

Церебролизин: обзор литературы (часть I)

Букреева Н.Д., Ракитянская Е.А.
ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва

Резюме. Как показывают результаты анализа экспериментальных и клинических исследований, применение церебролизина является эффективной и безопасной терапией при многих неврологических расстройствах, начиная от инсульта и заканчивая болезнью Альцгеймера. Первичный эффект препарата связан с влиянием церебролизина на определенные зоны гиппокампа и их функцию. Препарат обладает уникальным органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, способен к метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности, установленным в многочисленных экспериментальных исследованиях. Клиническая эффективность препарата подтверждена в ходе клинических испытаний, проводившихся с учетом требований GCP. Побочные эффекты препарата незначительны.

Ключевые слова: церебролизин, лекарственная терапия, психиатрия, неврология, фармакология, нейропротектор, метаболическая регуляция, функциональная нейромодуляция, нейротрофическая активность

Cerebrolysin: spectrum of activity and research data

Bukreeva N.D., Rakityanskaya E.A., Moscow

Summary. The results of analysis of experimental and clinical studies have shown that Cerebrolysin application is safe and effective therapy for many neurological disorders ranging from stroke and ending Alzheimer's disease. The primary effect of the medicine is associated with the influence of Cerebrolysin on certain areas of the hippocampus and their function. The medicine has a unique organ-multimodal action on the brain, it is capable of metabolic regulation, neuroprotection, functional neuromodulation and neurotrophic activity, detected in numerous experimental studies. The clinical efficacy of the medicine is confirmed by clinical trials performed based on GCP requirements. Side effects of the medicine are negligible.

Key words: cerebrolysin, medical therapy, psychiatry, neurology, pharmacology, neuroprotective, metabolic regulation, functional neuromodulation, neurotrophic activity

Церебролизин — пептидергический ноотроп, обладающий нейротрофическим действием.

Он представляет собой комплекс пептидов, полученных из мозга свиньи. Это — нейротрофическое, пептидергическое соединение, получаемое путем стандартизированного ферментативного расщепления белков мозга свиньи, очищенных от липидов. Церебролизин состоит на 25% из низкомолекулярных пептидов, весом менее 10 кДа, и на 75% — из свободных аминокислот, имеет высокие концентрации магния, калия, фосфора, селена, а также другие элементы и витамины. Препарат обладает антиоксидантными свойствами. В настоящее время используются две различные составляющие белковой фракции церебролизина, одна под названием EO21, другая — N-PEP-12 [43, 44, 45].

Церебролизин содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, которые преодолевают гематоэнцефалический барьер и непосредственно поступают к нервным клеткам. Препарат обладает уникальным органоспецифическим мультимодальным воздействием на головной мозг, что проявляется в способности церебролизина к:

- метаболической регуляции: церебролизин повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем мозге [51].

- нейропротекции: церебролизин защищает нейроны от повреждающего действия лактацидоза, предотвращает образование свободных радикалов и снижает концентрацию продуктов перекисного окисления липидов на модели ишемии — реперфузии, повышает переживаемость и предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижает повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамата) [4].

- нейротрофической активности: церебролизин — единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейрон-специфической нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, но проявляющейся в отличие от них, в условиях периферического введения. Церебролизин стимулирует дифференциацию нейронов и спраутинг нейритов в процессе постнатального развития мозга, поддерживает жизнедеятельность и переживание нейронов, защищая их от повреждающих воздействий, замедляет и приостанавливает процесс нейродегенерации в экспериментальной модели, воспроизводящей патологические изменения, возникающие при болезни Альцгеймера [1].

- функциональной нейромодуляции: церебролизин проявляет положительное влияние при нарушениях когнитивных функций, улучшает концентрацию, процессы запоминания и воспроиз-

ведения информации, связанные с кратковременной памятью, повышает способность к приобретению и сохранению навыков, активизирует процесс умственной деятельности, улучшает настроение, способствует формированию положительных эмоций, оказывая, таким образом, моделирующее влияние на поведение.

Мультимодальное, нейрон-специфическое действие церебролизина установлено в многочисленных исследованиях [2, 3, 5, 11, 19, 22, 28, 38, 55, 62, 64-66].

Фармакологическое действие и эффекты Церебролизина

Сложный состав церебролизина, активная фракция которого состоит из сбалансированной и стабильной смеси биологически активных олигопептидов, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов. В этих условиях представление о фармакокинетике церебролизина можно получить лишь косвенным путем. Так, установлено, что после однократного введения специфическая нейротрофическая активность плазмы может сохраняться в течение 8 часов [1, 29].

Проведение прямых фармакокинетических исследований затруднено, поскольку Церебролизин содержит аминокислоты и низкомолекулярные пептиды, аналогичные эндогенным пептидам. В исследовании с применением антител было показано, что Церебролизин содержит пептиды, которые взаимодействуют с нейтрализующими антителами к цилиарному нейротрофическому фактору, глиальному нейротрофическому фактору, IGF-1 и IGF-2 [26]. Имеются прямые и не прямые доказательства того, что компоненты Церебролизина проходят через гематоэнцефалический барьер [ГЭБ] [47,48].

Еще одно доказательство протективного действия Церебролизина при патологии мозга, связанной с накоплением А, было получено в экспериментах, выполненных на крысах в модели нейродегенерации, индуцированной интрагиппокампальными имплантатами А 1–40 и подкожными инъекциями липополисахарида (А + LPS). В этих работах [12, 14, 15] было показано, что Церебролизин (0,5 и 2 мл/кг и/п) уменьшал распространение повреждения нейронов и активацию микроглии в поврежденном гиппокампе и способствовал регрессии нарушений обучения, вызванных А.

В комбинированной модели А—и tau-патологии, воспроизведенной исследовательской группой Masliah на APP tg мышах путем инъекции адено-ассоциированного вирус-мутантного tau-белка [AAV2-mutTAU] в гиппокамп, Церебролизин снижал фосфорилирование tau-белка в критических местах, зависимых от активности GSK-3 и CDK-5, а также ослаблял сочетанную нейродегенеративную патологию. У животных, получавших Церебролизин, наблюдалось: 1) снижение уровня фосфорилированного tau-белка без изменения общего уровня tau-белка в гомогенатах мозга; 2) до-

стоверное снижение в нейронах иммунореактивности фосфорилированного tau-белка, определяемой с помощью PHF-1 — маркера патологии нервных волокон; 3) уменьшение гибели нейронов и потери дендритов в СА3 области гиппокампа [43, 44, 45, 61].

Модуляторное влияние Церебролизина на механизмы нейровоспаления, связанное с накоплением А и нейродегенерацией, было продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях [21]. В культуре микроглиальных клеток Церебролизин уменьшал активацию микроглии и высвобождение интерлейкина-1 бета (IL-1), которые были индуцированы стимуляцией LPS и носили дозозависимый характер. Также было показано, что Церебролизин снижал количество активированной микроглии, помеченной ED1, в гиппокампе и увеличивал уровни кортикального IL-1 в модели у крыс с А + LPS [39-40]. У пациентов с БА было исследовано влияние Церебролизина на циркулирующие уровни провоспалительного цитокина TNF (tumor necrosis factor, фактора некроза опухоли), поскольку в ряде исследований было сообщено об увеличении продукции периферического TNF при БА. В двойном слепом клиническом исследовании у пациентов с легкими и умеренными формами БА было обнаружено дозозависимое снижение концентрации TNF (фактора некроза опухоли) в плазме крови после лечения Церебролизином по сравнению с плацебо. Изменение в содержании TNF, вызванное Церебролизином, одновременно сопровождалось дозозависимым улучшением нейропсихических симптомов. У пациентов с БА, включенных в одно из клинических исследований, также было обнаружено, что комбинированная терапия Церебролизином и донепезилом достоверно уменьшает концентрацию TNF в плазме крови [$p < 0,05$] по сравнению с монотерапией донепезилом к 28-й неделе (конечная точка исследования) у пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом. Снижение содержания TNF в конечной точке исследования сопровождалось улучшением в выполнении повседневной деятельности, а именно наблюдались изменения по шкале совместного исследования болезни Альцгеймера — навыков повседневной деятельности (ADCS-ADL) и в когнитивной сфере (изменения в когнитивной подшкале модифицированной шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog+)) [67, 68].

Имеется большое количество исследований, в которых было показано, что Церебролизин имитирует эффекты эндогенных нейротрофических факторов и влияет на экспрессию некоторых из них [1, 4, 16, 27].

Способность Церебролизина проявлять NGF (nerve growth factor, фактор роста нервов)-подобное действие впервые была подтверждена Akai и соавт [1]. Было выяснено, что препарат предотвращает дегенерацию и атрофию септальных холинергических нейронов у крыс, лишенных NGF-иннервации после перерезки бахромки свода. Другие авторы [4, 76] сообщали о подобной нейротрофической активности Церебролизина и NGF в культуре нейронов задних

спинномозговых ганглиев, полученной из куриных эмбрионов. Церебролизин может также проявлять нейротрофическую активность IGF-1 (Insulin-like growth factor, инсулиноподобный фактор роста) [25, 89, 90]. Наиболее важные эффекты BDNF (нейротрофического фактора мозга) связаны с регуляцией нервной пластичности и синаптогенеза, особенно в гиппокампе [6]. Церебролизин имитирует большинство эффектов нейротрофического фактора мозга. Он обладает BDNF-подобной синаптотрофической активностью.

В ходе исследований [26, 37] было продемонстрировано положительное влияние Церебролизина на оксидативное повреждение. Было сообщено, что однократная инъекция Церебролизина (100 мг/кг) снижает мозговые уровни продуктов перекисного окисления липидов, вызванного инсулиновой гипогликемией. Об антиоксидантной активности Церебролизина свидетельствовало также снижение повышенной активности каталазы и супероксиддисмутазы, обнаруживаемое после его введения в плазму крови крыс с повреждениями септогиппокампального пути.

В *in vitro* [41] модели оксидативного стресса Церебролизин повышал выживаемость кортикальных нейронов и экспрессию белка MAP-2 (microtubule-associated protein 2), ассоциированно-го с микротрубочками.

Антиоксидантный потенциал Церебролизина был подтвержден также его нейропротективными эффектами при таких состояниях, как ишемия, цитотоксическая гипоксия и тепловой стресс, сопровождающимися усилением перекисного окисления липидов и оксидативным повреждением.

В частности, Церебролизин дозозависимо защищал культивируемые нейроны от глутамат-индуцированной эксайтотоксической гибели клеток и уменьшал апоптоз кортикальных нейронов после экспозиции с глутаматом.

В органотипических срезах мозга Церебролизин уменьшал некротическую и апоптотическую гибель клеток, индуцированную глутаматом как до и после повреждения, так и только после повреждения [15, 23]. Антиэксайтотоксические эффекты Церебролизина могут быть опосредованы, по крайней мере, отчасти, обратимым и неполным ингибированием μ - и m -кальпаина, который является кальцийзависимой протеазой. Избыточная активация кальпаина при патологических состояниях, сопровождающихся нарушением кальциевого гомеостаза и нейродегенерацией, приводит к повреждению цитоскелета и ингибированию механизмов выживания в нейронах.

Церебролизин модулирует мозговую синаптическую передачу посредством взаимодействия с пресинаптическими аденозиновыми A1 и ГАМКВ ингибиторными рецепторами [13, 15]. ГАМК-ергические эффекты Церебролизина свидетельствуют о том, что он действует подобно позитивным модуляторам ГАМКВ рецепторов без полного агонизма. Модуляция ГАМК сигнализации может иметь значимое влияние на ре-

гуляцию тревоги, настроения, поведения и когнитивных функций, а также на нейрогенез и синаптическую пластичность. Церебролизин способен активировать аденозиновые A1 рецепторы прямо или путем индукции высвобождения эндогенного аденозина. Аденозиновый агонизм может вносить вклад в цитопротективное, прокогнитивное и противовоспалительное действие Церебролизина [6, 7].

Церебролизин увеличивает плотность субъединиц 1 глутаматных AMPA рецепторов (GluA1) в большинстве областей гиппокампа, увеличение GluA1 коррелирует с улучшением обучения и памяти. Экспрессия GluA1 имеет важное значение для обучения, консолидации памяти и синаптической пластичности и может опосредовать некоторые из воздействий Церебролизина на эти процессы.

Наконец, имеются непрямые доказательства того, что Церебролизин может улучшать холинергическую передачу в мозге. Он защищает холинергические нейроны от дегенерации в различных экспериментальных условиях, делая это подобно NGF (фактору роста нервов). Новые данные о том, что Церебролизин уменьшает образование кинуреновой кислоты — антагониста никотиновых холинергических рецепторов — в гомогенатах мозга, являются еще одним указанием на его потенциальное влияние на протекание холинергической передачи [29].

Церебролизин улучшает доставку глюкозы к мозгу и увеличивает мозговую биоэлектрическую активность [31].

В экспериментах было показано, что Церебролизин усиливает захват глюкозы, модулируя в ГЭБ экспрессию гена, относящегося к семейству переносчиков растворенных веществ (SLC2A1), ответственного за синтез транспортера 1-го типа, облегчающего перенос глюкозы (GLUT1). Эти данные свидетельствуют о том, что Церебролизин облегчает доставку глюкозы к нейронам, что указывает на положительное влияние препарата на метаболизм в головном мозге и вносит вклад в его нейропротективные и прокогнитивные эффекты [10–15].

В исследованиях воздействия Церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга [6] были получены дополнительные данные о влиянии этого препарата на церебральный метаболизм. Записи биоэлектрической активности головного мозга с помощью количественной электроэнцефалографии и измерение в мозге метаболизма глюкозы с помощью позитронно-эмиссионной томографии отражают синаптическую активность. Повреждение мозга связано с низким потреблением глюкозы и замедлением ЭЭГ: большее количество медленных дельта- и тета-частот и меньшее — частот с более быстрой активностью — альфа и бета. Было показано, что Церебролизин в дозах 10–30 мл уменьшает замедление ЭЭГ в контрольной группе людей пожилого возраста и у пациентов с синдромом Ретта, травматическим повреждением головного мозга, сосудистой деменцией или БА. Церебролизин усили-

вает пластичность нейронов и предотвращает потерю дендритов и синапсов [63, 73, 74]].

Церебролизин усиливает ветвление дендритов и защищает дендриты от дегенерации в различных экспериментальных условиях [9]. Церебролизин стимулирует синаптогенез *in vitro* и *in vivo* и снижает утрату синапсов у животных с моделями БА [73]. Наличие у Церебролизина потенциального влияния на нейроваскулярную пластичность вытекает из его протективных эффектов в отношении А-связанного повреждения мозговых сосудов и восстановления сниженной экспрессии маркеров удовлетворительного состояния сосудов во фронтальной коре APP tg мышей [61].

Церебролизин усиливает выживаемость нейронов, защищая нейроны от апоптоза и дегенерации. Апоптоз является основным механизмом клеточной смерти нейронов при БА. Он представляет собой терапевтическую мишень при данном заболевании. Церебролизин обладает выраженным антиапоптотическим потенциалом [39, 48, 49]. Антинейродегенеративные эффекты Церебролизина являются хорошо изученными [29, 34, 43, 61]. Способность Церебролизина усиливать нейрогенез была продемонстрирована в культурах клеток-предшественников из гиппокампа взрослых крыс, культурах неишемизированных и ишемизированных клеток-предшественников из субвентрикулярной зоны, в зубчатой извилине взрослых крыс, субгранулярной зоне зубчатой извилины APP tg мышей и в субвентрикулярной зоне бокового желудочка крыс с эмболической окклюзией средней мозговой артерии [32, 33, 42, 51].

В культуре клеток-предшественников из гиппокампа взрослых крыс Церебролизин усиливает выживаемость и нейроноподобную дифференциацию клеток-предшественников без индукции митоза, путем ингибирования спонтанного апоптоза. У взрослых крыс Церебролизин усиливает нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа [67], о чем свидетельствовало увеличение количества BrdU+ клеток и вновь образованных нейронов (BrdU+/NeuN+ клеток), а также улучшал пространственное обучение и память. Церебролизин усиливает нейрогенез в гиппокампе APP tg мышей — модель, которая позволяет воспроизвести у животных А-связанную БА патологию. Церебролизин может усиливать нейрогенез у APP tg мышей путем защиты нервных клеток-предшественников и снижения частоты апоптоза [67, 69].

Плейотропные фармакологические эффекты Церебролизина укладываются в картину нейротрофоподобного действия препарата, реализуемого через активацию PI3K/Akt/GSK-3 — внутриклеточного сигнального пути. Нейротрофические факторы (NGF, BDNF и IGF-1), действующие на специфические тирозинкиназные рецепторы (TrkA, TrkB и IR/IGF1 соответственно), вызывают нейрональные ответы, направленные на повышение выживаемости и уменьшение апоптозов. Внутриклеточный сигнальный путь PI3K/Akt/GSK-3 играет центральную роль в регуляции нейротрофическими факторами различных ней-

рональных функций. После стимуляции нейротрофических рецепторов наблюдается активация PI3K, которая фосфорилирует Akt, активируя ее. Это, в свою очередь, приводит к фосфорилированию GSK-3 и ее инактивации. Было показано, что Церебролизин активирует Akt и ингибирует активность GSK-3 и CDK-5 киназ. Эти молекулярные механизмы Церебролизина опосредуют его влияние на амилоидогенез, фосфорилирование tau-белка и нейрогенез [42, 50, 57].

Нейротрофические факторы и/или GSK-3 вовлечены в регуляцию многих процессов, а именно — процессинг амилоида и tau-белка, нейровоспаление, оксидативное и эксайто-токсическое повреждение, холинергическую передачу в мозге и метаболизм глюкозы, нейропластичность и потерю синапсов, выживаемость нейронов и апоптоз, нейрогенез и когнитивные функции [61, 65].

В новых исследованиях было показано, что трофические факторы уменьшают амилоидогенное расщепление APP; препятствуют развитию амилоидсвязанной патологии; снижают фосфорилирование tau-белка и выраженность tau-патологии; ослабляют воспалительные ответы; защищают нейроны от оксидативного, эксайтотоксического и метаболического повреждения; сокращают потерю холинергических нейронов у пожилых особей приматов; повышают утилизацию глюкозы и экспрессию нейрональных глюкозных транспортеров; усиливают пластичность нейронов и синаптогенез, предотвращают потерю синапсов; защищают нейроны от апоптоза и дегенерации; стимулируют нейрогенез; улучшают обучение и память.

Приведенные данные свидетельствуют, что Церебролизин может реализовывать свои плейотропные эффекты через нейротрофоподобный механизм действия за счет активации PI3K/Akt/GSK-3 пути. Имеется еще два факта в поддержку нейротрофоподобного механизма действия Церебролизина: это его длительно сохраняющиеся эффекты и дозозависимый профиль активности, которые являются весьма характерными для трофических факторов. В ряде экспериментальных и клинических исследований было продемонстрировано корректирующее влияние Церебролизина на накопление А, потерю синапсов, выживаемость нейронов, замедление активности ЭЭГ и когнитивных функций, которые сохранялись не менее 3 месяцев после прекращения лечения.

Плейотропная активность Церебролизина включает не только нейротрофичность и ряд механизмов нейропротекции, но и нейровосстановление как часть нейропластичности (спраутинг и рост аксонов, синаптогенез) и нейрогенез, важные для эндогенной репарации и регенерации поврежденного мозга [36, 49, 54].

Экспериментальные исследования

Эффекты Церебролизина, в частности, влияние на развитие нервной системы и метаболизм мозга, на нервную деятельность, воздей-

ствие на клеточном уровне, эффекты при экспериментальной демиелинизации и иммуномодуляции, при повреждении гиппокампа, при ишемии, депрессии, гипоксии, гипогликемии, влияние на проницаемость ГЭБ для глюкозы подробно

но изучались в большом количестве экспериментальных исследований [1, 6, 8, 9, 10-15, 17, 18, 20, 23, 24, 26, 31, 35, 36, 39, 42, 46, 47, 52, 53, 56, 58, 59, 60, 70, 71, 72, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90].

Литература

1. Akai F., Hiruma S., Sato T., Iwamoto N., Fujimoto M., Ioku M. and Hashimoto S. Neurotrophic factor-like effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. — *Histol Histopathol.* — 1992. — Vol. 7. — P. 213-221.
2. Alvarez X.A., Cacabelos R., Laredo M., Couceiro V., Sampedro C., Varela M., Corzo L., Fernandez-Novoa L., Vargas M., Aleixandre M., Linares C., Granizo E., Muresanu D. and Moessler H. A 24-week, doubleblind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. — *Eur J Neurol.* — 2006. — Vol. 3. — P. 43-54.
3. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Corzo L., Perez P., Pichel V., Laredo M., Hernandez A., Freixeiro F., Sampedro C., Lorenzo R., Alcaraz M., Windisch M. and Cacabelos R. [2000]. Oral Cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects. — *J Neural Transm Suppl.* — 2000. — Vol. 59. — P. 315-328.
4. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernandez-Novoa L., Garcia M., Sampedro C., Cagiao A., Cacabelos R. and Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J Neural Transm Suppl.* — 2000. — Vol. 59 — P. 281-292.
5. Babenkova I.V., Teselkin Iu O., Makashova N.V. and Guseva M.R. [Antioxidative activity of histochrome and some other drugs used in ophthalmology]. *Vestn Oftalmol.* — 1999. — Vol. 115. — P. 22-24.
6. Baskys A. and Wojtowicz J.M. Effects of brain tissue hydrolysate on synaptic transmission in the hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav.* — 1994. Vol. 49.-P. 1105-1107.
7. Bayer E. [Therapy with the cerebral hydrolysate cerebrolysin. A practice report]. *Med Welt.* — 1980. — Vol. 31. — P. 636-637.
8. Belokrylov G.A. and Malchanova I.V. [Levamin and cerebrolysin as immunostimulants]. *Biull Eksp Biol Med.* — 1992. — Vol. 113. — P. 165-166.
9. Bepalova M.A., Kliaich K., Maksimova S.P., Chaeva L.S. and Mukhina A.P. [The characteristics of the brain cerebroside, sulfocerebrosides and gangliosides in experimental demyelination and cerebrolysin administration]. *Nerv Sist.* — 1991. — Vol. 30. — P. 64-71.
10. Boado R.J. Brain-derived peptides regulate the steady state levels and increase stability of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter mRNA. *Neurosci Lett.* — 1995. — Vol. 197. — P. 179-182.
11. 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.
12. Boado R.J. Brain-derived peptides increase blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter gene expression via mRNA stabilization. *Neurosci Lett.* — 1998. — Vol. 255. — P. 147-150.
13. Boado R.J. Post-transcription modulation of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived factors. *J Neural Transm Suppl.* — 2000. — Vol. 59. — P. 255-261.
14. Boado RJ . Amplification of blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter gene expression by brain-derived peptides. *Neurosci Res.* — 2001. — Vol. 40. — P. 337-342.
15. Boado RJ, Wu D and Windisch M . In vivo upregulation of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived peptides. *Neurosci Res.* — 1999. — Vol. 34. — P. 217-224.
16. Bul'on V.V., Kuznetsova N.N., Selina E.N., Kovalenko A.L., Alekseeva L.E. and Sapronov N.S. Neuroprotective effect of cytoflavin during compression injury of the spinal cord. *Bull Exp Biol Med.* — 2005. — Vol. 139. — P. 394-396.
17. Bures J., Koroleva V.I., Korolev O.S. and Mares V. [Shifts in the constant potential in the structures of the rat brain in focal ischemia and systemic hypoxia]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* — 1998. — Vol. 48. — P. 640-653.
18. Buresh Y., Koroleva V.I., Korolev O.S. and Maresh V. Changes in the constant potential in brain structures in rats during focal ischemia and systemic hypoxia. *Neurosci Behav Physiol.* — 1999. — Vol. 29. — P. 569-579.
19. Crook T.H., Ferris S.H., Alvarez X.A., Laredo M. and Moessler H. Effects of N-PEP-12 on memory among older adults. *Int Clin Psychopharmacol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 97-100.
20. Cruz R., Francis L., Diaz-Suarez C.M. and Gonzalez-Fraguela M.E. [Short-term effects of septohippocampal pathway transection and cerebrolysin effects on glutathione-related enzymes in the rat brain]. *Rev Neurol.* — 1998. — Vol. 26. — P. 551-554.
21. Digner H.P., Haberkorn U. and Kinscherf R. Apoptosis modulators in the therapy of neurodegenerative diseases. *Expert Opin Investig Drugs.* — 2000. — Vol. 9. — P. 747-764.
22. Domzal T. and Zaleska B. [Cerebrolysin in treatment of acute ischemic stroke]. *Neurol Neurochir Pol.* — 1995. — Vol. 29. — P. 325-331.
23. Eder P., Reinprecht I., Schreiner E., Skofitsch G. and Windisch M. Increased density of glutamate receptor subunit 1 due to Cerebrolysin treatment: an immunohistochemical study on aged rats. *Histochem J.* — 2001. — Vol. 33. — P. 605-612.

24. Francis-Turner L. and Valouskova V. Nerve growth factor and nootropic drug Cerebrolysin but not fibroblast growth factor can reduce spatial memory impairment elicited by fimbria-fornix transection: short-term study. *Neurosci Lett.* — 1996. — Vol. 202. — P. 193-196.
25. Francis-Turner L., Valouskova V. and Mokry J. The long-term Cerebrolysin Review — Wise Young — Page 25 effect of NGF, b-FGF and Cerebrolysin on the spatial memory after fimbria-fornix lesion in rats. *J Neural Transm Suppl.* — 1996. — Vol. 47 — P. 277.
26. Gannushkina I.V., Antelava A.L. and Baranchikova M.V. [Effect of the nootropic agent cerebrolysin in cerebral ischemia in rats with varying behavioral reactions in the open field test]. *Patol Fiziol Eksp Ter.* — 1998. — P. 3-8.
27. Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Korovaitseva G.I., Zharikov G.A., Kalyn Ia B. and Selezneva N.D. [ApoE genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* — 2005. — Vol. 105. — P. 27-34.
28. Gershman R.N. and Vasilenko M.A. [Use of cerebrolysin and ATP in treating infantile cerebral paralysis]. *Pediatr Akus Ginek.* — 1975. — P. 22-23.
29. Gomazkov O.A. [Apoptosis in neuronal structures and the role of neurotrophic growth factors. Biochemical mechanisms of brain derived peptide preparations]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 2002. — P. 17-21.
30. Gorbachevskaya N, Bashina V, Gratchev V and Iznak A [2001]. Cerebrolysin therapy in Rett syndrome: clinical and EEG mapping study. *Brain Dev.* 23 Suppl 1:S90-3.
31. Grechko A.T. [The neurotropic activity of peptide immunomodulators]. *Eksp Klin Farmakol.* — 1998. — Vol. 61. — P. 14-16.
32. Gromova O.A., Kudrin A.V., Kataev S.I., Mazina S.S. and Volkov A. [Effects of cerebrolysin on trace element homeostasis in the brain]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 2003. — Vol. 103. — P. 59-61.
33. Grundman M., Corey-Bloom J. and Thal L.J. Perspectives in clinical Alzheimer's disease research and the development of Cerebrolysin Review — Wise Young — Page 19 antidementia drugs. *J Neural Transm Suppl.* — 1998. — Vol. 53. — P. 255-275.
34. Gschanes A. and Windisch M. The influence of Cerebrolysin and E021 on spatial navigation of young rats. *J Neural Transm Suppl.* — 1996. — Vol. 47. — P. 278.
35. Gschanes A. and Windisch M. Early postnatal treatment with peptide preparations influences spatial navigation of young and adult rats. *Behav Brain Res.* — 1999. — Vol. 100. — P. 161-166.
36. Gschanes A., Boado R., Sametz W. and Windisch M. The drug cerebrolysin and its peptide fraction E021 increase the abundance of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter in brains of young and old rats. *Histochem J.* — 2000. — Vol. 32. — P. 71-77.
37. Gusev E.I., Burd G.S., Gekht A.B., Skvortsova V.I., Bogomolova M.A., Selikhova M.V. and Fidler S.M. [The clinico-neurophysiological study of the effect of cerebrolysin on brain function in the acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 1994. — Vol. 94. — P. 9-13.
38. Guseva M.R. and Dubovskaya L.A. [The efficiency of the use of cerebrolysin in optic nerve diseases in children of different age]. *Vestn Oftalmol.* — 2005. — Vol. 121. — P. 17-20.
39. Gutmann B., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M. and Gmeinbauer R. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. *Neurotox Res.* — 2002. — Vol. 4. — P. 59-65.
40. Haninec P., Dubovy P., Samal F., Houstava L. and Stejskal L. Reinnervation of the rat musculocutaneous 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. *Exp Brain Res.* — 2004. — Vol. 159. — P. 425-432.
41. Haninec P., Houstava L., Stejskal L. and Dubovy P. Rescue of rat spinal motoneurons from avulsion-induced cell death by intrathecal administration of IGF-I and Cerebrolysin. *Ann Anat.* — 2003. — Vol. 185. — P. 233-238.
42. Hartbauer M., Hutter-Paier B. and Windisch M. Cerebrolysin on the outgrowth and protection of processes of cultured brain neurons. *J Neural Transm.* — 2001. — Vol. 108. — P. 581-592.
43. Hutter-Paier B., Eggenreich U. and Windisch M. Dosedependent behavioural effects of two protein-free peptide derivatives on the passive avoidance reaction of rats. *Arzneimittelforschung.* — 1996. — Vol. 46. — P. 242-246.
44. Hutter-Paier B., Eggenreich U. and Windisch M. Effects of two protein-free peptide derivatives on passive avoidance behaviour of 24-month-old rats. *Arzneimittelforschung.* — 1996. — Vol. 46. — P. 237-241.
45. Hutter-Paier B., Fruhwirth M., Grygar E. and Windisch M. Cerebrolysin protects neurons from ischemia-induced loss of microtubule-associated protein 2. *J Neural Transm Suppl.* — 1996. — Vol. 47. — P. 276.
46. Hutter-Paier B., Grygar E. and Windisch M. Death of cultured telencephalon neurons induced by glutamate is reduced by the peptide derivative Cerebrolysin. *J Neural Transm Suppl.* — 1996. — Vol. 47. — P. 267-273.
47. Hutter-Paier B., Grygar E., Fruhwirth M., Temmel I. and Windisch M. Further evidence that Cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration in vitro. *J Neural Transm Suppl.* — 1998. — Vol. 53. — P. 363-372.
48. Hutter-Paier B., Steiner E. and Windisch M. Cerebrolysin protects isolated cortical neurons from neurodegeneration after brief histotoxic hypoxia. *J Neural Transm Suppl.* — 1998. — Vol. 53. — P. 351-361.
49. Ishchenko M.M. and Ostrovskaya O.S. [The effect of combined drug treatment on rheologic properties of the blood in patients with disordered circulatory encephalopathy]. *Vrach Delo.* — 1990. — P. 58-60.
50. Kofler B., Erhart C., Erhart P. and Harter G. [The usefulness of event-related negativity in demon-

- strating the therapeutic effects of nootropic drugs using cerebrolysin as an example]. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb. — 1990. — Vol. 21. — P. 145-149.
51. Koppi S. and Barolin G.S. [Hemodilution therapy with neuron metabolism specific therapy in ischemic stroke—encouraging results of a comparative study]. Wien Med Wochenschr. — 1996. — Vol. 146. — P. 41-48.
 52. Koroleva V.I., Korolev O.S., Loseva E. and Bures. The effect of MK-801 and of brain-derived polypeptides on the development of ischemic lesion induced by photothrombotic occlusion of the distal middle cerebral artery in rats. Brain Res. — 1998. — Vol. 786. — P. 104-114.
 53. Koroleva V.I., Korolev O.S., Mares V., Pastalkova E. and Bures J. Hippocampal damage induced by carbon monoxide poisoning and spreading depression is alleviated by chronic treatment with brain derived polypeptides. Brain Res. — 1999. — Vol. 816. — P. 618-627.
 54. Krasnoperova M.G., Bashina V.M., Skvortsov I.A. and Simashkova N.V. [The effect of cerebrolysin on cognitive functions in childhood autism and in Asperger syndrome]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. — 2003. — Vol. 103. — P. 15-18.
 55. Ladurner G., Kalvach P. and Moessler H. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. — 2005. — Vol. 112. — P. 415-428.
 56. Lindner G., Grosse G., Matthies H. and Kirsche W. [Effects of brain extract and hydrolysate on nerve tissue in vitro]. Z Mikrosk Anat Forsch. — 1975. — Vol. 89. — P. 815-823.
 57. Litvintsev S.V., Shamrei V.K., Reznik A.M. and Arbuzov A.L. [Perspectives on the treatment of organic mental disorders by the use of nootropic agents]. Voenn Med Zh. — 2002. — Vol. 323. — P. 59-62.
 58. Lombardi V.R., Windisch M., Garcia M. and Cacabelos R. Effects of Cerebrolysin on in vitro primary microglial and astrocyte rat cell cultures. Methods Find Exp Clin Pharmacol. — 1999. — Vol. 21. — P. 331-338.
 59. Makarenko A.N., Kositsin N.S., Nazimov I.V., Svinov M.M., Goloborod'ko E.V. and Pasikova N.V. [A comparative study of antistroke activity of the new drug "cerebral" and its fractions in rats]. Eksp Klin Farmakol. — 2005. — Vol. 68. — P. 15-20.
 60. Mallory M., Honer W., Hsu L., Johnson R., Rockenstein E. and Masliah E. In vitro synaptotrophic effects of Cerebrolysin in NT2N cells. Acta Neuropathol [Berl]. — 1999. — Vol. 97. — P. 437-446.
 61. Masliah E., Armasolo F., Veinbergs I., Mallory M. and Samuel W. Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice. Pharmacol Biochem Behav. — 1999. — Vol. 62. — P. 239-245.
 62. Matula C. and Schoeggl A. Cerebral protection before, during and after neurosurgical procedures. Stereotact Funct Neurosurg. — 2000. — Vol. 75. — P. 142-146.
 63. Medvecky J., Jassova Z. and Medvecká E. [Findings in treatment with cerebrolysin]. Cesk Psychiatr. — 1982. — Vol. 78. — P. 308-311.
 64. Molloy D.W. and Standish T.I. Clinical experience with Cerebrolysin. J Neural Transm Suppl. — 2000. — Vol. 59. — P. 293-300.
 65. Mukhamedzhanov N.Z., Kurbanova D.U. and Tashkhodzhaeva Sh I. [The principles of the combined rehabilitation of patients with perinatal encephalopathy and its sequelae]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. — 1992. — P. 24-28.
 66. Naidin VL and Krotkova OA. [Cerebrolysin electrophoresis in the correction of the mental defects in neurosurgery patients]. Zh Vopr Neurokhir Im N.N. Burdenko. — 1993. — P. 28-30.
 67. Nikolov R. Alzheimer's disease therapy—an update. Drug News Perspect. — 1998. — Vol. 11. — P. 248-255.
 68. Panisset M., Gauthier S., Moessler H. and Windisch M. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. J Neural Transm. — 2002. — Vol. 109. — P. 1089-1104.
 69. Panteleeva G.P., Bondar V.V., Krasnikova N.I. and Raiushkin V.A. [Cerebrolysin and magnesium-B6 in the treatment of side effects of psychotropic drugs]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. — 1999. — Vol. 99. — P. 37-41.
 70. Patockova J., Krsiak M., Marhol P. and Tumova E. Cerebrolysin inhibits lipid peroxidation induced by insulin hypoglycemia in the brain and heart of mice. Physiol Res. — 2003. — Vol. 52. — P. 455-460.
 71. Reinprecht I., Gschane A., Windisch M. and Fachbach G. Two peptidergic drugs increase the synaptophysin immunoreactivity in brains of 24-month-old rats. Histochem J. — 1999. — Vol. 31. — P. 395-401.
 72. Riley C., Hutter-Paier B., Windisch M., Doppler E., Moessler H. and Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. J Neural Transm. — 2006. — Vol. 113. — P. 103-110.
 73. Rockenstein E., Torrance M., Mante M., Adame A., Paulino A., Rose J.B., Crews L., Moessler H. and Masliah E. Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci Res. — 2006.
 74. Roshchina I.F., Gavrilova S.I., Zharikov G.A., Kalyn Ia B., Kolykhalov I.V. and Selezneva N.D. [Neuropsychological evaluation of longterm therapy of Alzheimer's disease using different cerebrolysin dosages]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. — 2005. — Vol. 105. — P. 52-55.
 75. Safarova E.R., Shram S.I., Grivennikov I.A. and Myasoedov N.F. Trophic effects of nootropic peptide preparations cerebrolysin and semax on cultured rat pheochromocytoma. Bull Exp Biol Med. — 2002. — Vol. 133. — P. 401-403.
 76. Satou T, Itoh T, Tamai Y, Ohde H, Anderson AJ and Hashimoto S. Neurotrophic effects of FPF-1070 [Cerebrolysin] on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. J Neural Transm. — 2000. — Vol. 107. — P. 1253-1262.
 77. Schauer E., Wronski R., Patockova J., Moessler H., Doppler E., Hutter-Paier B. and Windisch M.

- Neuroprotection of Cerebrolysin in tissue culture models of brain ischemia: post lesion application indicates a wide therapeutic window. *J Neural Transm.* — 2005.
78. Schwab M., Antonow-Schlorke I., Zwiener U. and Bauer R. Brain-derived peptides reduce the size of cerebral infarction and loss of MAP2 immunoreactivity after focal ischemia in rats. *J Neural Transm Suppl.* — 1998. — Vol. 53. — P. 299-311.
 79. Schwab M., Bauer R. and Zwiener U. Physiological effects and brain protection by hypothermia and cerebrolysin after moderate forebrain ischemia in rats. *Exp Toxicol Pathol.* — 1997. — Vol. 49. — P. 105-116.
 80. Sugita Y., Kondo T., Kanazawa A., Itou T. and Mizuno Y. [Protective effect of FPF 1070 [cerebrolysin] on delayed neuronal death in the gerbil-detection of hydroxyl radicals with salicylic acid]. *No To Shinkei.* — 1993. — Vol. 45. — P. 325-331.
 81. Trojanova M., Karasek F., Pruzkova V. and Mourek J. Influence of cerebrolysin[r] on the resistance of rats to anoxia. *Physiol Bohemoslov.* — 1976. — Vol. 25. — P. 319-323.
 82. Valouskova V. and Gschanes A. Effects of NGF, b-FGF, and cerebrolysin on water maze performance and on motor activity of rats: short- and long-term study. *Neurobiol Learn Mem.* — 1999. — Vol. 71. — P. 132-149.
 83. Veinbergs I., Mante M., Mallory M. and Masliah E. Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity. *J Neural Transm Suppl.* — 2000. — Vol. 59. — P. 273-280.
 84. Wenzel J, Stender G and Duwe G. [Development of neuron structure of the fascia dentata in the rat. Neurohistologicomorphometric, ultrastructural and experimental study]. *J Hirnforsch.* — 1981. — Vol. 22. — P. 629-683.
 85. Windisch M and Piswanger A. [Modification of rat brain metabolism by long-term treatment with a peptide derivative]. *Arzneimittelforschung.* — 1985. — Vol. 35. — P. 1353-1356.
 86. Wronski R, Kronawetter S, Hutter-Paier B, Crailsheim K and Windisch M. A brain derived peptide preparation reduces the translation dependent loss of a cytoskeletal protein in primary cultured chicken neurons. *J Neural Transm Suppl.* — 2000. — Vol. 59. — P. 263-272.
 87. Xiong H, Baskys A and Wojtowicz JM. Brain-derived peptides inhibit synaptic transmission via presynaptic GABAB receptors in CA1 area of rat hippocampal slices. *Brain Res.* — 1996. — Vol. 737. — P. 188-194.
 88. Zemkova H, Kruek J and Vyskocil F. Potentiation of GABAA receptor in cultured mouse hippocampal cells by brain-derived peptide mixture cerebrolysin. *Physiol Res.* — 1995. — Vol. 44. — P. 151-155.
 89. Zommer K and Kvandt I. [The effect of brain hydrolysate on central nervous system structure]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova.* — 1975. — Vol. 75. — P. 1021-1025.
 90. Zuber VL. [The effect of cerebrolysin on the metabolism of brain phospholipids in growing animals with experimental demyelination]. *Nerv Sist.* — 1991. — Vol. 30. — P. 85-90.

Сведения об авторах

Букреева Наталья Дмитриевна — руководитель научно-организационного отдела ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ. E-mail: ndbukreeva@yandex.ru

Ракитянская Елизавета Александровна — старший научный сотрудник отделения научных проблем организации судебно-психиатрических служб научно-организационного отдела ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, кандидат медицинских наук. E-mail: earakityanskaya@yandex.ru