

О сравнительных экспериментальных исследованиях нейротрофических препаратов на основе гидролизатов головного мозга

© О.А. ГРОМОВА¹, И.Ю. ТОРШИН¹, Л.В. СТАХОВСКАЯ², Л.А. МАЙОРОВА³, К.С. ОСТРЕНКО^{3,4}

¹ФИЦ ИУ РАН «Институт фармакоинформатики», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

³Институт макрогетероциклических соединений, Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия;

⁴ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных, Боровск, Россия

Резюме

Представлены результаты анализа сравнительных исследований нейротрофических препаратов на основе гидролизатов головного мозга. Наиболее полным сравнительным исследованием препаратов гидролизатов головного мозга является работа (Zhang, 2019), в которой исследованы эффекты четырех лекарственных препаратов (ЛП) — Когнистар, Церебролизат, Кортексин, Церебролизин — на модели ишемического инсульта у крыс. Результаты исследования продемонстрировали, что значительное улучшение показателей неврологического исхода по сравнению с плацебо отмечено только при использовании ЛП Церебролизин. Более высокая стандартизация по элементному составу, более высокая антиоксидантная активность и наличие активных пептидных фрагментов нейропептидов фактора роста нервов, энкефалинов, орексина, галанина в составе ЛП Церебролизин объясняют его нейротрофическое и нейропротекторное действие.

Ключевые слова: *нейропротекция, протеомика, нейропептиды, стандартизация состава, Церебролизин.*

Информация об авторах:

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; e-mail: tiy135@ccas.ru

Стаховская Л.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6325-9237>; e-mail: rsmu@rsmu.ru

Майорова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>; e-mail: maiorova.larissa@gmail.com

Остренко К.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2235-1701>; e-mail: ostrenkoks@gmail.com

Как цитировать:

Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Майорова Л.А., Остренко К.С. О сравнительных экспериментальных исследованиях нейротрофических препаратов на основе гидролизатов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10):134-140. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101134>

Comparative studies of neurotrophic drugs based on brain hydrolysates

© О.А. GROMOVA¹, I.YU. TORSHIN¹, L.V. STAKHOVSKAIA², L.A. MAIOROVA³, K.S. OSTRENKO^{3,4}

¹Federal Research Center «Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Institute of Macrocyclic Compounds, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, 153000 Ivanovo, Russia;

⁴Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition, Borovsk, Russia

Abstract

The results of the analysis of comparative studies of neurotrophic drugs based on brain hydrolysates (BH) are presented. The most comprehensive comparative study of the BH drugs carried out by Zhang, et al. 2019 investigated the effects of four drugs (cognistar, cerebrolisate, cortexin, cerebrolysin) on a model of ischemic stroke in rats. The study showed that a significant improvement in the neurological outcome compared with placebo was observed only with cerebrolysin. Higher standardization in elemental composition, higher antioxidant activity, and presence of active peptide fragments of nerve growth factor, enkephalins, orexin and galanin in cerebrolysin explains neurotrophic and neuroprotective effects of the drug.

Keywords: *neuroprotection, proteomics, neuropeptides, standardization of composition, cerebrolysin.*

Автор, ответственный за переписку: Громова Ольга Алексеевна — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Corresponding author: Gromova O.A. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Information about the authors:

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; e-mail: tiy135@ccas.ru

Stakhovskaia L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6325-9237>; e-mail: rsmu@rsmu.ru

Maiorova L.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>; e-mail: maiorova.larissa@gmail.com

Ostrenko K.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2235-1701>; e-mail: ostrenkoks@gmail.com

To cite this article:

Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaia LV, Maiorova LA, Ostrenko KS. On comparative studies of neurotrophic preparations based on brain hydrolysates. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10):134-140. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101134>

Неотложная фармакотерапия ишемического инсульта (ИИ) направлена на восстановление кровотока, чтобы ограничить повреждение головного мозга и снизить осложнения после инсульта, и действие нейропротекторных препаратов направлено на поддержку таких эффектов. Нейротрофические препараты на основе гидролизатов головного мозга (ГГМ) используются для терапии ИИ, хронической ишемии мозга, нейродегенеративных заболеваний и черепно-мозговых травм [1]. Терапия ГГМ является одним из важных направлений так называемой тканевой терапии, предложенной проф. В.П. Филатовым в 1930-х годах [2]. Впоследствии технологии приготовления фармакологических препаратов на основе ГГМ коров, свиней и др. были значительно усовершенствованы.

Однако препараты ГГМ, имеющиеся в настоящее время в арсенале врача-невролога, производятся по принципиально разным технологиям. Несмотря на то что при приготовлении любого из препаратов ГГМ природное сырье подвергается гидролизу, условия выращивания животных, хранения исходного сырья, проведения гидролиза, фильтрации, очистки, стандартизации по pH и составу уникальны для каждого препарата.

Как же сравнивать препараты ГГМ? Технологии приготовления каждого из препаратов являются коммерческими тайнами фирм-производителей и, следовательно, не могут быть сравнены друг с другом. Поэтому важнейшими объективными характеристиками препаратов ГГМ являются их состав и фармакологическое действие.

Исследования состава препаратов ГГМ

Состав препаратов ГГМ весьма сложный, так как ГГМ включают не только пептиды [3–6], но и жировую [3], аминокислотную [7], витаминную [8] и микроэлементную [9, 10] фракции. В результате данные по фармакокинетике препаратов ГГМ не могут быть получены в принципе (дословно инструкция по применению: «...сложный состав Церебролизина, активная фракция которого состоит из сбалансированной и стабильной смеси биологически активных олигопептидов, обладающих суммарным полифункциональным действием, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов» [11]). Заметим, что анализ пептидного состава был проведен только для ЛП Церебролизин.

Сравнительные исследования элементного состава препаратов ГГМ являются важным инструментом оценки фармацевтического качества ГГМ. Исследование элементного состава ЛП Церебролизат и Церебролизин указало на значительные отличия: в составе ЛП

Церебролизат были найдены достоверно более высокие уровни натрия (4800 ± 376 мкг/мл, Церебролизин — 2043 ± 144 мкг/мл), калия (2600 ± 82 мкг/мл, Церебролизин — 152 ± 27 мкг/мл) и фосфора (860 ± 54 мкг/мл, Церебролизин — $92,69 \pm 39,00$ мкг/мл) [9]. Эти различия, по всей вероятности, зависят не только от состава сырья, используемого для изготовления препарата, но и от технологии производства лекарства [9]. Например, более высокое содержание натрия может указывать на использование поваренной соли для консервации исходного сырья или же на использование щелочи (NaOH) для стандартизации pH препарата. Наличие фосфора является косвенным указанием на наличие в составе ЛП Церебролизат значительного количества фосфолипидов и др. Для более точных выводов необходимо сравнительное исследование содержания всех элементов таблицы Д.И. Менделеева в составе препаратов.

Сравнительное исследование элементного состава ЛП Церебролизин и Церегин было проведено посредством сравнения профилей более 80 химических элементов, измеренных методом масс-спектрометрии. Анализ показал наличие в ЛП Церегин значительных количеств натрия и хлора, что соответствует высокой концентрации NaCl в данном препарате. В ЛП Церебролизин уровни хлорида иона были в 50 раз меньше, а ионов натрия — в 10 000 раз меньше, чем в другом препарате. В ЛП Церегин обнаружено присутствие следовых количеств более 30 токсических и условно-токсических микроэлементов, а в ЛП Церебролизин найдены следовые количества всего лишь 3 из 30 условно-токсических элементов. Наличие брома в совокупности со значительными количествами натрия и хлора в ЛП Церегин позволяет предположить, что в него добавляется поваренная соль, не очищенная от бромидов. Наличие в составе ЛП Церегин следовых количеств тория и урана указывает, предположительно, на особенности экологии пастбищ, источников питьевой воды и др. [10].

Сравнительные экспериментальные исследования препаратов ГГМ

Подчеркнем, что именно *сравнительных* исследований фармакологических свойств препаратов ГГМ крайне мало. В подавляющем большинстве экспериментальных и клинических исследований изучали эффекты только одного препарата, и лишь в единичных исследованиях сравнивали эффекты хотя бы двух препаратов ГГМ. Более того, в этих единичных исследованиях изучали иммунопротекторные, психостимулирующие, но не нейропротекторные эффекты препаратов ГГМ.

Например, сравнивали *цитопротекторные свойства* ЛП Церebroлизин и Кортексин по отношению к Т- и В-лимфоцитам *in vitro*. Церebroлизин стимулировал деление В-клеток иммунной памяти, а ЛП Кортексин оказывал цитотоксическое и антипролиферативное действие на Т-лимфоциты [12]. Сравнительное исследование ЛП Кортексин и Церebroлизин на крысах Вистар после введения в желудочки головного мозга показало умеренное *психостимулирующее действие* обоих препаратов [13]. Экспериментальное исследование пептидных препаратов у крыс в тесте «открытое поле» показало, что *нейромодулирующий эффект* уменьшался в ряду Церebroлизин > Тималин > Тимоген > Т-Активин > Кортексин [14].

Наиболее полным сравнительным исследованием нейротрофических эффектов препаратов ГГМ является работа L. Zhang и соавт. [15], в которой исследовались эффекты четырех препаратов (Когнистар, Церebroлизат, Кортексин, Церebroлизин) на модели ИИ у крыс. Результаты этого проспективного двойного слепого, сравнительного фармакологического исследования показали, что значительное улучшение неврологического исхода по сравнению с физиологическим раствором отмечено только при использовании ЛП Церebroлизин.

Результаты сравнительного исследования L. Zhang и соавт. [15]

В исследовании [15] воспроизводили модель окклюзии правой средней мозговой артерии (ОСМА) у крыс. Была проведена рандомизация групп животных с последующим применением ЛП Когнистар (2,5 мл/кг), Церebroлизат (2,5 мл/кг), Кортексин (1,7 мг/кг) и Церebroлизин (2,5 мл/кг) или физиологического раствора (1 мл) в качестве плацебо. Дозы пересчитывали в соответствии с листком-вкладышем инструкции по применению соответствующего препарата. Препараты вводили внутривентриально 1 раз в сутки 10 дней подряд. Первое введение препаратов проводили через 4 ч после воспроизведения ОСМА.

В течение 4 нед после воспроизведения ОСМА у животных 1 раз в неделю оценивали неврологическое состояние посредством модифицированной шкалы оценки тяжести неврологических симптомов (mNSS), теста на отрыв липкой ленты и теста на нарушение постановки передних лапок при движении (так называемый foot fault test). По *шкале mNSS* оценивали двигательную функцию, чувствительность и рефлекс балансировки по 18-балльной шкале (0 — норма; 18 — максимальный неврологический дефицит). В ходе теста на отрыв липкой ленты оценивали соматосенсорные нарушения посредством измерения среднего времени, затраченного каждой крысой на устранение раздражителей от контралатеральной (т.е. левой) передней конечности. В ходе теста на нарушение постановки передних лапок при движении оценивали общее количество шагов, которое делает крыса по решетчатой поверхности, и количество падений или соскальзываний с решетки для левой передней лапки, которое представляли в процентах от общего количества шагов.

Объем инфаркта измеряли через 4 нед после окклюзии на основании исследования семи коронарных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Данные представлялись в процентах ипсилатерального непрямого поражения от объема контралатерального (т.е. неповрежденного) полушария.

Результаты исследования показали, что при применении физиологического раствора, ЛП Когнистар, Цер-

ebroлизат и Кортексин не отмечено достоверных отличий в степени неврологического дефицита. Напротив, при использовании ЛП Церebroлизин наблюдали значительное улучшение неврологического исхода по сравнению с физиологическим раствором ($p < 0,002$) (рис. 1).

Относительный объем инфаркта на 28-й день после воспроизведения ОСМА составил $26,5 \pm 2,3\%$ при применении ЛП Церebroлизин, $28,5 \pm 2,4\%$ при применении ЛП Церebroлизат, $30,8 \pm 2,1\%$ при применении плацебо, $33,5 \pm 1,9\%$ при применении ЛП Кортексин и $34,7 \pm 2,0\%$ при применении ЛП Когнистар. Хотя не было найдено достоверных отличий по сравнению с плацебо, у крыс, получавших ЛП Церebroлизин, объемы поражения были достоверно меньше, чем у крыс, получавших ЛП Когнистар (на 30%, $p = 0,004$ по F-тесту) или ЛП Кортексин (на 26%, $p = 0,018$) (рис. 2).

Таким образом, среди исследованных в работе L. Zhang и соавт. [15] препаратов ГГМ только ЛП Церebroлизин достоверно улучшал неврологическое состояние по сравнению с плацебо. Это согласуется с результатами клинических исследований, в которых оценивали влияние ЛП Церebroлизин на функциональное восстановление после ИИ [16, 17]. В этих исследованиях терапию ЛП Церebroлизин осуществляли в дозе 30 мл/сут в течение 21 сут подряд [16].

Церebroлизин представляет собой нейропептидный препарат, который имитирует действие эндогенных нейротрофических факторов. В доклинических исследованиях было показано положительное влияние ЛП Церebroлизин на нейропластичность, синаптическое ремоделирование, рост нейритов, нейротрофический [18], нейротрофический [15, 19], ноотропный [20, 21], противовоспалительный [22], антиконвульсантный [19] и противоопухолевый [23] эффекты препарата.

Более выраженное нейротрофическое и нейротрофическое действие ЛП Церebroлизин обусловлено, по всей видимости, более высоким качеством фармацевтической стандартизации, более высокой антиоксидантной активностью и, самое главное, наличием активных фрагментов нейропептидов (фактора роста нервов, энкефалинов, орексина, галанина) в составе ЛП Церebroлизин [14]. На более высокое качество фармацевтической стандартизации ЛП Церebroлизин указывают особенности его элементного состава. При сравнительном исследовании ЛП Церebroлизин, Церebroлизат, Актювегин на активность супероксиддисмутазы наибольшую активность проявлял ЛП Церebroлизин — $556,8 \pm 42,0$ Ед/мл (ЛП Церebroлизат — $20,9 \pm 3$ Ед/мл, ЛП Актювегин — $72,8 \pm 7,1$ Ед/мл). Примечательно, что именно в составе ЛП Церebroлизин были найдены значительные количества микроэлементов, являющихся кофакторами разных типов супероксиддисмутаз, — меди, цинка и марганца [9].

О пептидном составе ЛП Церebroлизина

Среди исследованных препаратов в работе L. Zhang и соавт. [15] ЛП Церebroлизин является единственным ГГМ, для которого были проведены систематические исследования пептидного состава. Полученный масс-спектр ЛП Церebroлизин указал на наличие в его составе десятков тысяч пептидов в диапазоне молекулярных масс 200—6000 Да с максимальным количеством пептидов в так называемой легкой пептидной фракции (молекулярные массы до 1500 Да) [3]. Анализы пептидного состава препарата, проведенные ранее с использованием стандартных про-

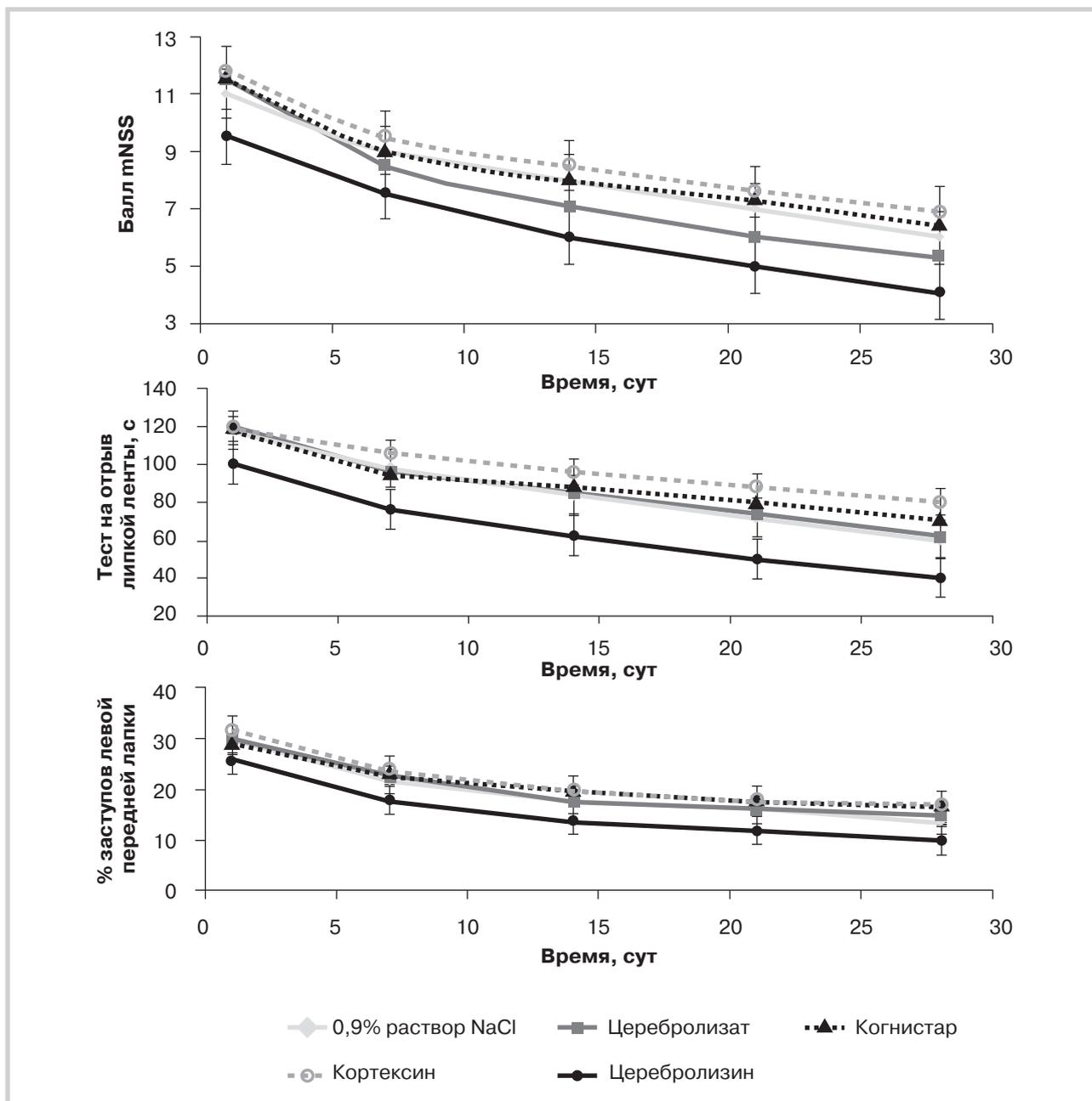


Рис. 1. Оценки неврологического состояния в динамике наблюдения.

Применение ЛП Церебролизин достоверно улучшало показатели (ф) шкалы mNSS, (б) теста на отрыв липкой ленты и (в) теста на нарушение постановки передних лапок при движении на 7, 14, 21 и 28-й дни после воспроизведения ОСМА (0-й день). * — $p < 0,05$ по сравнению с плацебо; + — $p < 0,05$ по сравнению с ЛП Церебролизин.

Fig. 1. Dynamics of neurological state.

Compared to the other preparations, Cerebrolysin significantly improved the performance of (a) the mNSS scale, (b) the test for tearing off adhesive tape and (c) the test for violation of the setting of the front paws when moving on the 7th, 14th, 21st and 28th days after OSMA playback. * — $p < 0.05$ compared with placebo; + — $p < 0.05$ compared with Cerebrolysin.

цедур секвенирования белков, указали на наличие в составе ЛП Церебролизин пептидных фрагментов энкефалинов [3], фактора роста нервов, орексина, галанина и др. [4, 5].

Был проведен комплексный анализ пептидного состава ЛП Церебролизин методом гибридной масс-спектрометрии (МС) с орбитальными ловушками ионов с последующим использованием современных алгоритмов *de novo* МС-секвенирования [6]. В ходе этого исследования был изучен состав образцов пептидной фракции ЛП Цереброли-

зин трех различных серий (серия В4RF1А, дата выпуска 06.2018; серия РВ2298, дата выпуска 06.2014; серия А4АВ1А, дата выпуска 02.2015), приобретенных в государственных аптеках ГБУЗ «ЦЛО ДЗМ».

В результате были установлены аминокислотные последовательности 14 635 пептидов, соответствующих 1643 нейрональным белкам протеома свиньи. Анализ аннотации протеома человека показал, что выявленные пептиды ЛП Церебролизин могут являться пептидами-миметика-

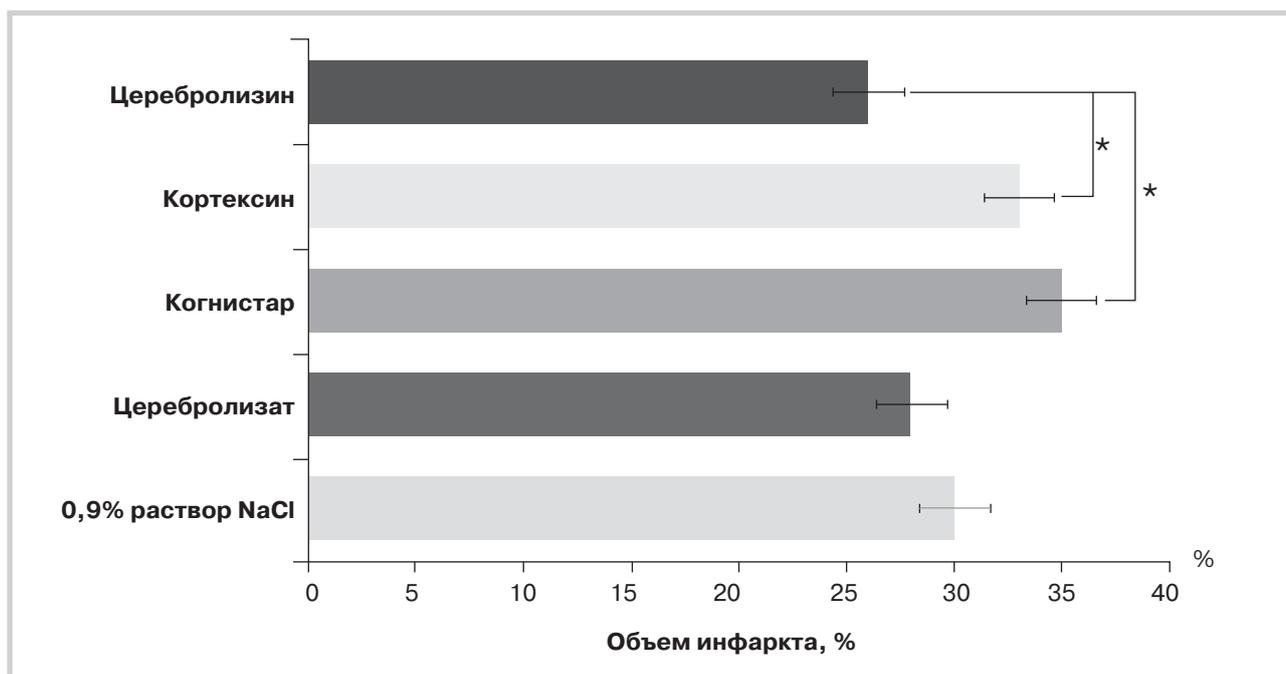


Рис. 2. Объем инфаркта, 28-й день после воспроизведения ОСМА.

* — $p < 0,05$ по сравнению с ЛП Церебролизин.

Fig 2. Infarct volume, day 28 after OSMA.

* — $p < 0,05$ compared with Cerebrolysin.

ми соответствующих пептидов человека. Идентифицированным 14 635 пептидам соответствовало 13 997 аннотаций пептидов, которые являются пептидами-миметиками протеома человека. Эти пептиды-миметики могут ингибировать 275 киназ человека, в том числе CDK1, CDK2, TGFBR2, ABL1, GSK3-beta, MTOR. Ингибирование киназ GSK3-beta и MTOR соответствует нейротрофическому и нейропротекторному действию ЛП Церебролизин, а ингибирование киназ CDK1, CDK2, TGFBR2, ABL1 — противоопухолевому действию препарата. Дополнительно 5657 найденных аннотаций соответствовали 405 пептидным фрагментам 300 биологически активных пептидов (в том числе нейротрофических нейропептидов). Еще 1967 аннотаций соответствовали пептидам-миметикам, потенциально ингибирующим проапоптотические ферменты-каспазы CASP1, CASP3 и CASP6. Ингибирование ЛП Церебролизин каспазы-3 (CASP3) было продемонстрировано в многочисленных экспериментальных исследованиях [24—26].

Результаты исследования [6] подтвердили наличие в составе ЛП Церебролизин пептидных фрагментов энкефалинов (YGGFL, GGFLR, YGGFM), фактора роста нервов (GEFSV, NSYCTTT), орексина (CCRQK), галанина (WWLNSAGY). Механизмы действия этих нейротрофических факторов были подробно рассмотрены в других работах [3—6]. Фактор роста нервов (ФРН) активирует рецепторы TrkA, LNGFR и необходим для восстановления сетей нейронов с повреждениями, возникающими вследствие ИИ или черепно-мозговой травмы. Пептиды ЛП Церебролизин GEFSV и NSYCTTT могут взаимодействовать с рецептором TrkA, участвующим в осуществлении нейротрофических эффектов ФРН [5]. Энкефалины YGGFL и YGGFM — эндогенные опиоидные пептидные нейротрансмиттеры, поддерживающие регенерацию нейронов. Орексин увеличивает уровни экспрессии нейротрофина-3,

поддерживает выживание и дифференциацию нейронов. Галанин модулирует секрецию ацетилхолина, серотонина и норадреналина и необходим для «спраутинга» (т.е. «прорастания») аксонов [4].

Помимо подтверждения результатов предыдущих исследований пептидного состава ЛП Церебролизин, в работе [6] установлено наличие в его составе синэнкефалина, нейроэндокринного регуляторного пептида-1, галаниноподобного пептида, нейропептида глицин-глутаминовая кислота, нейропептида К, нейромедина В32 и нейромедина S. Синэнкефалин является синергистом энкефалинов, пептид PACAP — вазоактивный нейротрансмиттер и нейромодулятор. Нейроэндокринный регуляторный пептид-1 подавляет NaCl-индуцированную или ангиотезин-2-индуцированную секрецию вазопрессина в гипоталамусе и гипофизе [27]. Галаниноподобный пептид поддерживает эффекты галанина, а нейропептид-глицин-глутаминовая кислота — энергетический метаболизм нейронов. Нейропептид К проявляет гипотензивное и ноотропное действие, также регулируя энергетический метаболизм ЦНС [28]. Нейропептид нейромедин-В32 регулирует рост нейронов, уровни глюкозы, артериальное давление и посредством фактора CREB проявляет ноотропные эффекты [29]. Нейромедин-S поддерживает циркадианный ритм, регулирует синтез других пептидных гормонов и проявляет нейротрофическое действие [30].

Препараты на основе ГМ активно изучаются в экспериментальных и клинических исследованиях. Дизайн подавляющего большинства этих исследований включает сравнение действия какого-то одного препарата ГМ с плацебо. Единственным сравнительным исследованием нейротрофических эффектов препаратов ГМ является работа L. Zhang и соавт. [15], в которой представлены результаты воздействия ЛП Когнистар, Церебролизат, Кортексин,

Церебролизин на неврологический дефицит при воспроизведении модели ОСМА у крыс. Это исследование показало, что при использовании ЛП Церебролизин достоверно улучшается неврологический исход по трем неврологическим тестам.

В некоторых исследованиях отмечена эффективность и безопасность использования ЛП Церебролизин при остром ИИ [31], после черепно-мозговых травм и субарахноидальных кровоизлияний [32], при когнитивных нарушениях [33] и расстройств аутистического спектра [34]. Предполагаются противовоспалительный и антиоксидантный эффекты препарата [35]. В некоторых метаанализах клинических исследований отмечена эффективность ЛП Церебролизин в терапии острого ИИ [36], болезни Альцгеймера умеренной тяжести [37] и черепно-мозговой травмы [38]. Сравнительных рандомизированных клинических исследований нейротрофических препаратов на основе ГГМ не проводили.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск)*. 2014;114(3):43-50.
Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV. Mechanisms of neurotrophic and neuroprotective effects of cerebrolysin in cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(3 Pt 2):43-50. PMID: 24781241. (In Russ.).
2. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and Placental Derivatives in Regenerative Therapies: Experimental Studies, History, and Prospects. *Stem Cells Int*. 2018;4837930.
3. Громова О.А., Третьяков В.Е., Мошковский С.А., Гусев Е.И., Никонов А.А., Валькова Л.А., Глибин А.С., Катаев А.С. Олигопептидная мембранная фракция церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(7):68-70. (In Russ.).
Gromova OA, Tret'jakov VE, Moshkovskii SA, Gusev EI, Nikonov AA, Val'kova LA, Glibin AS, Kataev AS. An oligopeptide membrane fraction of cerebrolysin. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(7):68-70. PMID16921723. (In Russ.).
4. Торшин И.Ю., Громова О.А. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии*. Изд. при поддержке РФФИ. М.: МЦНМО; 2012.
Torshin IYu, Gromova OA. *Expert data analysis in molecular pharmacology*. Izd. pri podderzhke RFFI M.: MCCNMO; 2012. (In Russ.).
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Пронин А.В., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Генрихс Е.Е., Демидов В.И., Волков А.Ю., Хаспеков Г.Л., Александрова О.П. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротекторного действия церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3):65-72.
Gromova OA, Torshin IY, Gogoleva IV, Pronin AV, Stelmashuk EV, Isaev NK, Genrikhs EE, Demidov VI, Volkov AYU, Khaspekov GL, Alexandrova OP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergism between neuropeptides and lithium in the neurotrophic and neuroprotective action of cerebrolysin. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3):65-72. PMID: 26120985. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151153165-72>
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Згода В.Г., Тихонова О.В. Анализ состава «легкой» пептидной фракции методами современной протеомики указывает на мультимодальное действие пептидов миметиков в составе препарата Церебролизин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019.
Gromova OA, Torshin IYu, Zgoda VG, Tikhonova OV. The analysis of the composition of the «light» peptide fraction by modern proteomics methods indicates the multimodal effect of mimetic peptides in the composition of the drug Cerebrolysin. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019. (In Russ.).
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Никонов А.А., Лиманова О.А. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе Церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротекторные эффекты аминокислот. *Трудный пациент*. 2010;8(4):25-31.
Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI, Nikonov AA, Limanova OA. Molecular mechanisms of the effects of amino acids in the composition of Cerebrolysin on neurotransmission. Neurotrophic and neuroprotective effects of amino acids. *Difficult Patient*. 2010;8(4):25-31. (In Russ.).
8. Громова О.А., Красных Л.М., Гусев Е.И., Никонов А.А. 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 Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(5):59-61. PMID: 15952541. (In Russ.).
9. Громова О.А., Скальный А.В., Панасенко О.М. Структурный анализ и ферментативная антиокислительная активность нейрометаболических препаратов природного происхождения: церебролизина, церебролизата, биллобила и актовегина. *Микроэлементы в медицине*. 2001;2:23-27.
Gromova OA, Skalny AV, Panasenko OM. Structural analysis and enzymatic antioxidant activity of neurometabolic drugs of natural origin: cerebrolysin, cerebrolylate, bilobil and actovegin. *Trace Elements in Medicine*. 2001;2:23-27. (In Russ.).
10. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тогузов Р.Т., Волков А.Ю. Элементный состав нейропротекторов природного происхождения. Новости медицины и фармации. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу «Consilium Medicum»*. 2010;316:23.
Torshin IYu, Gromova OA, Toguzov RT, Volkov AYU. The elemental composition of neuroprotectors of natural origin. News of medicine and pharmacy. Neurology and rheumatology. *Supplement to the Journal «Consilium Medicum»*. 2010;316:23. (In Russ.).
11. Дата обращения 17.09.19. <https://www.cerebrolysin.com/en/cerebrolysin/mode-of-action.html>
12. Макаренко А.Н., Сидоренко М.В., Гарманчук Л.В., Кульчиков А.Е., Перепелицына Е.М. Цитопротекторное действие нейропептидов на иммунокомпетентные клетки (исследование *in vitro*). *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(4):28-32.
Makarenko AN, Sidorenko MV, Garmanchuk LV, Kul'chikov AE. Perepelitsyna EM. Cytoprotective effect of neuropeptides on immunocompetent cells (*in vitro* study). *Eksp Klin Farmakol*. 2009;72(4):28-32. PMID: 19803367. (In Russ.).
13. Лебедев А.А., Шабанов П.Д., Гананольский В.П., Павленко В.П. Сравнительное изучение поведенческих эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и внутривentricularно. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007;70(3):13-19.
Lebedev AA, Shabanov PD, Ganapol'skii VP, Pavlenko VP. Comparative study of behavioral effects of cortexin and cerebrolysin upon intraventricular and intraperitoneal administration in rats. *Eksp Klin Farmakol*. 2007;70(3):13-19. PMID: 17650626. (In Russ.).
14. Гречко А.Т. Нейротропная активность пептидных иммуномодуляторов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998;61(4):14-16.
Grechko AT. The neurotropic activity of peptide immunomodulators. *Eksp Klin Farmakol*. 1998;61(4):14-16. PMID: 9783100. (In Russ.).

15. Zhang L, Chopp M, Wang C, Zhang Y, Lu M, Zhang T, Zhang ZG. Prospective, double blinded, comparative assessment of the pharmacological activity of Cerebrolysin and distinct peptide preparations for the treatment of embolic stroke. *J Neurol Sci.* 2019;398:22-26. Epub 2019 Jan 14. PMID:30665068. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.017>
16. Chang WH, Park CH, Kim DY, Shin YI, Ko MH, Lee A, Jang SY, Kim YH. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol.* 2016;16:31. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0553-z>
17. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke.* 2016;47(1):151-159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>
18. Dong HY, Jiang XM, Niu CB, Du L, Feng JY, Jia FY. Cerebrolysin improves sciatic nerve dysfunction in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy. *Neural Regen Res.* 2016;11(1):156-162. PMID:26981106. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.175063>
19. Громова О.А., Калачева А.Г., Гришина Т.Р., Богачева Т.Е., Демидов В.И., Торшин И.Ю. Нейротрофические пептиды церебролизина как основа противосудорожного потенциала препарата. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(3):55-62.
20. Gromova OA, Kalacheva AG, Grishina TR, Bogacheva TE, Demidov VI, Torshin IYu. Neurotrophic peptides of cerebrolysin as a basis for anticonvulsant effect of the drug. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(3):55-62. PMID: 27070474. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163155-62>
20. Alzoubi KH, Al-Ibbini AM, Nuseir KQ. Prevention of memory impairment induced by post-traumatic stress disorder by cerebrolysin. *Psychiatry Res.* 2018;270:430-437. Epub 2018 Oct 6. PMID:30316170 <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.008>
21. Ghavimi H, Darvishi S, Ghanbarzadeh S. Attenuation of Morphine-Induced Tolerance and Dependence by Pretreatment with Cerebrolysin in Male rats. *Drug Res (Stuttg).* 2018;68(1):33-37. Epub 2017 Aug 28. PMID:28847022. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116948>
22. Mahmoudi J, Mohaddes G, Erfani M, Sadigh-Eteghad S, Karimi P, Rajabi M, Reyhani-Rad S, Farajdokht F. Cerebrolysin attenuates hyperalgesia, photophobia, and neuroinflammation in a nitroglycerin-induced migraine model in rats. *Brain Res Bull.* 2018;140:197-204. Epub 2018 May 9. PMID:29752991 <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.05.008>
23. Громова О.А., Пронин А.В., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Филимонова М.В., Демидов В.И., Гоголева И.В., Гришина Т.Р. Оценка противоопухолевого потенциала церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(11):69-77.
24. Gromova OA, Pronin AV, Torshin IYu, Kalacheva AG, Filimonova MV, Demidov VI, Gogoleva IV, Grishina TR. Evaluation of the antitumor potential of cerebrolysin. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(11):69-77. PMID:2809150. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161161169-77>
24. Hartwig K, Fackler V, Jaksch-Bogensperger H, Winter S, Furtner T, Couillard-Despres S, Meier D, Moessler H, Aigner L. Cerebrolysin protects PC12 cells from CoCl2-induced hypoxia employing GSK3β signaling. *Int J Dev Neurosci.* 2014;38:52-58. Epub 2014 Aug 2. PMID: 25093704. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.07.005>
25. Abdel-Salam OM, Omara EA, Mohammed NA, Youness ER, Khadrawy YA, Sleem AA. Cerebrolysin attenuates cerebral and hepatic injury due to lipopolysaccharide in rats. *Drug Discov Ther.* 2013;7(6):261-271. PMID: 24423658.
26. Xing S, Zhang J, Dang C, Liu G, Zhang Y, Li J, Fan Y, Pei Z, Zeng J. Cerebrolysin reduces amyloid-β deposits, apoptosis and autophagy in the thalamus and improves functional recovery after cortical infarction. *J Neurol Sci.* 2014;337(1-2):104-111. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24315581. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.028>
27. Toshinai K, Nakazato M. Neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2: novel bioactive peptides processed from VGF. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(11-12):1939-1945. PMID:19194657 <https://doi.org/10.1007/s00018-009-8796-0>
28. Vadnal J, NeuroPeptide K. In book: *Reference Module in Biomedical Sciences, xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference.* 2007;1-5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99363-2>
29. Jensen RT, Battey JF, Spindel ER, Benya RV. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev.* 2008;60(1):1-42. Epub 2007 Nov 30. PMID: 18055507. <https://doi.org/10.1124/pr.107.07108>
30. Sakamoto T, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Sameshima H, Nakahara K, Murakami N. Involvement of neuromedin S in the oxytocin release response to suckling stimulus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;375(1):49-53. Epub 2008 Aug 12. PMID: 18675786. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.07.124>
31. Stan A, Birle C, Blesneag A, Iancu M. Cerebrolysin and early neurorehabilitation in patients with acute ischemic stroke: a prospective, randomized, placebo-controlled clinical study. *J Med Life.* 2017;10(4):216-222. PMID: 29362596.
32. Park YK, Yi HJ, Choi KS, Lee YJ, Kim DW, Kwon SM. Cerebrolysin for the Treatment of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Adults: A Retrospective Chart Review. *Adv Ther.* 2018;35(12):2224-2235. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30414051. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0832-8>
33. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Хайлов Н.А., Огурцов Д.П., Селезнева Н.Д., Федорова Я.Б., Пономарева Е.В., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Дидковский Н.А. Противовоспалительные эффекты нейротрофической терапии (применение церебролизина при мягком когнитивном снижении). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(5):39-44.
34. Malashenkova IK, Krynskiy SA, Hailov NA, Ogurtsov DP, Selezneva ND, Fedorova YaB, Ponomareva EV, Kolyhalov IV, Gavrilova SI, Didkovsky NA. Anti-inflammatory effects of neurotrophic therapy (a pilot study). *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;118(5):39-44. PMID: 29927402. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185139>
34. Чутко Л.С., Яковенко Е.А., Сурушкина С.Ю., Крюкова Е.М., Палаева С.В. Эффективность церебролизина при расстройствах аутистического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(9):71-75.
35. Chutko LS, Yakovenko EA, Surushkina SYu, Kryukova EM, Palyaeva SV. The efficacy of cerebrolysin in the treatment of autism spectrum disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(9):71-75. PMID: 29053124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171179171-75>
35. Серкина Е.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Сотникова Н.Ю., Никонов А.А. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным поражением ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008;108(11):62-66.
36. Serkina EV, Gromova OA, Torshin IYu, Sotnikova NYu, Nikonov AA. Cerebrolysin alleviates perinatal CNS disorders through the autoimmune modulation and antioxidant protection. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;108(11):62-66. PMID:19008804. (In Russ.).
36. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Homberg V, Rahlfs VW, Bajenaru O, Popescu BO, Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci.* 2018;39(4):629-640. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29248999. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>
37. Gauthier S, Proano JV, Jia J, Froelich L, Vester JC, Doppler E. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;39(5-6):332-347. Epub 2015 Mar 26. PMID:25832905. <https://doi.org/10.1159/000377672>
38. Ghaffarpassand F, Torabi S, Rasti A, Niakan MH, Aghabaklou S, Pakzad F, Beheshtian MS, Tabrizi R. Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;15:127-135. eCollection 2019. PMID: 30643411. <https://doi.org/10.2147/NDT.S186865>

Поступила 20.09.19

Received 20.09.19

Принята к печати 04.10.19

Accepted 04.10.19