с тяжелой формой нейропатии лицевого нерва и болезнью Рейно. Механизм такого выраженного клинического эффекта неизвестен, однако авторы связывают его с возможностью пиноцитоза и ретроградного аксонального транспорта молекул препарата, обладающего нейротрофическим действием. Результаты экспериментальных исследований указывают на эффективность церебролизина при травматическом повреждении нервного ствола, открывают перед медициной определенный интерес и предпосылки для проведения клинических исследований при данной нозологической форме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабокин, М.И. Диабетическая невропатия / М.И. Балабокин, В.М. Кремнинская // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2000. — № 10. — С. 57—64.
2. Белова А.Н. Нейрореабилитация. — М.: Антидор, 2000. — 568 с.
3. Беспалова, М.А. Особенности головного мозга церебролизидов, сульфациеробролизидов и ганглиозидов в экспериментальной демиелинизации и использование церебролизина / М.А. Беспалова, К. Кляч, С.П. Максимова и др. // Журн. нервная система. — 1991. — Т. 30, № 4. — С. 64—71.
4. Бульон В.В. Нейропротекторный эффект цитофлавина при компрессионной травме спинного мозга / В.В. Бульон, Н.Н. Кузнецова, Е.Н. Селина и др. // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 2005. — Т. 139, № 4. — С. 383—386.
5. Гайнетдинова, Д.Д. Кластогенные, анеугенные прооксидантные свойства некоторых нейротропных препаратов / Д.Д. Гайнетдинова, В.В. Семенов, М.Ф. Исмаилов и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — Т. 69, № 3. — С. 58—62.
6. Гомазков О.А. Нейропептиды и ростовые факторы мозга. — М.: Информационно-справочное издание, 2002. — 239 с.
7. Гринберг, Д.А. Клиническая неврология / Д.А. Гринберг, М.Д. Аминофф, Р.П. Саймон. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 520 с.
8. Гусева, М.Р. Эффективность применения церебролизина при заболеваниях зрительного нерва у детей разного возраста / М.Р. Гусева, Л.А. Дубровская // Вестник офтальмологии. — 2005. — № 3. — С. 17—20.
9. Едомский, А.К. Опыт метамерного введения церебролизина по методике Скворцова-Осипенко при тяжелых нейропатиях лицевого нерва / А.К. Едомский, М.А. Дорофеева // Мать и дитя. — 2006. — №1. — С. 23—26.
10. Кательмицкая Л.И. Актуальные проблемы лечения болевого синдрома // Медицинский факультет. — 2000. — №3. — С. 14—16.
11. Левин О.С. Полиневропатии: клиническое руководство. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 496 с.
12. Миронов С.П. Непрерывное улучшение качества медицинской помощи — магистральное направление российских травматологов-ортопедов // Вестн. травматол. и ортопед. — 2000. — №3. — С. 3—13.
13. Осипенко, Т.Н. Местное применение церебролизина при болезни Рейно у ребенка 2 лет / Т.Н. Осипенко, И.А. Скворцов, С.В. Коршунов // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1991. — Т. 91, № 8. — С. 100—103.
14. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия в 2-х томах. Т. 2, Часть II., М.: Медицина, 2001. — 678 с.
15. Сапронов, Н.С. Нейропротекторный эффект нового производного таурина при компрессионной травме спинного мозга / Н.С. Сапронов, В.В. Бульон, Н.Н. Кузнецова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — Т. 68, № 6. — С. 45—48.
16. Строков И.А. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полинейропатии / И.А. Строков, А.Н. Баринов // Неврол. журн. — 2001. — №6. — С. 47—48.
17. Ходарев С.В. Принципы и методы лечения больных с вертеброневрологической патологией: Учебное пособие. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. — 608 с.
18. Шевченко Ю.Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении // Медицинская газета. — 2000. — №55. — С. 6—7.
19. Шелеско А.А. Паралич лицевого нерва. — М.: Медицина, 2001. — 238 с.
20. Штульман, Д.Р. Неврология: справочник практического врача / Д.Р. Штульман, О.С. Левин. — 4-е изд. — М.: «МЕД пресс-информ», 2005. — 943 с.
21. Яхно, Н.Н. Болезни нервной системы / Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман (ред.). — 2-е издание. — М.: Медицина, 2001. — С. 459—569.
22. Abdelaziz O.S. Effects of derivate FPF 1070 (cerebrolysin) administration on experimental acute spinal cord injury / O.S. Abdelaziz, Y.M. Elbanna, A.M. Elnagger et al. // Pan. Arab. Journal of Neurosurgery. — 2007. — Vol. 11. — P. 11—19.
23. Akai, F. Neurotrophic factorlike effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbriaformix in the rat brain / F. Akai, S. Hiruma, T. Sato et al. // Histol. Histopathol. — 1992. — Vol. 7. — P. 213—221.
24. Albrecht E. The effects of Cerebrolysin on survival and spouting of neurons from cerebral hemispheres and from the

brainstem of chicken embryos in vivo // *Neurobiol. Aging.* — 1992. Vol. 3. — P. 127—128.

25. Biesenbach, G. Effect of Cerebrolysin in the treatment of painful diabetic neuropathy in type 2-diabetic patients / G. Biesenbach, G. Eichbaer-Strum, P. Grafinger et al. // *J. Euro. Rehab.* — 1997. — Vol. 11. — P. 97—103.

26. 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.

27. Boado R. Molecular regulation of the blood brain-barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived factors // *J. Neurol. Transm.* — 1998. — Vol. 53. — P. 323—331.

28. Faragher M.W. A practical approach to weakness in intensive care unit / M.W. Faragher, B.J. Day. — In: D. Cros (ed). *Peripheral Neuropathy. A practical approach to diagnosis and management.* Lippincott Williams & Wilkins — 2001. — P. 370—386.

29. Gonzalez, M.E. Antioxidant systemic effect of short term Cerebrolysin administration / M.E. Gonzalez, L. Francis, O. Castellano // *J. Neural. Transm.* — 1998. — Vol. 53. — P. 333—341.

30. Haninec, P. Reinnervation of the rat muculocutaneous nerve stump after its direct reconnection with the C5 spinal cord segment by the nerve graft following avulsion of the ventral spinal roots: a comparison of intrathecal administration of brain-derived neurotrophic factor and Cerebrolysin / P. Haninec, P. Dubovy, F. Samal et al. // *Exp. Brain Res.* — 2004. — Vol. 159. — P. 425—432.

31. Haninec, P. Rescue of rat spinal motor neurons from avulsion-induced cell death by intrathecal administration of IGF-I and Cerebrolysin / P. Haninec, L. Houstova, L. Stejskal et al. // *Ann. Anat.* — 2003. — Vol. 185. — P. 233—238.

32. Hartbauer, M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons / M. Hartbauer, B. Hutter-Parier, G. Skofitish et al. // *J. Neural. Transm.* — 2001. — Vol. 108, № 4. — P. 459—473.

33. Horvart, J.C. Functional reinnervation of a denervated skeletal muscle of the adult rat by axons regeneration from the spinal cord through a peripheral nervous system graft / J.C. Horvart, M. Pecot-Deachavassine, J.C. Mira // *Progr. Brain Res.* — 2000. — Vol. 78. — P. 219—224.

34. Hughes R.A.C. Peripheral neuropathy // *B.M.J.* — 2002. — Vol. 324. — P. 466—469.

35. Kempler P. (9 ed). *Neuropathies: pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy.* — Springer, 2002. — 308 p.

36. Pointilliant, V. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase / V. Pointilliant, M.E. PitiJean, Wiant et al. // *Spinal Cord.* — 2000. — Vol. 38. — P. 71—76.

37. Stau T. Morphological observation of effects of Cerebrolysin on cultural neural cells // *Advances in the Biosciences.* — 1993. — Vol. 87. — P. 195—196.

38. Sugita, Y. The protective effect of Cerebrolysin on delayed neuronal death in hippocampus and its relationship with OH-radical / Y. Sugita, T. Kondo, A. Kanazawa et al. // *Brain and Nerve.* — 1993. — Vol. 45. — P. 325—331.

39. Windisch, M. Cerebrolysin normalizes MAP2 homeostasis after glutamate induced neuronal cell death / M. Windisch, M. Fröhwrth, B. Hutter-Parier // *J. Neurol. Sci.* — 1997. — Vol. 150. — P.200—210.

40. Wronski R. Inhibitory effects of a brain derived peptide preparation on the Ca²⁺-depended protease, calpain // *J. Neural. Transm.* — 2000. — Vol. 107, №2. — P. 145—157.

Поступила 15.07.08.

