

Патогенетические и клинические моменты применения Церебролизина

Е.И. Чуканова

Кафедра неврологии и нейрохирургии
лечебного факультета РГМУ

В статье обобщены современные представления о нейроапоптозе, механизмах нейропротекции, нейрогенеза, синаптической пластичности, происходящих с участием нейротрофических факторов в тканях мозга. Описанная роль нейротрофических факторов обосновывает проведение экспериментальных и клинических исследований применения нейропептидного препарата Церебролизин, действующего подобно эндогенным нейротрофическим факторам. Приведена обширная литературная справка о нейротрофических эффектах Церебролизина, основанная на современной доказательной базе. Приведены результаты 6 завершённых зарубежных клинических исследований и исследований отечественных авторов, подтверждающих клиническую эффективность применения Церебролизина в лечении нейродегенераций и ишемических повреждений головного мозга.

Ключевые слова: ишемия мозга, нейроапоптоз, Церебролизин.

Здравоохранение экономически развитых стран столкнулось с необходимостью решения сложной проблемы, заключающейся в том, что увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения неизбежно становится причиной значительного роста числа случаев заболеваний, которые непосредственно связаны со старением населения. Проблема ишемии мозга остаётся одной из самых острых проблем современного здравоохранения, что связано со значительной частотой развития данной патологии и значимых последствий для пациентов и общества (высокий уровень инвалидизации и высокая смертность) [2]. Недостаточность мозгового кровообращения приводит к формированию острых нарушений мозгового кровообращения, имеющих медицинскую и социальную значимость ввиду высокой частоты инвалидизации и смертности. Помимо «эпидемии» инсульта, перед системой здравоохранения стоит и другая проблема – проблема деменции. По самым приблизительным подсчётам, деменцией в мире страдает около 30 млн человек, а к 2050 году их число достигнет 120 млн человек.

В Российской Федерации распространённость когнитивных нарушений велика – до 25 % пожилых лиц, приходящих на амбулаторный приём к неврологу, имеют деменцию. На практике данный диагноз выставляется лишь пациентам с наиболее тяжёлыми формами деменции.

В последние годы обсуждается вопрос об апоптозе. Апоптоз как один из видов клеточной гибели играет определённую роль в формировании различных патологических процессов, локализо-

ванных в нервной системе, например, при нейродегенеративных заболеваниях [7, 18, 26], ишемическом инсульте [25], интрацеребральной геморагии [21], локальном термическом повреждении мозга [16], шизофрении [19], эпилепсии [15]. Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль и в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани.

Как целостное явление апоптоз представляет собой фазный процесс. Начальная, обратимая фаза апоптоза включает предполагаемую генетическую программу, которая завершается активацией эндонуклеаз, ответственных за дробление молекулы ДНК. После этого апоптоз переходит во вторую, необратимую фазу, которая завершается проявлением морфологических признаков, дезинтеграцией клетки и её ассимиляцией макрофагами. С обнаружением каспаз была обозначена третья, промежуточная фаза апоптоза, связанная с активацией его «исполнителей» – к ним отнесены «нижние каспазы» и эндонуклеазы. Считается, что эта промежуточная фаза апоптоза – до начала фрагментации ДНК – также является обратимой [1].

Каскад апоптозных процессов может быть спровоцирован либо через медиаторы (глутамат, интерлейкины и др.), либо может быть запущен причинами, связанными с ишемией клетки, её повреждением, токсическим воздействием, либо прямым действием на геном клетки (вирусы). Биохимические процессы, сопровождающие апоптоз, проявляются экспрессией специфических генов и трансляцией особых белков клетки. Среди них, помимо упомянутых, классические медиаторы, нейропептиды, ростовые (НРФ, NGF) и нейротрофические факторы (BDNF) [1].

НРФ относятся к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность. В зрелом возрасте же НРФ защищают нейрональные структуры от травматического, гипоксического, ишемического и других повреждений [1, 27]. Существующие данные свидетельствуют о важной роли НРФ и в генезе нейродегенеративных процессов [17], патогенетические механизмы которых соответствуют представлениям о нейроапоптозе. На сегодняшний день описано более 160 нейротрофических факторов и факторов роста с нейротрофическими свойствами, экспериментальным путём составлены профили их дефицита при различных нейродегенеративных заболеваниях.

Установлено, что введение растворимого фактора роста нервной ткани (NGF-белка) непосредственно в мозг (интравентрикулярно) может полностью предотвращать вызванную каким-либо повреждением дегенерацию холинергических нейронов [20, 28]. В нескольких независимых исследованиях установлено, что введение мышинового NGF кроликам делает обратимой возрастную атрофию холинергических нейронов в ядрах основания мозга [4]. Таким образом, введение NGF непосредственно в мозг предотвращает обусловленную каким-либо повреждением или спонтанную (возрастную) дегенерацию холинергических нейронов и предупреждает вызванную упомянутыми причинами утрату памяти у экспериментальных животных. Кроме того, в эксперименте удалось показать, что интрацеребральное введение мышинового фактора роста (NGF) существенно усиливает активность ацетилхолинтрансферазы и повышает уровень ацетилхолина в мозге [14].

Ростовые факторы по ряду признаков сходны с цитокинами. Поэтому взаимодействуя с рецепторами, они могут влиять на активность клеток иммунной системы и участвовать в контроле воспалительных процессов в мозге, участвующих в кас-

каде апоптозных процессов. Необходимо отметить важность иммунотрофических механизмов, участвующих в прогрессировании болезни Альцгеймера (БА). Один из этих механизмов связан со снижением содержания в организме инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и одновременным повышением уровня фактора роста некроза опухолей (TNF α). Инсулиноподобный фактор роста оказывает влияние на процессы нейропротекции, в то время как фактор некроза опухолей потенцирует процессы воспаления и нейротоксичности.

Значимость упомянутых экспериментальных исследований чрезвычайно велика, поскольку они впервые позволили опровергнуть устоявшуюся догму, утверждающую, что человеческие нейроны не могут регенерировать [1, 27].

Совершенно очевидно, что прерывая лишь одну реакцию сложнейшего патохимического каскада нейродегенераций, невозможно существенно замедлить этот процесс и, соответственно, повлиять на клиническое течение деменции. При этом остаётся ещё одно серьёзное препятствие к использованию нейротрофических факторов как лечебной субстанции – это доставка к нейрональным структурам больших белковых молекул нейротрофических факторов, что является труднопреодолимым препятствием с терапевтической точки зрения.

В этой связи открытие нейротрофических эффектов у отдельных нейропептидов, применяющихся в клинической практике, привлекло интерес исследователей и клиницистов к изучению их воздействий на патогенез дегенеративных повреждений головного мозга [27].

Одним из таких препаратов является Церебролизин. Церебролизин – это комбинация целого ряда нейротрофических и нейропротективных факторов природного происхождения (низкомолекулярных нейропептидов, фосфолипидов, эссенциальных микроэлементов), действующий подобно эндогенным нейротрофическим факторам. Благодаря мультифакторному действию, Церебролизин является потенциальным фармакологическим средством при лечении таких заболеваний, как деменция.

В последние годы возрос интерес к его изучению биохимиков, молекулярных биологов, клиницистов, поэтому с каждым годом открываются новые свойства данного препарата, доказывающие новые возможности его применения. Широкий спектр проводимых экспериментальных исследований на

основе современных иммунологических, биохимических и цитохимических технологий выявил молекулярные механизмы терапевтической активности Церебролизина. К сегодняшнему дню накоплена обширная доказательная база в отношении способности Церебролизина замедлять нейродегенерацию при деменциях.

Основными механизмами действия Церебролизина являются регуляция энергетического метаболизма мозга, собственное нейтрофическое влияние и модуляция активности эндогенных факторов роста, взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов. Экспериментальные исследования показали, что Церебролизин уменьшает потребность мозга в кислороде, формируя его повышенную резистентность к факторам гипоксии, доказаны антиоксидантные свойства препарата, обусловленные торможением процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов. Подтверждено положительное влияние Церебролизина на гомеостаз микроэлементов (магния, селена, марганца ванадия), обладающих антиоксидантными свойствами [5]. Было доказано положительное воздействие Церебролизина на состояние холинергических нейронов, сопровождающееся достоверным изменением уровня ацетилхолинэстеразы, что по-видимому, является одним из механизмов ноотропного эффекта препарата. Церебролизин приводит к увеличению выживаемости до 20 % холинергических нейронов в срединной перегородке и сохранность размера клетки в живых тканях [8].

Известно, что основным патоморфологическим проявлением нейродегенерации при БА является отложение β -амилоида (A β) в сенильных бляшках. β -Амилоид образуется из белка предшественника амилоида, представляющего собой один из протеинов, входящих в состав клеточных мембран. В нормальных условиях белок-предшественник амилоида метаболизируется до нескольких фрагментов, одним из которых является β -амилоид. Образование β -амилоида возможно в виде двух форм – A β 40 и A β 42, различающихся между собой по количеству аминокислотных остатков и массе. Более тяжёлая форма A β 42 быстро образует нерастворимый агрегат. Образование и отложение β -амилоида, гиперфосфорилирование тау-протеина, накопление патологических протеинов, повышение активности окислительных ферментов в свою очередь приводят к гиперпродукции свободных радикалов.

Информация о препарате

ЦЕРЕБРОЛИЗИН (ЗБЕВЕ Фарма Гес.м.б.х.) Раствор для инъекций

СОСТАВ

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, аминокислот). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярная масса которых не превышает 10 тыс. Да.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 недели (5 инъекций/инфузий в неделю, желательна – ежедневно). При острых со-

стояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно.

При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.

В нейропедиатрической практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

В исследованиях E. Rockenstein и др. доказано, что Церebroлизин уменьшает отложение амилоида у мышей [mThy1-hAPP tg] [32, 33]. В масштабных исследованиях доказано, что Церebroлизин подавляет Aβ/LPS-индуцированную активацию микроглии и снижает выработку IL-1β, вызванную LPS-активацией микроглии [10, 11, 23].

На современном этапе изучения Церebroлизина уделяется особое внимание рассмотрению основных механизмов его нейротрофической и нейропротективной активности, предупреждающих развитие апоптоза. Присутствующие в составе Церebroлизина нейропептиды и нейротрофические факторы имеют большой выбор «мишеней», через которые осуществляется коррекция нейроапоптоза на различных стадиях этого патологического процесса, что обеспечивает уникальную терапевтическую активность препарата в лечении широкого спектра неврологических и психиатрических заболеваний и, в первую очередь, при лечении сосудистой и нейродегенеративной патологии мозга.

Нейротрофические эффекты Церebroлизина заключаются в доказанном влиянии препарата на:

- синаптическую пластичность – в исследованиях, проведённых *in vivo*, под влиянием Церebroлизина происходит восстановление дендритных разветвлений и образование синапсов на моделях трансгенных животных [24, 32, 36], что напрямую коррелировало с когнитивным улучшением. Церebroлизин повышает выживание и спрутинг в культуре нейронов [9].
- стимуляцию нейрогенеза – в исследованиях, проведённых *in vivo* доказано, что Церebroлизин стимулирует нейрогенез в зубчатой извилине после его введения, что статистически достоверно коррелирует с когнитивной деятельностью животных [35]. Церebroлизин стимулирует *in vitro* рост нейронов узелкового ганглия; его введение новорождённым крысам ускоряет рост клеток гиппокампа и положительно влияет на дифференцировку дендритов, увеличивая число синаптических контактов, что положительно влияло на закрепление у крыс навыков обучения при коротких курсах введения и на сохранение рефлекса избегания у «старых» животных [32].
- увеличение синтеза белка в мозге – в исследованиях *in vitro* под его воздействием отмечается увеличение синтеза белка в бесклеточных образцах [30, 34].
- стимуляцию нейрогенеза – в исследовании, проведённом *in vivo*, определено повышение нейрогенеза в зубчатой извилине после интравентрикулярного введения церebroлизина, что коррелировало с улучшением когнитивной деятельности [35].

Многогранные метаболические эффекты Церebroлизина, данные о нейротрофическом, нейромодуляторном, антигипоксическом и антиоксидантном его действии, а также доказанная безопасность и хорошая переносимость препарата создали предпосылки для его применения в клинических условиях.

Его клиническая эффективность была подтверждена в специальных двойных слепых контролируемых исследованиях, отвечающих доброкачественной клинической практике, в клиниках Австралии, Германии, Канады, США, Китая, Японии и других стран. Много работ посвящено применению Церebroлизина при инсультах, при хронической цереброваскулярной недостаточности, где подтверждается клиническая эффективность препарата [6]. В данных работах доказано, что препарат оказывает статистически значимое влияние на

ускоренное восстановление утраченных функций, улучшение познавательных способностей, профессиональных навыков, вербальных коммуникаций, ориентировку, способность к самообслуживанию, социальные контакты. В исследовании безопасности и эффективности Церebroлизина в остром периоде ишемического инсульта [5] подтверждена безопасность применения Церebroлизина в дозах 10 и 50 мл для больных с ишемическим инсультом. Установлено, что Церebroлизин, особенно в дозе 50 мл, уменьшает прирост объёма очага инфаркта и нормализует функциональное состояние головного мозга. Раннее начало терапии (в первые 6 ч заболевания) способствует более полному восстановлению нарушенных неврологических функций, что позволяет использовать Церebroлизин в пределах терапевтического окна в условиях скорой помощи и в отделениях нейрореанимации.

Было клинически подтверждено положительное влияние Церebroлизина на неврологические проявления при лечении больных с хроническими формами ишемической болезни мозга. При дисциркуляторной энцефалопатии Церebroлизин повышает эффективность ассоциативных процессов в мозге, улучшает умственную активность, память, внимание, стабилизирует эмоциональный фон, способствует регрессу двигательных и экстрапирамидных расстройств. После окончания курса лечения Церebroлизином в течение последующих 3–4 месяцев было отмечено не только сохранение терапевтического эффекта препарата, но и повышение эффективности его влияния. При проведении 2-х курсов лечения Церebroлизином в год установлено, что Церebroлизин значительно снижает темпы прогрессирования хронической ишемии мозга и риск развития ТИА и инсульта в течении заболевания. Назначение Церebroлизина в дозе 10 мл/сут в течение 15 дней вызывает значимый и продолжительный клинический эффект, не вызывая при этом увеличения частоты побочных эффектов. Проведённый фармакоэкономический анализ показал, что назначение Церebroлизина, несмотря на увеличение затрат на стоимость самого препарата, экономически более выгодно, чем применение лишь базовой терапии, включающей в себя назначение антигипертензивных и антитромботических препаратов.

Помимо традиционного применения Церebroлизина в лечении цереброваскулярных заболеваний, в последнее десятилетие были проведены клинические исследования по использованию Церebroлизина в лечении деменций. Сегодня имеются убедительные клинические доказательства эффективности данного нейротрофического препарата при БА.

В плацебо-контролируемом исследовании [3], проведённом в 2007–2008 годах в России, по изучению эффективности влияния Церebroлизина у пациентов с сосудистой деменцией получены статистически достоверные результаты о положительном влиянии Церebroлизина на когнитивные функции (ADAS-COD TT, CIBIC, ITT, MMSE). Выводы исследования эффективности и безопасности использования Церebroлизина в лечении сосудистой деменции: Церebroлизин значительно улучшает клинический исход больных с сосудистой деменцией лёгкой и средней степени тяжести путём улучшения познавательной способности и активности повседневной жизни, и этот положительный клинический эффект отмечается на протяжении 6 месяцев. Препарат Церebroлизин, применяемый в дозе 20 мл, оказался безопасным и хорошо переносимым больными с сосудистой деменцией. Церebroлизин повышает качество жизни пациентов и их родных.

В работах C-Y. Bae и соавт. [13], E. Ruether и соавт. [34], M. Rainer и соавт. [31], M. Panisset и соавт.

[29], X.A. Álvarez и соавт. [12] показана способность Церebroлизина улучшать когнитивные функции, уменьшать выраженность некогнитивных симптомов, повышать активность повседневной жизни и глобального функционирования больных с деменцией. В совместном исследовании, проведенном X.A. Álvarez и соавт. [12], был продемонстрирован феномен повышения индекса биоэлектрической активности мозга за счёт усиления мощности α - и β -ритма на фоне терапии Церebroлизин, а также была показана прямая корреляционная связь между этими показателями и улучшением когнитивных функций у пациентов с сосудистой деменцией при оценке умственных нарушений по шкале ADAScog.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование трёх дозировочных режимов Церebroлизина у 279 пациентов с БА лёгкой и средней степени тяжести [12] продемонстрировало, что выраженность когнитивных нарушений, оцениваемых по шкале ADAScog, в наибольшей степени уменьшалась при использовании дозы 10 мл/сут на протяжении 12 недель терапии. При анализе способности Церebroлизина повышать ежедневную активность пациентов отмечено, что сравнимый положительный эффект оказывали дозы 10 и 30 мл/сут. В то же время максимальное и достоверное уменьшение выраженности нейропсихиатрических симптомов отмечалось в группе больных, получавших Церebroлизин в дозе 60 мл/сут. При анализе безопасности применения Церebroлизина отмечено отсутствие достоверных различий между тремя терапевтическими группами (10, 30 и 60 мл/сут) и группой плацебо по частоте побочных эффектов, использованию вспомогательных препаратов и изменению лабораторных показателей.

На сегодняшний день доказательная база шести завершённых зарубежных клинических исследований, подтверждающих способность Церebroлизина модифицировать течение БА, объединена в специальном обзоре Департамента здравоохранения США (U.S. Department of Health and Human Services), посвящённом фармакологическому лечению деменции. Следует отметить, что этот официальный документ объективно отражает точку зрения экспертов авторитетной организации на перспективы применения современных нейропротекторов для профилактики и терапии деменции, а данные, касающиеся применения Церebroлизина, демонстрируют возрастающий интерес исследователей и практиков к этому хорошо известному препарату.

Таким образом, Церebroлизин – комплексный полипептидный препарат, успешно используемый в клинической практике более 50 лет в лечении широкого спектра ишемических, нейродегенеративных, травматических и других заболеваний нервной системы, открывает нам всё новые свойства своего нейрохимического и терапевтического спектра действия. Открыты новые аспекты нейрохимических воздействий Церebroлизина, объясняющих многоаспектность терапевтического влияния данного препарата.

Благодаря высокой терапевтической эффективности, возможности назначения при лечении больных с широким спектром неврологических и психических заболеваний, отсутствию ограничений к его применению у пациентов различных возрастных групп, Церebroлизин выгодно отличается от других лекарственных препаратов. Учитывая результаты фармако-токсикологических исследований и клинических испытаний, можно утверждать, что Церebroлизин является высокоэффективным препаратом, не представляющим опасности для здоровья пациента даже при его использовании

в рамках длительного курса и достаточно широком диапазоне доз. Помимо этого, необходимо подчеркнуть, что Церebroлизин получается на основе совершенной технологии, гарантирующей отсутствие возможности переноса «прионовых болезней». Его эффективность подтверждена широким спектром экспериментальных и клинических двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, отвечающих требованиям доброкачественной клинической практики, проводимых как у нас в стране, так и за рубежом.

Литература

1. Гомазков О.А. Нейропептиды и ростовые факторы мозга. 2002; 239.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // *Coneilium Medicum*. 2003; 5: 12–18.
3. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Церebroлизин в лечении деменции.
4. Виндиш М. Нейтрофическая терапия болезни Альцгеймера – клинический опыт. Материалы III Российской конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения проф. Э.Я. Штернберга. Изд-во «Пульс», 2003; 9–20.
5. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии М.: 2006; 303.
5. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности Церebroлизина при лечении острого ишемического инсульта // *Жур. Неврологии и психиатрии. Приложение Инсульт*. 2004; 11: 51–55.
6. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (диагностика, клиника, лечение). Дисс док мед наук 2005.
7. Adames E. et al. Up-regulation of the lysosomal system in experimental models of neuronal injury: Implications for Alzheimers disease // *Neurosci*. 2000; 100: 3: 663–675.
8. Akai F., Hiruma S. Neurotrophic factor-like effect of FPF 1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain // *Histol Histopathol*. 1992; 7: 213–221.
9. Albretch E. et al. The effects of Cerebrylsin on survival and sprouting of neurons from cerebral hemispheres and from the brainstem of chick embryos in vitro // *Adv Biosci* 1993; 87: 341–2.
10. Álvarez X.A. et al. Cerebrylsin protects against neurodegeneration induced by β -amyloid implants in rats. The international Journal of neuropsychopharmacology // 2000a; 3: S359.
11. Álvarez X.A. et al. Frequency and severity of neuropsychiatric symptoms in Alzheimers disease and mild cognitive impairment: Influence of the APOE genotype // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2004; 7: S 384.
12. Álvarez X.A. et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrylsin in patients with mild to moderate Alzheimers disease // *European Journal of Neurology*. 2006; 13: 43–54.
13. Bae Chul-Young et al. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrylsin for Alzheimers disease // *JAGS*. 2000; 48: 12: 1566–1571.
14. Bidl V., Schliebs R. Simulation of cortical cholinergic deficits – a novel experimental approach to study pathogenetic aspects of Alzheimers disease // *J Neural Transm*. 1998; Suppl 54: 237–237.
15. Binder D. et al. BDNF and epilepsy too much of a good thing? // *Trends Neurosci*. 2001; 24: 1: 47–53.
16. Chen J.W. et al. Apoptosis occurs in a new model of thermal brain injury // *J Biomed Sci*. 2001; 6: 459–465.
17. Data I. et al. Long-term enhanced chromaffin cell survival and behavioral recovery in hemiparkinsonian rats with co-grafted polymeren capsulated human NGF-secreting cells // *Exp Neurol*. 1997; 147: 1: 10–17.
18. Ferrer I. et al. Fas and Fas-L expression in Huntingtons disease and Parkinsons disease // *Neuropathol appl Neurobiol*. 2000; 26: 5: 424–433.
19. Floe L. et al. Studies in animal models and human suggesting a role of nerve growth factor in schizophrenia-like disorders // *Behav Pharmacol*. 2000; 11: 3–4: 235–242.
20. Gage F.H., Armstrong D.M., Williams L.R. et al. Morphological response of axotomized septal neurons to nerve growth factor // *J comp neurol*. 1988; 269: 147–155.
21. Gong C. et al. Intracerebral hemorrhage-induced neuronal death // *Neurosurgery*. 2001; 48: 4: 875–882.
22. Hutter-Paier B., Eggenreich U., Windisch M. Effect of two protein-free peptide derivatives on passive avoidance behaviour of 24-month-old rats // *Arzneimittelforsch*. 1996; 46/1: 237–241.
23. Lombardi V. et al. Cerebrylsin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection // *J of Neural Transmission*. 2000b; 59: 281–292.
24. Masliah E., Armasolo F., Veinbergs I., Mallory M., Samuel W. Cerebrylsin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein

tein E-deficient mice // Pharmacol Biochem Behav. 1999; 62: 239–245.

25. *Malcolm R. Alison, Catherine E. Sarraf* Apoptosis as gene-directed program of cell death // Principles of Medical Biology. 1998; 13: 1–55.

26. *Mattson M.P.* Apoptosis in neurodegenerative disorders // Nature Rev. Mol. Cell Biol. 2000; 1: 120–129

27. *Muresanu D.F.* Neuroprotection and neuroplasticity – A holistic approach and future perspectives // J of the Neurological Sciences. 2007; 257: 38–43.

28. *Murer M.G., Boissiere F., Yan Q. et al.* An Immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimers disease // Neuroscience. 1999; 88: 4: 1015–1032.

29. *Panisset M. Gauthier S. Moessler H. Windisch M.* Treatment of Alzheimers disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent // Neurobiology of Aging. 2000; 21: S 28.

30. *Piswanger A., Paier B., Windisch M.* / In: *Lubec G, Rosenthal GA, editors.* Amino acids Chemistry, Biology and Medicine. Dordrecht, NL: Kluwer. Escom; 1990; 651–657.

31. *Rainer M., Brunbauer M., Dunky A.* Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia // Wien. Med. Wochenschr. 1997; 147: 426–431.

32. *Rockenstein E., Mallory M., Mante M., Alford M., Windisch M., Moessler H., Masliah E. et al.* Effects of Cerebrolysin on amyloid- β deposition in a transgenic model of Alzheimers disease // J Neural Transm. 2002; 62: 325–334.

33. *Rockenstein E. et al.* Cerebrolysin decreases Amyloid- β Production by regulating Amyloid protein precursor maturation in transgenic model of alzheimers disease // J of Neurosc Research. 2006; 83: 1252–1261.

34. *Ruether E. et al.* A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimers disease // Int. Clinical Psychopharmacologie. 2001; 16: 5: 253–263

35. *Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L., Iqbal K., Grundke-Iqbal I.* The dental gyrus neurogenesis. A therapeutic target for Alzheimers disease // Acta Neuropathol 2003; 105: 225–232.

36. *Windisch M.* Approach towards an integrative drug treatment of Alzheimers disease // J Neural Transm. 2000; Suppl 1: 59: 301–313.