

Громова О.А.^{1,2}, Пронин А.В.¹, Торшин И.Ю.^{2,3}, Калачева А.Г.¹, Гришина Т.Р.¹

¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново;

²Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов под эгидой ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный, Россия

¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;

²117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9

Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов

Нейротрофическая терапия препаратами на основе экстрактов головного мозга проводится не один десяток лет. В основе нейротрофического действия лежат многочисленные эффекты аминокислот и нейропептидов. Однако отсутствие полной информации о составе таких препаратов не позволяет точно описать механизмы, посредством которых осуществляются их фармакологические эффекты. В обзоре рассмотрены результаты новейших молекулярно-фармакологических исследований состава и механизмов терапевтического воздействия препарата церебролизин.

Ключевые слова: ишемия мозга; нейротрофические факторы; нейропептиды; аминокислоты: супероксиддисмутазная активность; микроэлементы; молекулярная фармакология, церебролизин.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Пронин АВ, Торшин ИЮ и др. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):92–100.

Neurotrophic and antioxidant potential of neuropeptides and trace elements

Gromova O.A.^{1,2}, Pronin A.V.¹, Torshin I.Yu.^{2,3}, Kalacheva A.G.¹, Grishina T.R.¹

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;

²Russian Satellite Center of Trace Element Institute for UNESCO, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia

¹8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997;

³9, Institutskiy Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700

Neurotrophic therapy with brain extract-based drugs has been performed for decades. The basis for their neurotrophic activity is amino acids and neuropeptides. However, incomplete information on the composition of these drugs precludes a detailed description of mechanisms through which their pharmacological effects occur. The review considers the results of the most recent molecular pharmacological investigations and the mechanisms of therapeutic action of cerebrolysin.

Key words: cerebral ischemia; neurotrophic factors; neuropeptides; amino acids; superoxide dismutase activity; trace elements; molecular pharmacology; cerebrolysin.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova EA, Pronin AV, Torshin IYu, et al. Neurotrophic and antioxidant potential of neuropeptides and trace elements. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(4):92–100.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-92-100>

Проблема ишемии головного мозга остается одной из самых острых в современной медицине. Увеличение продолжительности жизни населения неизбежно ведет к возрастанию нагрузки вследствие заболеваний, связанных со старением ЦНС, мозга и сосудов [1]. Помимо «эпидемии» инсульта, перед медициной стоит и другая проблема – проблема деменции. Деменцией страдает не менее 30 млн человек в мире, по прогнозам, к 2050 г. число пациентов с деменцией достигнет 120 млн. Высокая распространенность ишемического инсульта и когнитивных нарушений обуславливают необходимость рационального выбора препаратов для реабилитации и профилактики этих заболеваний.

В середине 20 в. на стыке молекулярной биологии и физической биохимии возникло новое направление – изучение нейротрофичности. В последние десятилетия происходит интенсивная переоценка важности отдельных компонентов комплексной фармакотерапии инсульта. Так, ранее считалось, что вазоактивные препараты имеют «наибольшее значение» для восстановления функционирования головного мозга. В настоящее время происходит смещение акцента в сторону нейропротективных (препятствующих преждевременному апоптозу/некрозу нейронов) и нейротрофических (способствующих росту нейронов) препаратов.

Нейротрофические факторы

Основой для формирования этих современных взглядов стали работы испанского нейроанатома и гистолога конца 19 в. С. Рамона-и-Кахаля, описавшего цитоархитектонику мозга. Впоследствии нейробиолог Р. Леви-Монтальчини и биохимик С. Коэн (1951) предположили, а затем подтвердили в эксперименте существование сигнальных факторов, трофических молекул нервной системы; был предложен термин «фактор роста нервов». С момента этого открытия идентифицировано несколько десятков таких нейротрофических факторов. Нейротрофические факторы обнаружены не только в нервной ткани, но и во всех органах и системах, они играют важную роль в регулировании процессов дифференцировки, развития и выживания клеток. Наиболее изученным сегодня является семейство нейротрофинов, которое включает в себя фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозгового происхождения (BDNF), нейротрофины (NT-3, NT-4/5, NT-6).

Нейротрофины синтезируются как нейронами, так и глиальными клетками в структурах ЦНС, прежде всего в неокортексе и гиппокампе [2]. Эффекты нейротрофинов осуществляются при их взаимодействии с тирозинкиназными рецепторами – Trk-A, Trk-B, Trk-C. В то же время эти нейротрофины взаимодействуют с «универсальным» p75NTR [3]. Рассмотрим каждый из нейротрофинов более подробно.

Основной функцией NGF в здоровом взрослом мозге считается обеспечение выживания и нормального функционирования холинергических нейронов базальных ганглиев переднего мозга, регулирующих в свою очередь активность гиппокама и неокортекса [4, 5].

Нейротрофическим эффектом обладает «зрелая» молекула NGF, а не пробелка (proNGF), у которого сохранен «балластный» пропептид. Фармакологическое нарушение процессинга proNGF до NGF приводило к аккумуляции proNGF, деградации холинергических нейронов и поведенческим нарушениям у крыс, что частично напоминало патогенез болезни Альцгеймера (БА). Напротив, ингибирование металлопротеазы 9, обеспечивающей деградацию зрелого NGF, способствовало росту плотности холинергических аксонных терминалей [6], даже при воздействии в относительно небольших количествах [7].

Улучшенный посредством инъекций церебролизина процессинг proNGF до NGF способствовал сохранению нормального фенотипа холинергических нейронов базальных ганглиев в трансгенной модели БА у мышей [8].

Упомянутые защитные свойства NGF, несомненно, имеют огромное терапевтическое значение. Попытки использования NGF для замедления или прекращения развития разнообразных нейропатологий предпринимаются уже более 20 лет [9–11].

BDNF – второй открытый нейротрофин семейства NGF. Подобно другим нейротрофинам, BDNF участвует в развитии и сохранении нейрональных клеток мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. В мозге мРНК BDNF и сам полипептид обнаружены в гиппокампе, амигдале, таламусе, пирамидных клетках неокортекса, мозжечке. BDNF обеспечивает контроль нейрональной пластичности и участвует в адаптивных реакциях (гипергравитация, стрессорные стимулы). Снижение уровня BDNF отмечено при пси-

хоневрологических расстройствах и таких заболеваниях, как болезнь Паркинсона [3].

Основной функцией BDNF во взрослом мозге является модуляция синаптической пластичности [3]. При имитации ишемического инсульта у крыс показано защитное влияние BDNF на нейроны через снижение факторов локального воспаления [12]. Отмечено уменьшение размера зоны ишемии мозговой ткани после предварительного введения BDNF в желудочки мозга [13]. Эти данные дают основание полагать, что BDNF противодействует механизму глутаматной эксайтотоксичности. Положительный эффект в виде антиапоптотической активности BDNF был исследован на культуре зернистых нейронов мозжечка в среде с низким содержанием K^+ [14].

NT-3 стимулирует развитие и жизнеспособность нейрональной популяции, дифференцировку нейрональных клеток-предшественников. Наряду с NGF он участвует в эмбриональном и постнатальном развитии симпатических нейронов. Нейтрализация активности факторов специфическими антителами ведет к апоптозу этих клеток.

Помимо участия в постнатальном развитии нервных клеток, NT-3 способствует регуляции трансмиссерных функций и жизнеспособности нейронов взрослого мозга. NT-3 увеличивает выживаемость допаминергических нейронов мезэнцефалона и предотвращает дегенерацию норадренергических клеток. NT-3 специфически экспрессируется в клетках, соседствующих с аксонами дорзального спинного ганглия; отсутствие NT-3 ведет к потере большинства этих нейронов, прежде чем аксон «прорастает» к своей мишени. Развитие мышечной дегенерации связывают с недостаточной экспрессией мРНК NT-3. Способность NT-3 промотировать репарацию поврежденных клеток может иметь терапевтическое значение. Функции NT-3 реализуются при участии рецепторов протеинкиназы типа Trk-C [9].

Таким образом, BDNF и другие нейротрофические факторы могли бы быть полезны при лечении нейродегенеративных заболеваний (БА, болезнь Паркинсона, шизофрения, последствия инсульта, хронической ишемии мозга и др.), депрессивных состояний, ожирения. С помощью BDNF можно было бы также поддерживать и развивать процессы памяти и двигательную активность.

Хотя в экспериментах на животных получены положительные результаты, введение соединения непосредственно в мозг неприемлемо для людей, а при системном применении белки биологически нестабильны, не преодолевают гематоэнцефалический барьер и могут вызывать иммунную реакцию. В связи с этим открытие нейротрофических эффектов у отдельных нейропептидов, применяющихся в клинической практике, привлекло внимание исследователей и клиницистов к изучению их воздействия на патогенез дегенеративных повреждений головного мозга.

Нейропептидный препарат церебролизин

Одним из таких препаратов, наиболее изучаемых во всем мире, является церебролизин¹, полученный путем высокотехнологического экстрагирования пептидной фракции головного мозга молодых свиней. Препарат отвечает жестким требованиям международных стандартов нейропротекции не только в терапевтической, но и в педиатрической практике [15].

¹ EVER Neuro Pharma (Австрия).

Церебролизин тщательно изучен, включая олигопептидную и мембранную фракции [16], витаминную активность [17], аминокислотный [18], микроэлементный состав [19] и воздействие на гомеостаз микроэлементов мозга [20] и, что особенно важно, пептидный состав [21].

Как показали исследования, в очищенном церебролизине присутствует более 100 олигопептидов и мотивов белков с молекулярной массой в основном до 5800 Да — это многочисленные короткие сочетания аминокислот, фрагменты пептидов, полученные при трипсинолизе протеома головного мозга свиней. Они представляют собой потенциальный для метаболизма нервных клеток трофический продукт. Итогом исследований явилось обнаружение в составе церебролизина жизненно важных для нейрохимии мозга олигопептидов.

Препарат содержит трипептид Glu-Cis-Gly (глутатион) — широко распространенный антиоксидантный олигопептид, который присутствует во всех тканевых образованиях, надпочечниках, эритроцитах, спинномозговой жидкости, мозге, хрусталике глаза. Наиболее важным является его участие в окислительно-восстановительных реакциях [16].

В состав препарата входит трипептид тиролиберин с последовательностью аминокислот Glu-His-Pro, являющийся антагонистом опиоидной активности. Основная функция этого олигопептида — усиление выделения тиротропина передней долей гипофиза, а также стимуляция роста гормона кортикотропина.

Из очищенных от липидов образцов церебролизина выделен мотив энкефалина с последовательностью аминокислот Tyr-Gly-Gly-Phe. Энкефалины относятся к пептидам с широким диапазоном действия в ЦНС и периферической нервной системе. Доказана их способность вместе с другими пептидами регулировать болевую чувствительность, половое поведение, мотивацию удовлетворения, адаптационные процессы [16].

В церебролизине обнаружен также устойчивый коллагеновый мотив Gly-Pro-Нур опорных белков мозга. Идентификация коллагенового мотива в препарате не удивительна, так как белки коллагеновой группы составляют до 30% объема общего протеома и протеома мозга, в частности. Мотив может использоваться для реконструкции поврежденных и синтеза новых опорных коллагеновых и других белков. Эффекты церебролизина, связанные с повышением пластичности нейронов, могут опираться не только на мембранную фракцию пептидов, но и на гетерогенную фракцию нейроспецифичных липидов [22].

Поскольку препарат получен путем ферментативного фракционирования экстракта головного мозга молодых свиней, характеризующегося высоким антиоксидантным потенциалом [23], высказано предположение, что церебролизин обладает и витаминоподобной активностью.

Исследования показали, что в растворах церебролизина определяется устойчивая витаминоподобная активность ряда витаминов (в частности, витаминов В₁, В₁₂, Е и фолатов), а также супероксиддисмутазная активность. Наличие эссенциальных микроэлементов в церебролизине повышает их метаболическую активность [17]. Особое внимание привлекает активность витамина В₁₂, или цианокобаламина. Ранее в церебролизине обнаружены устойчивые количества кобальта [24]. Наличие устойчивой высокой активности цианокобаламина в церебролизине доказывает сохранность

биокоординационной связи цианогруппы с кобальтом, что принципиально важно для полноценного развития нейротрофических эффектов витамина В₁₂. Цианокобаламин не только сдерживает фатальное поражение коры головного мозга, но и, участвуя в синтезе холина и метионина, оказывает благоприятное влияние на печень, предупреждает развитие жирового гепатоза (в частности, при алкоголизме). Указанными свойствами цианокобаламина может быть объяснено и положительное влияние длительного использования высоких доз церебролизина. [25]

Фолаты максимально депонируются в печени. Церебролизин содержит аминокислоты гистидин, глицин, серин — источники одноуглеродных фрагментов, необходимых для метаболизма как фолатов, так и предшественника фолатов — фолиевой кислоты, т. е. имеет синергичный аминокислотно-фолиевый состав. Вторичная недостаточность этого витамина развивается при заболеваниях печени и алкоголизме. Высокий уровень цинк-содержащей алкогольдегидрогеназы приводит к повышенному связыванию и расходованию фолатов и фолиевой кислоты. Содержание активных фолатов в церебролизине составляет $1,09 \pm 0,06$ нг/мл. Такая активность потенцируется магнием и цинком, присутствующими в церебролизине в микродозах [26].

Наиболее устойчивой активностью и высокой концентрацией в препарате характеризуется витамин В₁ (тиамин). Кроме хорошо известной ферментативной функции («обслуживание» декарбоксилаз, участвующих в окислительном декарбоксилировании кетокилот), витамин В₁ осуществляет контроль транспорта ионов Na⁺ через мембрану нейрона, участвует в обмене ацетилхолина, проведении нервного импульса, в связи с чем имеет статус нейротрансмиттера [26].

Основным депо витамина Е (токоферола) в организме является фракция митохондриальных и микросомальных мембран. Богатой липидами ткани мозга крайне необходимо большое количество витамина Е как фактора нейропротекции [27]. Этот факт и то, что исходным сырьем для приготовления церебролизина является мозг, объясняет устойчивую активность токоферрола в препарате.

Таким образом, церебролизин включает в себя аминокислоты и нейропептиды, а также проявляет витаминоподобную активность (цианокобаламин, тиамин, фолаты, токоферол) [17], что определяется шадящей температурной и ферментативной технологией его производства, в результате чего сохраняется ферментная витаминная активность.

Как было сказано выше, основой терапевтического действия препарата являются нейроактивные пептиды и все аминокислоты. Препарат строго стандартизирован по содержанию аминокислот (аланина, аргинина, аспарагиновой кислоты, валина, гистидина, глицина, глутаминовой кислоты, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, пролина, серина, треонина, триптофана, фенилаланина) в 1 мл готового к применению раствора.

Аминокислоты выполняют роль «строительного материала» для синтеза всех белков, кроме того, они характеризуются рядом физиологических функций, обусловленных их химической структурой и биохимическими свойствами. Например, на основе 20 «протеиногенных» (т. е. используемых для построения белков) аминокислот синтезируются «внебелковые» аминокислоты. Эти «внебелковые» аминокислоты (карнитин, таурин, гамма-аминомасля-

Таблица 1. Молекулярные механизмы нейропротективного и нейротрофического действия 20 стандартных аминокислот (расположены в алфавитном порядке)

Аминокислота	Сокращение		Молекулярный механизм
	по 3 буквам	по 1 букве	
Аланин	Ala	A	Регуляция уровня глутамата
Аргинин	Arg	R	Синтез оксида азота, ингибирование NMDA-рецепторов
Аспарагин	Asn	N	Неизвестен
Аспарагиновая	Asp	D	Модулирование NMDA-рецепторов
Валин	Val	V	Биосинтез фенилаланина
Гистидин	His	H	Антиоксидант
Глицин	Gly	G	Глициновые сайты нейрональных рецепторов
Глутамин	Gln	Q	Глутамат-глутаминовый цикл
Глутамовая	Glu	E	Модулирование NMDA-, AMPA-рецепторов
Изолейцин	Ile	I	Биосинтез фенилаланина
Лейцин	Leu	L	То же
Лизин	Lys	K	Ингибирование NMDA-рецепторов
Метионин	Met	M	Биосинтез S-аденозилметионина
Пролин	Pro	P	Неизвестен
Серин	Ser	S	Глициновые сайты NMDA-рецепторов
Тирозин	Tyr	Y	Синтез катехоламинов
Треонин	Thr	T	Неизвестен
Триптофан	Trp	W	Синтез серотонина, модулирование NMDA-рецепторов
Фенилаланин	Phe	F	Ингибирование NMDA-рецепторов
Цистеин	Cys	C	Антиоксидант

Примечание. Представлены международные сокращения аминокислот по начальным буквам.

ная кислота – ГАМК – и дофамин) также имеют большое значение для функционирования нервной системы.

С нейрохимической точки зрения аминокислоты можно подразделить следующим образом: 1) возбуждающие (глутамат, аспартат); 2) тормозящие (ГАМК, бета-аланин, таурин, глицин); 3) нейтральные (лизин, аргинин). В результате аминокислоты могут регулировать все основные нервные процессы [18]: возбуждение и торможение, бодрствование и сон, агрессию и тревогу, синаптическую пластичность, эмоции, поведение, память, обучение (табл. 1).

Как видно из табл. 1, большинство аминокислот воздействуют на NMDA-рецепторы, опосредующие передачу нервного возбуждения через синапсы, либо непосредственно являясь нейротрансмиттерами (глутамат, аспартат), биосинтетическими предшественниками нейротрансмиттеров (глутамин, аспарагин), либо же модулируя функцию или уровень рецепторов (глицин, серин, аргинин, лизин). Поэтому именно нейрохимические, а не общетрофические свойства аминокислот обуславливают их нейропротективное действие в составе церебролизина, дополняя и усиливая нейротрофические эффекты нейропептидов.

В 1 мл препарата содержится 33–41 мг аминокислот, а в 30–50 мл – от 1 до 2 г. Принимая во внимание, что биодоступность аминокислот при внутривенном введении близка к 100%, становится понятным, что церебролизин является существенным источником легко усвояемых аминокислот, необходимых для восстановления мозга. Кроме того, сухой остаток церебролизина содержит 15% пептидов и белков и 85% аминокислот. Таким образом, содержание аминокислот в 6 раз больше, чем пептидов, и одной из функций аминокислот в препарате может быть стабилизация пространственной структуры пептидов и более равномерное их распределение в фармакологическом растворе препарата. Эта функция аминокислот осуществляется посредством неспецифических водородных связей с пептидами препарата (рис. 1).

В состав препарата входят микроэлементы, которые играют важнейшую роль в функционировании ряда ферментов (сера, фосфор, калий, натрий, кальций, магний), и эссенциальные микроэлементы (литий, селен, цинк, олово, кобальт, кремний, железо, медь, марганец, хром, ванадий) [19, 20].

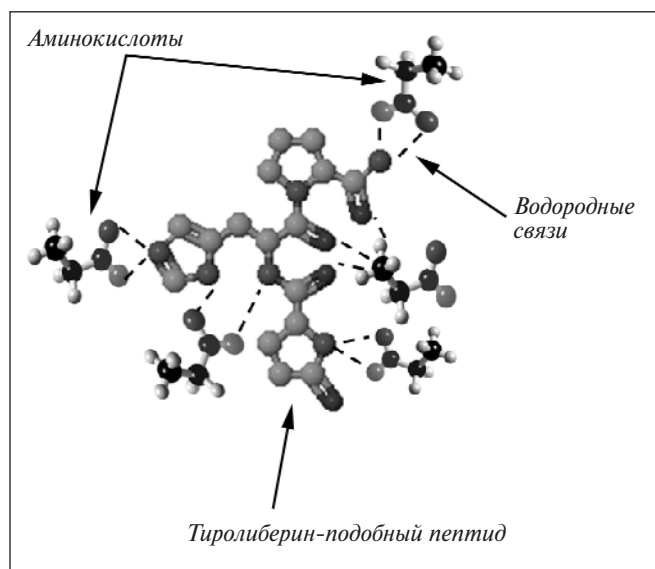


Рис. 1. Пептиды церебролизина в аминокислотном окружении (на примере тиролиберин-подобного пептида и глицина). Взаимодействие аминокислот с пептидами осуществляется за счет водородных связей (пунктирные линии)

Таблица 2. Активность СОД в различных нейропротективных препаратах

Актовегин*	Церебролизат*	Билобил**	Церебролизин*
72,8±7,1	20,9±3	21,8±5,4	556,8±42,0

* – активность выражена в Ед/мл препарата; ** – активность выражена в Ед/мг содержимого капсулы, в пересчете на 1 ампулу активность СОД в препарате составляет 872±64 Ед.

Церебролизин отличается супероксиддисмутазной активностью, причем данная активность в десятки раз выше, чем у ряда других нейропротективных препаратов, применяющихся в клинической практике (билобил, актовегин, церебролизат¹). Оценка активности супероксиддисмутазы (СОД) в церебролизине, актовегине, билобиле и церебролизате была проведена на спектрофотометре Hitachi-557 (Япония) при 25 °С по кинетике ингибирования восстановления нитротетразолия синего при 560 нм супероксидным анион-радикалом, генерируемым в системе ксантин-ксантиноксидаза. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для 50% ингибирования реакции в условиях определения [22]. Наибольшую активность проявлял церебролизин (556,842,0 Ед/мл, табл. 2), в составе которого обнаружены все микроэлементы, входящие в простетические группы разных типов СОД: медь, цинк, марганец (рис. 2) [22].

Билобил, содержащий медь и марганец, но не содержащий цинк, а также актовегин, в состав которого входит только медь, обладали менее выраженной активностью. Наконец в церебролизате, в составе которого микроэлементы полностью отсутствовали, активность СОД была минимальной [22].

Присутствие в церебролизине цистеина также обуславливает его антиоксидантные свойства. Благодаря способности тиольных (SH-) групп участвовать как восстановитель в окислительно-восстановительных реакциях цистеин

обладает антиоксидантными свойствами. Эти свойства особенно выражены в цистеин-содержащем трипептиде глутатиона. Цистеин может выступать в качестве антидота алкоголя, так как он нейтрализует токсичность ацетальдегида, основного побочного продукта метаболизма алкоголя [21].

Установлено наличие в составе препарата активных пептидных фрагментов нейропептидов NGF, энкефалинов, орексина, галанина [21]. За исключением фрагмента ser-ser-phe-gly-ile (соответствующего ABC-транспортным белкам) все идентифицированные пептиды в исследованных образцах церебролизина являются фрагментами нейропептидов протеома человека. Ниже приведена информация о каждом из этих нейропептидов, которая весьма важна для последующего анализа молекулярно-фармакологических механизмов действия церебролизина (табл. 3). Препарат содержит два пептида, образовавшихся при протеолизе секретируемой молекулы NGF: GEFSV, соответствующий остаткам 119-123 полипептида, и NSYCTTT, соответствующий остаткам 186-192. Эти пептиды образуются при неспецифическом протеолизе в процессе производства препарата.

Анализ модели взаимодействия NGF с рецептором позволяет предположить, что пептид GEFSV (119-123) может непосредственно взаимодействовать с молекулой ре-

цептора и тем самым имеет самостоятельную нейротрофическую активность. Действительно, известны модельные пептиды, включающие пептид GEFSV и обладающие NGF-подобной активностью [28].

Обнаружение биологически активных пептидов NGF практически во всех фракциях исследованных образцов имеет непреходящее значение для фун-

даментального осознания нейротрофической активности церебролизина.

В препарате обнаружено несколько эндорфин/энкефалин-подобных пептидов. Leu-энкефалины и динорфины синтезируются в организме в результате многостадийного протеолиза полипептида, кодируемого геном *PDYN* (динорфин). Энкефалины – эндогенные опиоидные пептидные нейротрансмиттеры, которые поддерживают множество физиологических и психологических функций, включая реакцию на стресс, восприятие боли, эмоции, контроль приема пищи и др.

В состав церебролизина входит пептид PQRF, соответствующий фрагменту недавно открытого нейроактивного, нейропептида VF. К сожалению, пока имеется мало данных о биологической роли этого нейропептида, хотя известно, что он может активировать мю-опиоидные и каппа-опиоидные рецепторы и регулировать работу гипоталамуса [29].

Пептид cys-cys-arg-gln-lys (CCRQK), содержащийся в исследованных образцах церебролизина, идентифицируется как фрагмент полипептида орексина (ген *ORX*). Пептид CCRQK локализуется в области 39-43 полипептида орексина и, по данным интегрального биоинформационного анализа, может иметь важное значение для взаимодействия орексина-А с рецепторами. Орексины воздействуют на разнообразные физиологические функции человека, включая энергетический метаболизм, баланс гормонов, регуляцию уровня жидкости в организме. Орексин-А также увеличивает уровень

¹ В настоящее время препарат снят с производства.

экспрессии NT-3 [30], который в свою очередь поддерживает выживание и дифференциацию нейронов, также стимулирует образование новых нейронов и синаптогенез.

Галанин выступает преимущественно как нейропептид, модулирующий секрецию важнейших нейротрофических нейротрансмиттеров ацетилхолина, серотонина и норадреналина. Нейротрофические эффекты галанина активно изучаются в настоящее время. Галанин принципиально необходим для развития и функционирования нейронов [31], он стимулирует «спраутинг» (прорастание) аксонов [32].

Таким образом, экспериментальное и биоинформационное изучение пептидного состава церебролизина позволило установить присутствие в изученных образцах препарата ряда нейроактивных пептидов NGF, энкефалинов, орексина и галанина. Биоинформационный анализ указывает на то, что идентифицированные пептиды функционально значимы и могут проявлять специфическую биологическую активность, взаимодействуя с соответствующими рецепторами.

Терапевтическое действие

В многочисленных клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность пептидного экстракта церебролизина в терапии ишемических повреждений мозга, особенно в составе комплексной терапии. Применение церебролизина при инсульте и черепно-мозговой травме (ЧМТ) достоверно снижает неврологический дефицит [33], улучшает когнитивные способности [34], восстанавливает биоэлектрическую активность мозга, снижает объем зоны инфаркта.

Церебролизин потенцирует когнитивную функцию на моделях сахарного диабета, уменьшая уровень провоспалительного фактора (фактор некроза опухоли α), повышая уровень инсулиноподобного гормона роста (IGF-1), серотонина и оказывая антиоксидантное действие на нейроны головного мозга [35].

Экспериментальные исследования подтвердили результаты клинических наблюдений и позволили уточнить физиологические механизмы действия препарата. Церебролизин оказывает нейрогенеративное действие, ослабляя нарушения структуры нейронов и нейрональный дефицит [36].

В целом экспериментальные исследования показали, что нейропротекторные свойства церебролизина связаны: 1) с активацией сигнального каскада Shh и 2) сигнального пути PI3K/Akt; 3) со стимулированием ангиогенеза; 4) с модуляцией системы синтеза/секреции оксида азота.

В эксперименте показано, что церебролизин стимулирует увеличение числа холинергических нейронов [37] и увеличивает общую длину дендритных пирамидальных нейронов [38]. Входящий в состав церебролизина активный фрагмент NGF активирует Trk-A, вызывая снижение холинергического дефицита.

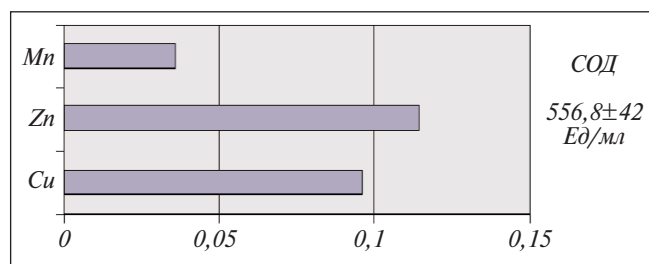


Рис. 2. Концентрация марганца, цинка и меди (мкг/л), входящих в СОД, в церебролизине

На амилоидной модели деменции церебролизин уменьшал уровень бета-амилоидного белка и фосфорилирование ассоциированного с микротрубочками тау-белка путем воздействия на киназу-3 гликогенсинтазы (GSK-3) и циклин-зависимую киназу-5, увеличивая плотность синапсов и восстанавливая citoархитектонику нейрональной ткани [39]. Этот эффект может быть связан с воздействием активного фрагмента пептидов галанина и NGF. В эксперименте было показано, что галанин тормозит ухудшение пространственной памяти и уменьшает уровень бета-амилоида на модели БА [40].

Антиамилоидное действие церебролизина также может быть связано с наличием в его составе активных пептидов NGF. В эксперименте показано, что интраназальное введение NGF уменьшает отложение амилоидного белка [41] и его токсическое действие на нейроны [42]. При этом NGF воздействует на активность GSK-3 посредством активации сигнального пути Akt [43], что приводит к подавлению активности GSK-3 [44].

В открытых клинических исследованиях, выполненных в Германии [45] и Китае, получены данные о позитивном действии препарата на последствия механической травмы мозга. Группой испанских клиницистов показано, что церебролизин нивелирует изменения биоэлектрической ак-

Таблица 3. Пептидные фрагменты в составе церебролизина

Пептид	Идентификация пептида по БД NCBI/SWISSPROT
ser-ser-phe-gly-ile (SSFGI)	XP_001924499; ABC-транспортный белок
gly-glu-phe-ser-val (GEFSV)	Q29074; NGF (участок последовательностей 119-123 аминокислот)
asn-ser-tyr-cys-thr-thr (NSYCTTT)	Q29074; NGF (участок последовательностей 186-192 аминокислот)
tyr-gly-gly-phe-leu (YGGFL)	P01214; бета-неоэндофин-динорфин
gly-gly-phe-leu-arg (GGFLR)	То же
tyr-gly-gly-phe-met (YGGFM)	prf761141A альфа-эндофин, prf0506562A бета-эндофин, prf764744A гамма-эндофин, P01192 опиомеланокортин
pro-gln-arg-phe (PQRF)	ACQ82801; нейропептид VF
cys-cys-arg-gln-lys (CCRQK)	O77668; нейропептид орексин (гипокретин)
trp-trp-leu-asn-ser-ala-gly-tyr (WWLNSAGY)	P07480; галанин

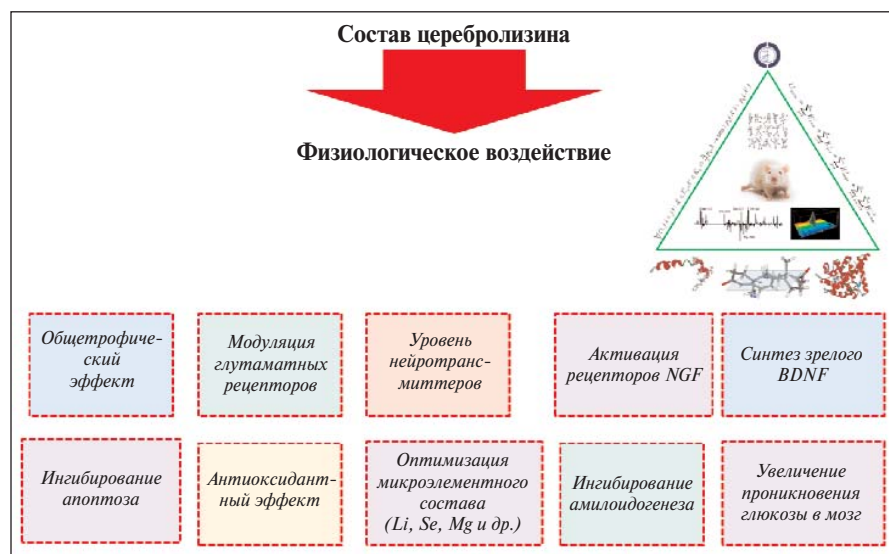


Рис. 3. Особенности состава и нейротрофического, нейропротективного, иммуномодулирующего эффекта церебролизина

тивности мозга, вызываемые травмой, и улучшает когнитивные показатели у пациентов в период посттравматической нейрореабилитации при включении его в протокол терапии с первых дней после травмы [46].

Под влиянием церебролизина улучшается восстановление когнитивных способностей после легкой ЧМТ, в частности за счет стимулирования ангиогенеза и быстрого восстановления поврежденной нейрональной сети [35]. Улучшение неврологического состояния при использовании церебролизина после экспериментального сотрясения мозга сопровождалось восстановлением целостности аксонов в полосатом теле. Улучшение неврологических показателей было ассоциировано с повышением уровня фактора роста васкулярного эндотелия, стимулирующего восстановление сосудистого русла и повышающего кровоток в зоне ишемии [47]. Данный эффект также объясняется наличием в составе церебролизина NGF.

Церебролизин уменьшает вызываемый окислительным стрессом апоптоз лимфоцитов человека [48]. Этот эффект может осуществляться за счет содержащихся в препарате NGF и энкефалиновых пептидов. NGF оказывает выраженное антиапоптотическое действие на лимфоциты и защищает их от апоптоза путем активации сигнального белка PKCzeta [49]. NGF ингибирует апоптоз в В-лимфоцитах памяти с помощью инактивации белка p38MAPK и предотвращения фосфорилирования регулирующего апоптоз белка Bcl-2 [50].

Также церебролизин снижает тяжесть перинатальных расстройств ЦНС посредством иммуномодуляции, антиоксидантной защиты и нейротрофического эффекта [51].

Препарат стимулирует секрецию гамма-интерферона лимфоцитами человека. Фундаментальные исследования показали, что метионин-энкефалин оказывает стимулирующий эффект на субпопуляции лимфоцитов в периферической крови, а энкефалин-подобные агонисты дельта-опиоидных рецепторов существенно улучшают выживаемость на моделях сепсиса [52]. В частности, метионин-энкефалин и его пептидный фрагмент YGG оказывают непосредственное влияние на синтез гамма-интерферона: стимулируют его при низких дозах и тормозят при высоких дозах. Пептидный фрагмент YG,

по-видимому, является минимальным молекулярным фрагментом энкефалина, оказывающим иммуномодулирующее действие [53]. В фундаментальных исследованиях также показано, что процессы дифференцировки нейронов сопровождаются вызываемыми рецептором NGF (Trk-A) повышением уровня гамма-интерферона [54].

Положительное действие церебролизина на структуру нервной ткани на столь наглядной модели, как синдрома Ретта, объясняется наличием в его составе активных пептидов NGF. Действительно, при синдроме Ретта у пациентов отмечается снижение уровня NGF, который регулирует развитие и функционирование центральных холинергических нейронов. При этом содержание NGF у пациентов уменьшается с возрастом, в то время как в контрольной группе здоровых оно возрастает [55]. Активные пептиды NGF компенсируют дефицит NGF и оказывают нейротрофический и нейропротективный эффект.

Терапевтический эффект церебролизина при частичной атрофии зрительного нерва у детей (n=646) отмечался при внутримышечном (0,1 мл/кг) и ретробульбарном (0,3–0,5 мл) введении. Видимо, этот эффект связан с наличием в составе препарата активных пептидов NGF. Отмечено снижение экспрессии генов NGF и рецептора Trk-A в зрительном нерве крыс с экспериментально индуцированной глаукомой [56].

Таким образом, церебролизин используется в клинической практике около 50 лет. Доказательная база его клинического использования подтверждает данные, полученные в проведенных ранее экспериментальных исследованиях, и наоборот, хорошо известные клинические эффекты препарата в последующем подтверждаются данными самых современных биохимических, цитологических и экспериментальных исследований. В настоящем обзоре представлена краткая информация о специфических особенностях состава (пептиды, аминокислоты, витаминная и супероксиддисмутазная активность, микроэлементы), объясняющие антиоксидантный, нейротрофический и нейропротективный эффект церебролизина, который особенно ярко развивается при его раннем включении в терапию для восстановления повреждений в нейрональных сетях (рис. 3).

В нашей предыдущей работе показано, что нейротрофический эффект церебролизина значительно потенцируется в присутствии цитрата лития, а также описаны молекулярные маршруты гипотетического синергизма с рядом элементов и витаминов [57]. Поэтому представляется весьма перспективным исследовать возможный синергидный эффект церебролизина и витамина А, витамина D и селена. Первым этапом такого исследования является системно-биологический и биоинформационный анализ возможных молекулярно-фармакологических механизмов данного синергизма. Этот анализ позволит отобрать микронутриенты, восполнение дефицита которых максимально увеличивает эффективность препарата в экспериментальных и клинических исследованиях.

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Эпидемиология инсульта в России. *Consilium Medicum*. 2003;(5):12-8. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiology of stroke in Russia. *Consilium Medicum*. 2003;(5):12-8. (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(3):55-60. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(3):55-60. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-55-60>
3. Гомазков ОА. Старение мозга и нейротрофическая терапия. Москва: ИКАР; 2011. С. 41-68. [Gomazkov OA. *Starenie mozga i neirotroficheskaya terapiya* [The aging of brain and neurotrophic therapy]. Moscow: IKAR; 2011. P. 41-68.]
4. Calissanto P, Matrone C, Amadoro G. Nerve growth factor as a paradigm of neurotrophins related to Alzheimer's disease. *Dev Neurobiol*. 2010 Apr;70(5):372-83. doi: 10.1002/dneu.20759.
5. Matrone C, Barbagallo AP, La Rosa LR, et al. APP is phosphorylated by TrkA and regulates NGF/TrkA signaling. *J Neurosci*. 2011 Aug 17;31(33):11756-61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1960-11.2011.
6. Allard S, Leon WC, Pakavathkumar P, et al. Impact of the NGF maturation and degradation pathway on the cortical cholinergic system phenotype. *J Neurosci*. 2012 Feb 8;32(6):2002-12. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1144-11.2012.
7. Kemp SW, Webb AA, Dhaliwal S, et al. Dose and duration of nerve growth factor (NGF) administration determine the extent of behavioral recovery following peripheral nerve injury in rats. *Exp Neurol*. 2011 Jun;229(2):460-70. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.03.017. Epub 2011 Mar 31.
8. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R, et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2013 Feb;91(2):167-77. doi: 10.1002/jnr.23142. Epub 2012 Nov 14.
9. Степанчиков МЮ. Современные подходы и перспективы применения генной терапии болезни Альцгеймера. *Нейрохимия*. 2011;28(3):181-91. [Stepanichev MYu. Modern approaches and prospects of application for gene therapy of Alzheimer's disease. *Neirokhimiya*. 2011;28(3):181-91. (In Russ.)].
10. Scott SA, Crutcher KA. Nerve growth factor and Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 1994 Jul-Sep;5(3):179-211.
11. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med*. 2012 Nov 29;10:239. doi: 10.1186/1479-5876-10-239.
12. Jiang Y, Wei N, Lu T, et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protect brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 2011 Jan 13;172:398-405. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054. Epub 2010 Oct 27.
13. Rybakowcki J, Borkovska A, Czernski P, et al. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive test in bipolar patients. *Bipolar Disord*. 2003 Dec;5(6):468-72.
14. Yamagishi S, Matsumoto T, Yokomaku D, et al. Comparison of inhibitory effects of brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor on low potassium-induced apoptosis and activation of p38 MAPK and c-Jun in cultured cerebellar granule neurons. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003 Nov 26;119(2):184-91.
15. Торшин ИЮ, Громова ОА. Мультимодальный эффект Церебролизина против воинствующего редукционизма. *Неврологический вестник. Журнал имени В.М. Бехтерева*. 2008;XL(3):83-91. [Torshin IYu, Gromova OA. Multimodal effects of Cerebrolysin against militant reductionism. *Neurologicheskii vestnik. Zhurnal imeni V.M. Bekhtereva*. 2008;XL(3):83-91. (In Russ.)].
16. Громова ОА, Третьяков ВЕ, Мошковский СА и др. Олигопептидная мембранная фракция церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(7):68-70. [Gromova OA, Tret'yakov VE, Moshkovskii SA, et al. Oligopeptide membrane fraction of Cerebrolysin. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(7):68-70. (In Russ.)].
17. Громова ОА, Красных ЛМ, Гусев ЕИ, Никонов АА. Витаминная активность церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(5):59-61. [Gromova OA, Krasnykh LM, Gusev EI, Nikonov AA. Vitamin activity of Cerebrolysin. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(5):59-61. (In Russ.)].
18. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гусев ЕИ и др. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе Церебролизина на нейротрансмиссию. *Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот. Трудный пациент*. 2010;8(4):25-31. [Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI, et al. Molecular mechanisms of action of amino acids in the composition of Cerebrolysin on neurotransmission. *Neurotrophic and neuroprotective effects of amino acids. Trudnyi patient*. 2010;8(4):25-31. (In Russ.)].
19. Торшин ИЮ, Громова ОА, Тогузов РТ, Волков АЮ. Элементный состав нейропротекторов природного происхождения. *Новости медицины и фармации*. 2010;(316). [Torshin IYu, Gromova OA, Toguzov RT, Volkov AYu. The elemental composition of the natural neuroprotective agents. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2010;(316). (In Russ.)].
20. Громова ОА, Кудрин АВ, Катаев СИ и др. Влияние церебролизина на микроэлементный гомеостаз головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;(11):34-8. [Gromova OA, Kudrin AV, Kataev SI, et al. The influence of Cerebrolysin on trace element homeostasis of the brain. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;(11):34-8. (In Russ.)].
21. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: МЦНМО; 2012. 684 С. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: MTsNMO; 2012. 684 P.]
22. Громова ОА, Панасенко ОМ, Скальный АВ. Структурный анализ и ферментативная антиоксидантная активность нейрометаболических препаратов природного происхождения: церебролизина, церебролизата, билобила и актовегина. *Микроэлементы в медицине*. 2001;2(1):23-7. [Gromova OA, Panasenko OM, Skal'nyi AV. Structural analysis and fermentative antioxidant activity of neurometabolic preparations of natural origin: Cerebrolysin, Cerebrolysate, bilobil and Actovegin. *Mikroelementy v meditsine*. 2001;2(1):23-7. (In Russ.)].
23. Громова ОА, Красных ЛВ, Лиманова ОА, Кутузова НА. Коррекция витаминного статуса при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью. *Российский педиатрический журнал*. 2004;(2):53-5. [Gromova OA, Krasnykh LV, Limanova OA, Kutuzova NA. Correction of vitamin status in attention deficit disorder with hyperactivity. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2004;(2):53-5. (In Russ.)].
24. Kudrin AV, Gromova OA, Kataev SI. Trace element status of the brain in rats following cerebrolysin administration. *J Trace Elem Biol Med*. 2004;21(3):3-5.
25. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 320 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'sgeimera* [Pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. Moscow: Pul's; 2003. 320 p.]
26. Громова ОА, Буртсев ЕМ, Авдеенко ТВ, et al. Cerebrolysin influence on antioxidant and element homeostasis in children with minimal cerebral dysfunction. *Trace Elem Electrolyt*. 1997;14(3):140-4.
27. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998.
28. Colangelo AM, Bianco MR, Vitagliano L, et al. A new nerve growth factor-mimetic peptide active on neuropathic pain in rats. *J Neurosci*. 2008 Mar 12;28(11):2698-709. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5201-07.2008.
29. Cline MA, Bowden CN, Calchary WA, Layne JE. Short-term anorexigenic effects of central neuropeptide VF are associated with hypothalamic changes in chicks.

- J Neuroendocrinol.* 2008 Aug;20(8):971-7. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01749.x. Epub 2008 Jun 6.
30. Yamada N, Katsuura G, Tatsuno I, et al. Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neurosci Lett.* 2009 Jan 30;450(2):132-5. doi: 10.1016/j.neulet.2008.11.028. Epub 2008 Nov 14.
31. Porzionato A, Macchi V, Parenti A, De Caro R. Trophic factors in the carotid body. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2008;269:1-58. doi: 10.1016/S1937-6448(08)01001-0.
32. Suarez V, Guntinas-Lichius O, Streppel M, et al. The axotomy-induced neuropeptides galanin and pituitary adenylate cyclase-activating peptide promote axonal sprouting of primary afferent and cranial motor neurones. *Eur J Neurosci.* 2006 Sep;24(6):1555-64.
33. Ижбульдина ГИ. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(3):31-7. [Izhbul'dina GI. Changes in the hemostasis system and free-radical lipid oxidation in the acute stage of ischemic stroke in patients on neuroprotection treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;112(3):31-7. (In Russ.)].
34. Chen CC, Wei ST, Tsai SC, et al. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Neurosurg.* 2013 Dec;27(6):803-7. doi: 10.3109/02688697.2013.793287. Epub 2013 May 8.
35. Georgy GS, Nassar NN, Mansour HA, Abdallah DM. Cerebrolysin Ameliorates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats. *PLoS One.* 2013;8(6):e64847 Print 2013.
36. Vazquez-Roque RA, Ubhi K, Masliah E, Flores G. Chronic cerebrolysin administration attenuates neuronal abnormalities in the basolateral amygdala induced by neonatal ventral hippocampus lesion in the rat. *Synapse.* 2014 Jan;68(1):31-8. doi: 10.1002/syn.21718. Epub 2013 Oct 24.
37. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R, et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurosci Res.* 2013 Feb;91(2):167-77. doi: 10.1002/jnr.23142. Epub 2012 Nov 14.
38. Alcantara-Gonzalez F, Mendoza-Perez CR, Zaragoza N, Juarez I, Arroyo-Garcia LE, Gamboa C, De La Cruz F, Zamudio S, et al. Combined administration of cerebrolysin and donepezil induces plastic changes in prefrontal cortex in aged mice. *Synapse.* 2012 Nov;66(11):938-49. doi: 10.1002/syn.21588. Epub 2012 Aug 13.
39. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc).* 2012 Apr;48 Suppl A:3-24. doi: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716.
40. Li L, Yu L, Kong Q. Exogenous galanin attenuates spatial memory impairment and decreases hippocampal beta-amyloid levels in rat model of Alzheimer's disease. *Int J Neurosci.* 2013 Nov;123(11):759-65. doi: 10.3109/00207454.2013.800976. Epub 2013 Jun 17.
41. Tian L, Guo R, Yue X, et al. Intranasal administration of nerve growth factor ameliorate beta-amyloid deposition after traumatic brain injury in rats. *Brain Res.* 2012 Feb 27;1440:47-55. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.059. Epub 2012 Jan 8.
42. Onyango IG, Ahn JY, Tuttle JB, et al. Nerve growth factor attenuates oxidant-induced beta-amyloid neurotoxicity in sporadic Alzheimer's disease cybrids. *J Neurochem.* 2010 Sep;114(6):1605-18. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06871.x. Epub 2010 Jul 30.
43. Yuan J, Huang G, Xiao Z, et al. Overexpression of beta-NGF promotes differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into neurons through regulation of AKT and MAPK pathway. *Mol Cell Biochem.* 2013 Nov;383(1-2):201-11. doi: 10.1007/s11010-013-1768-6. Epub 2013 Aug 10.
44. Hu YS, Long N, Pigino G, et al. Molecular mechanisms of environmental enrichment: impairments in Akt/GSK3beta, neurotrophin-3 and CREB signaling. *PLoS One.* 2013 May 21;8(5):e64460. doi: 10.1371/journal.pone.0064460. Print 2013.
45. Diemath HE. Therapeutische Maßnahmen beim akuten Schädl-Hirn Trauma. Forum für medizinische Fortbildung. *Neuhofen;* 1992. P. 27-30.
46. Alvarez XA, Sampedro C, Perez P, et al. Cerebrolysin improves brain bioelectrical activity pattern and cognitive functioning in traumatic brain injury and in senile dementia. *Int J Neuropharm* 2002;5(Suppl 1):S92.
47. Zhang Y, Chopp M, Meng Y, et al. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. *J Neurosurg.* 2013 Jun;118(6):1343-55. doi: 10.3171/2013.3.JNS122061. Epub 2013 Apr 12.
48. Formichi P, Radi E, Battisti C, et al. Effects of cerebrolysin administration on oxidative stress-induced apoptosis in lymphocytes from CADASIL patients. *Neurol Sci.* 2013 Apr;34(4):553-6. doi: 10.1007/s10072-012-1174-y. Epub 2012 Aug 10.
49. Kronfeld I, Kazimirsky G, Gelfand EW, Brodie C. NGF rescues human B lymphocytes from anti-IgM induced apoptosis by activation of PKCzeta. *Eur J Immunol.* 2002 Jan;32(1):136-43.
50. Torcia M, De Chiara G, Nencioni L, et al. Nerve growth factor inhibits apoptosis in memory B lymphocytes via inactivation of p38 MAPK, prevention of Bcl-2 phosphorylation, and cytochrome c release. *J Biol Chem.* 2001 Oct 19;276(42):39027-36. Epub 2001 Aug 8.
51. Серкина ЕВ, Громова ОА, Торшин ИЮ, Сотникова НЮ. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальными поражениями ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(11):62-6. [Serkina EV, Gromova OA, Torshin IYu, Sotnikova NYu. Cerebrolysin facilitates the condition of patients with perinatal lesions of the Central nervous system through modulation of autoimmunity and antioxidant protection. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;108(11):62-6. (In Russ.)].
52. Tang CW, Feng WM, Du HM, et al. Delayed administration of D-Ala2-D-Leu5-enkephalin, a delta-opioid receptor agonist, improves survival in a rat model of sepsis. *Tohoku J Exp Med.* 2011;224(1):69-76.
53. Piva M, Moreno JI, Jenkins FS, et al. In vitro modulation of cytokine expression by enkephalin-derived peptides. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12(6):339-47.
54. Shikata A, Shikata T, Sotozono Y, et al. Neuronal differentiation in human neuroblastoma cells by nerve growth factor following TrkA up-regulation by interferon-gamma. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Jun;34(6):394-401.
55. Calamandrei G, Aloe L, Hajek J, Zappella M. Developmental profile of serum nerve growth factor levels in Rett complex. *Ann Ist Super Sanita.* 2001;37(4):601-5.
56. Sposato V, Bucci MG, Coassin M, et al. Reduced NGF level and TrkA protein and TrkA gene expression in the optic nerve of rats with experimentally induced glaucoma. *Neurosci Lett.* 2008 Nov 28;446(1):20-4. doi: 10.1016/j.neulet.2008.09.024. Epub 2008 Sep 18.
57. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гоголева ИВ и др. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2015;115(3):65-72. [Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergy between neuropeptides and lithium in the implementation of the neurotrophic and neuroprotective action of Cerebrolysin. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova,* 2015;115(3):65-72. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.