



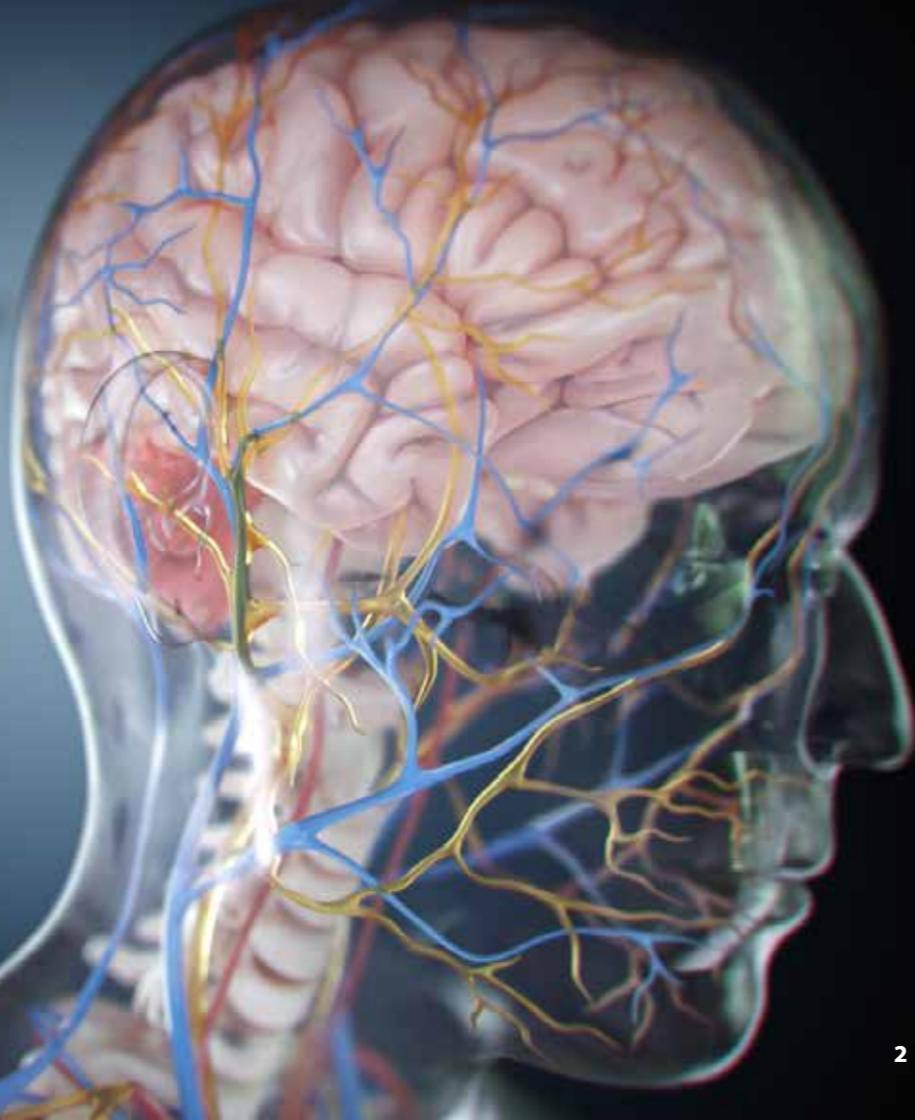
# Механізм дії

Буклет до відео



**Церебролізин<sup>®</sup>**

Рисунок 1.  
**Церебrolізин®**  
досягає цільової  
зони дії



2



## Вступ

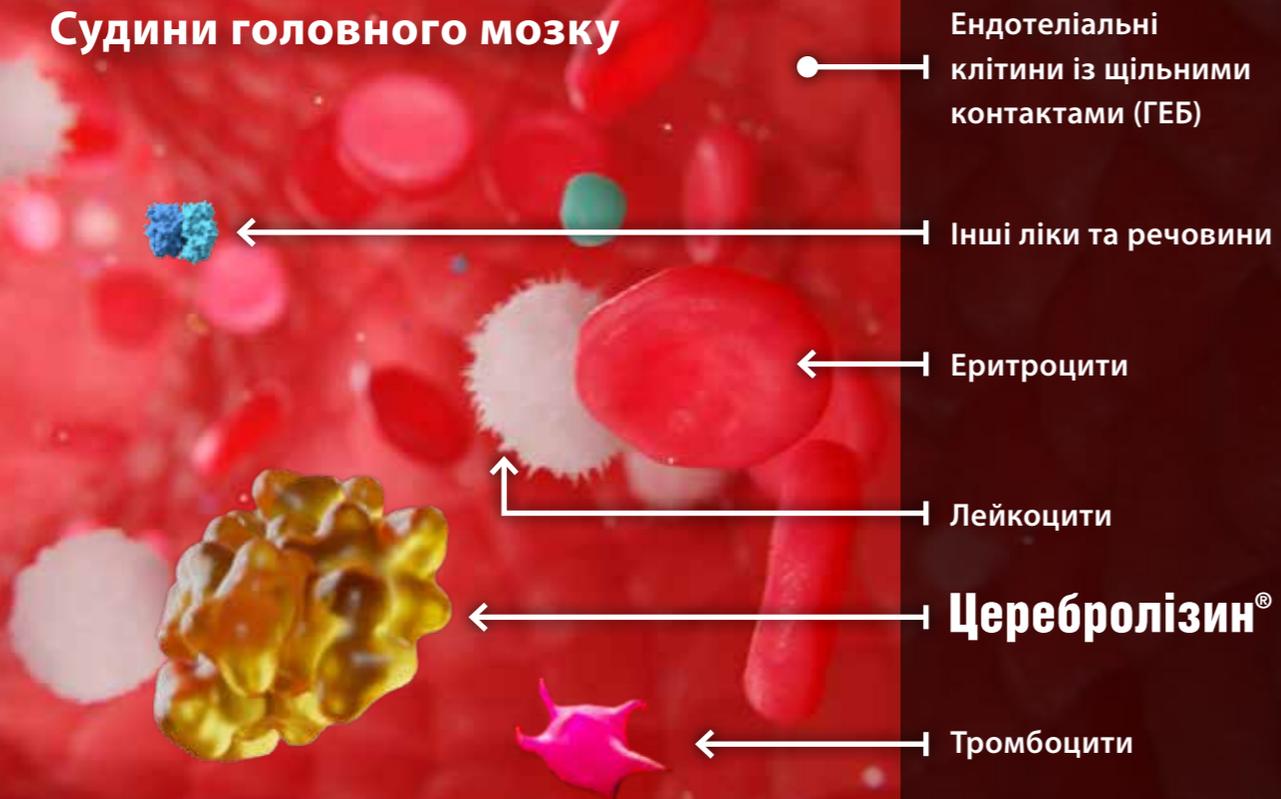
### **Церебrolізин®** досягає цільової зони дії

Коли відбувається пошкодження головного мозку, Церебrolізин®, парентеральний біологічний препарат пептидів і амінокислот, вводять пацієнтам у вигляді інфузій. Далі Церебrolізин® досягає клітин головного мозку – цільової зони своєї активності в організмі, діючи точно та цілеспрямовано ([див. рисунок 1](#)).

3

Рисунок 2.

## Судини головного мозку



Церебральні судини забезпечують головний мозок киснем, глюкозою та іншими поживними речовинами, а також видаляють продукти метаболізму і вуглекислий газ. **Ендотеліальні клітини** стінок судин головного мозку виконують унікальну функцію: формування **гематоенцефалічного бар'єра** (ГЕБ) – селективно проникного бар'єра між тканиною головного мозку та кров'яним руслом, який контролює обмін речовин у центральній нервовій системі. Найбільш характерною особливістю цього бар'єра є наявність **щільних контактів**, що складаються з особливих білків (клаудина 5, оклюдіна, зонулара 1 та ін.), які тісно поєднують ендотеліальні клітини між собою. ГЕБ захищає мозок від впливу різних речовин, тому через нього можуть проникати тільки деякі сполуки, наприклад, вода, глюкоза, поживні речовини та ін., а також продукти метаболізму, які необхідно вивести із тканин. Він також контролює надходження нейротрансмітерів і гормонів<sup>1</sup>. І навпаки, гематоенцефалічний бар'єр запобігає проникненню великих молекул, включаючи багато лікарських речовин.

Завдяки своїй невеликій молекулярній масі (менше ніж 10 кДа) **Церебролізин®** здатний **проникати через гематоенцефалічний бар'єр<sup>2,3,4</sup>**, що дає змогу впливати безпосередньо на нейрони, нейроглію та ендотелій церебральних судин (див. [рисунок 2](#)). Кінцевою точкою застосування Церебролізину є нейроваскулярна одиниця, яка складається з кровоносних судин з ендотеліоцитами, періцитів, компонентів позаклітинного матриксу, нейронів з аксонами та дендритами, клітин мікроглії, астроцитів тощо (див. [рисунок 3](#)).

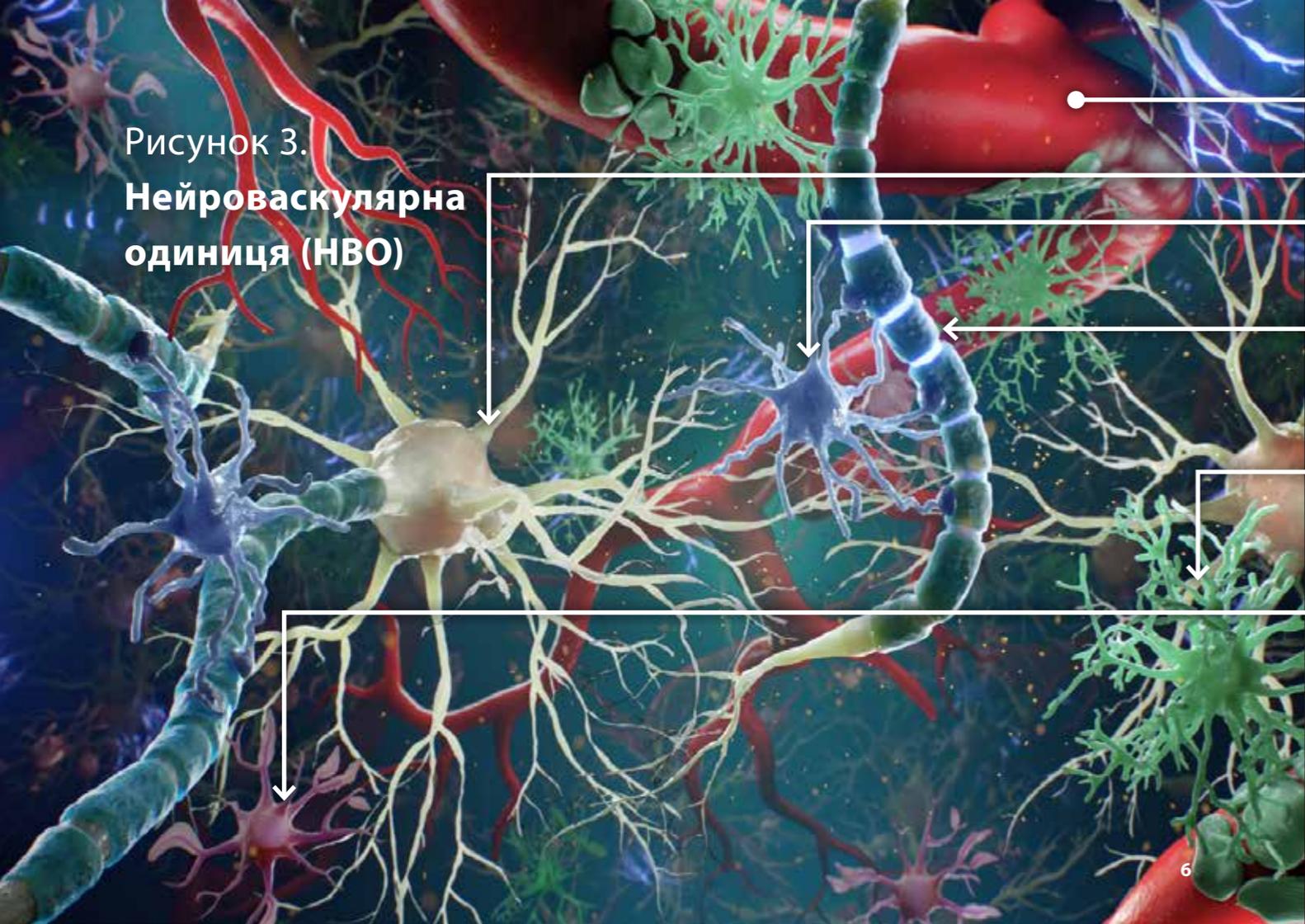


Рисунок 3.  
**Нейроваскулярна  
одиниця (НВО)**

**Кровоносна судина** з ендотеліальними клітинами, перицитами та компонентами позаклітинного матриксу

**Нейрони з аксонами та дендритами**

**Олігодендроцити** – це різновид клітин нейроглії, основна функція яких полягає в мієлінізації аксонів, що забезпечує їх захист, ізоляцію та проведення нервового імпульсу

**Мієлінова оболонка** – це ізолюючий шар, який покриває відростки нейронів. Вона складається з білків і ліпідів. Мієлінова оболонка дає змогу електричним імпульсам швидко й ефективно проходити нейронами<sup>5</sup>

**Астроцити** – клітини макроглії зірчастої форми, які з'єднують кровоносні судини та нейрони. Вони забезпечують нейрони поживними речовинами і сприяють видаленню продуктів метаболізму

**Клітини мікроглії** є спеціалізованою популяцією макрофагоподібних клітин у центральній нервовій системі (ЦНС). Вони вважаються імунними сторожами, які здатні керувати запальною відповіддю. Мікроглія також бере участь у синаптичній організації та трофічній підтримці нейронів під час розвитку, фагоцитозу апоптотичних клітин у головному мозку, мієлінізації, контролю збудливості нейронів, видалення фагоцитарного сміття, а також при захисті та відновленні клітин мозку<sup>6</sup>

**Нейроваскулярна одиниця (НВО).**

Концепція нейроваскулярної одиниці пояснює механізм забезпечення нейронів поживними речовинами, а також взаємодію клітин між собою через тісні анатомічні та хімічні зв'язки. НВО складається з кровоносних судин з ендотеліальними клітинами, перицитів і компонентів позаклітинного матриксу, нейронів, олігодендроцитів та мієлінової оболонки, клітин мікроглії й астроцитів.

У випадку з інсультом нейроваскулярна одиниця дає уявлення про взаємодію клітин між собою та з компонентами мікроглії при створенні клітинної відповіді.

Церебролізин® підтримує цю взаємодію й активує спеціальні механізми нормалізації роботи головного мозку. Механізм дії Церебролізину відіграє важливу роль у захисті/відновленні судинної стінки та робить його унікальним і неповторним<sup>7</sup>!

Доклінічні дослідження, такі як праці Frey et al<sup>2</sup>. (2004 р.) та Gschanes et al<sup>3</sup>. (1997 р.) чітко продемонстрували, що молекули Церебrolізину по церебральних судинах надходять до нервової тканини. Низка клінічних досліджень також продемонструвала позитивний ефект Церебrolізину на рухове та когнітивне відновлення пацієнтів. Цей факт підтверджує **здатність Церебrolізину проходити через гематоенцефалічний бар'єр** і впливати на нейрони та нейроваскулярну тканину.

Також хотілося б підкреслити, що Церебrolізин<sup>®</sup> відіграє захисну (нейропротекторну) та відновлюючу (регенеруючу) роль у судинній мережі головного мозку, що має вирішальне значення у його терапевтичній дії. Церебrolізин<sup>®</sup> також робить унікальний і неповторний внесок у відновлення паренхіми мозку, що наділяє лікарський засіб захисною функцією. Концепція цереброваскулярного ушкодження при захворюваннях чи травмах мозку активно обговорюється неврологами. І терапія, яка впливає комплексно, стає дедалі актуальнішою. У нейроваскулярній одиниці Церебrolізин<sup>®</sup> впливає на різні компоненти та ланки, **запускаючи важливі процеси для нормалізації функцій мозку**. Його захисна та відновлююча роль у нейроваскулярній мережі має вирішальне значення для терапевтичного ефекту, що робить Церебrolізин<sup>®</sup> унікальним і неповторним!

## ФАКТИ :

- І Церебrolізин<sup>®</sup> проникає через гематоенцефалічний бар'єр
- І Церебrolізин<sup>®</sup> впливає на нейроваскулярну одиницю (НВО)
- І Церебrolізин<sup>®</sup> запускає певні процеси для нормалізації функцій мозку
- І Церебrolізин<sup>®</sup> має унікальний і неповторний механізм дії

Рисунок 4. Тромб



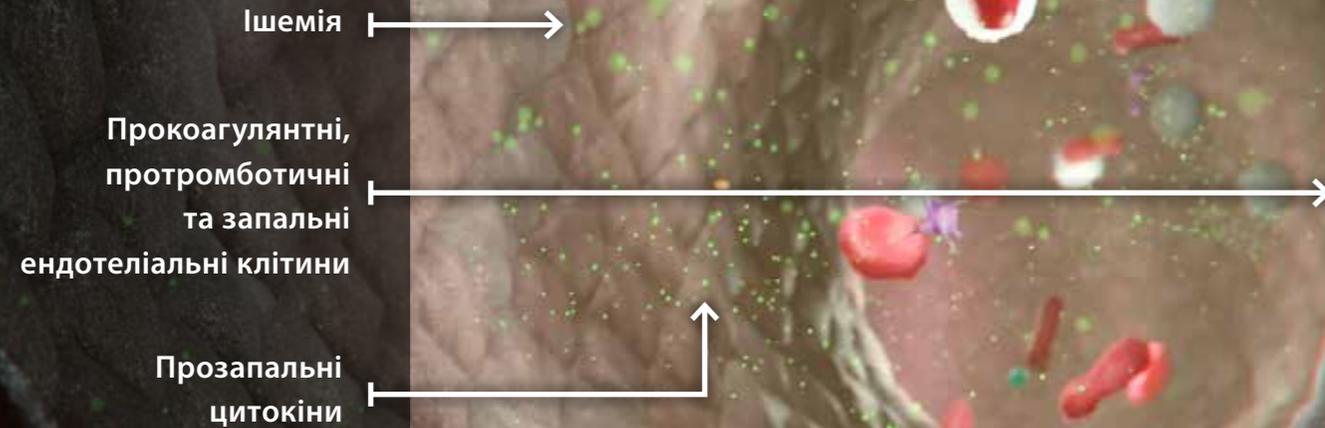
## Протизапальна дія

### Церебролізін® знижує ризик внутрішньочерепного крововиливу після ішемічного інсульту

Наявність факторів ризику, таких як вік, артеріальна гіпертензія, діабет, ожиріння, куріння, малорухливий спосіб життя та багато інших є основною причиною розвитку **ішемічного інсульту**.

Ішемічний інсульт, як правило, виникає внаслідок блокування кровоносної судини **тромбом**, який утворюється з плином часу і складається з тромбоцитів, **фібринових волокон** з їхніми адгезивними властивостями, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, ліпідів, білків тощо (див. [рисунок 4](#)).

Рисунок 5. Прозапальні цитокіни



Цей тромб росте і може частково ускладнювати або повністю **блокувати кровообіг у кровоносній судині**, що перешкоджає надходженню кисню та поживних речовин у тканини цієї області й викликає ішемію. Крім цього, відбуваються також зміни в експресії генів<sup>8,9</sup> і в сигнальних шляхах від уражених тканин<sup>10,11</sup>. Якщо вчасно не допомогти, ішемія може призвести до пошкодження клітин та їх загибелі.

Через недостатнє надходження кисню й поживних речовин ендотеліальні клітини самі **починають виділяти прокоагулянтні, протромботичні та прозапальні агенти**.

На цій стадії **прозапальні цитокіни**, які вивільняються ендотеліальними клітинами, переносяться по уповільненому кровотоку і далі запускають патологічний каскад (див. [рисунок 5](#)). Вивільнені прозапальні цитокіни впливають не лише на судини, а й на тканину (паренхіму) мозку. В цей процес залучаються клітини мікроглії через нейроваскулярну одиницю. Завдяки своїй функції імунних ефektorних клітин у ЦНС та їх ролі у мононуклеарній фагоцитарній системі, мігруючі клітини мікроглії прискорюють процес запалення ендотеліальних клітин. Крім того, мікрогліальні клітини, астроцити та інші клітини паренхіми перепрограмовуються на запальний стан і, таким чином, створюють прозапальне середовище в головному мозку.

При запальному процесі, що триває, ендотеліальні клітини «набухають», і це викликає розширення проміжків між ними. Такий запальний процес призводить до пошкодження щільних контактів, які відповідають за цілісність гематоенцефалічного бар'єра. Отже, порушення цілісності щільних контактів викликає структурне та функціональне пошкодження гематоенцефалічного бар'єра. Крім того, через «набухання» клітин стінки судин стають крихкими, що призводить до розвитку мікрокровотеч. Ця крихкість судин може спричинити геморагічну трансформацію, що призводить до внутрішньомозкового крововиливу (див. [рисунок 6](#))<sup>1</sup>. Звичайно, не тільки запальні цитокіни і запальна реакція в судинній мережі, особливо в ендотеліальних клітинах, можуть викликати мікрокровотечу. Інші механізми та речовини, такі як колаген 4, також можуть призводити до неспроможності мікросудинної стінки та геморагічної трансформації. Однак у цьому буклеті ми зосередимося на певному аспекті структурного та функціонального пошкодження гематоенцефалічного бар'єра.



Рисунок 6. Мікрокрововиливи

Крім запального ефекту цитокінів, закупорка судини призводить до відкладення фібрину. Це також може активувати запальну та протромботичну активність судинної мережі. Відомо, що фібрин сам може викликати запалення. Це призводить до подальшого вивільнення «запальних цитокінів», таких як ICAM-1 (молекули клітинної адгезії), HMGB1 (амфотерин), TNF (фактор некрозу пухлин) та NFκB (фосфорильований ядерний фактор каппа В) ендотеліальними клітинами стінок. Отже, **фібринові** волокна з їх **токсичними властивостями** можуть посилити цей процес ([див. рисунок 7](#)). На зображенні видно волокна фібрину, прикріплені до інших ендотеліальних клітин. Запущений каскад реакцій, що підтримує процес запалення у цих клітинах та вивільнення додаткових цитокінів.

Перед вами картина гострої ішемії головного мозку та пов'язане з нею запалення.

Рисунок 7. Фібрин



Церебrolізин® – лікарський засіб із нейропротекторними (у тому числі протизапальними) та нейрорегенеративними властивостями. При парентеральному введенні він проходить через гематоенцефалічний бар'єр і досягає пошкоджених тканин головного мозку, де впливає на ендотеліальні клітини, **знижуючи викид прозапальних цитокінів**<sup>1</sup>.

Церебrolізин® має достовірний дозозалежний ефект на фібрин-індуковану недостатність ендотелію. Так, серія доклінічних досліджень показала, що Церебrolізин® знижує викид прозапальних цитокінів ендотелієм у відповідь на адгезію фібрину. Фактично, Церебrolізин® зменшує запальну відповідь ендотеліальних клітин і сприяє нормалізації фібрин-залежного порушення проникності ГЕБ. Водночас застосування Церебrolізину збільшує кількість білків щільних контактів в ендотеліальних клітинах (знижених внаслідок відкладення фібрину) та зменшує рівень ICAM1 (молекул клітинної адгезії, які відповідають за прилипання запалених клітин до судинної стінки)<sup>1</sup>.

Як результат, продукування токсичних для ендотелію речовин знижується. Судини повертаються до нормального стану. Вазопротекторна дія Церебrolізину досягається шляхом його здатності відновлювати цілісність судин, активуючи ангіопоедин 1 (Ang1), фактор зростання ендотелію судин (VEGF) та сигнальний шлях Sonic Hedgehog (Shh)<sup>11</sup>. Це ключові молекули, що мають важливе значення для стабілізації судинної стінки, ангіогенезу та підтримки цілісності гематоенцефалічного бар'єра.

Ангіопоедин 1 сприяє стабілізації та дозріванню судин, тому є важливим захисним і протизапальним білком; він також бере участь у відновлювальних процесах після пошкоджень головного мозку.



Рисунок 8. Протизапальні властивості

Для менш пошкоджених ендотеліальних клітин Церебrolізін® збільшує кількість щільних контактів і відновлює проникність гематоенцефалічного бар'єра та цілісність судин. Таким чином, Церебrolізін® **знижує ризик геморагічної трансформації**<sup>1</sup>.

Інший регуляторний шлях, на який впливає Церебrolізін®, включає стимуляцію мікро-РНК (кластер miR 17-92). У дослідженнях було показано, що Церебrolізін® стимулює вироблення кластера miR 17-92 за допомогою залежного від Sonic Hedgehog (SHH) шляху. Доведено, що miR 17-92 відповідальний за узгоджений запуск і контроль процесів ендогенного відновлення в нервовій системі, включаючи процеси пластичності мозку (наприклад, зростання аксонів) та стабілізації таких складних поведінкових реакцій, як депресія й тривога.

Нові дані лабораторії доктора Chopp продемонстрували, що інші miR, які продукуються тромбоцитами, отриманими з крові тварин, що постраждали від ЧМТ/інсульту, сприяють порушенню гематоенцефалічного бар'єра. Прозапальний каскад, що веде до вторинних ушкоджень головного мозку, мабуть, викликаний множинними судинними подіями. Використання Церебrolізіну сприяє зміні цих ефектів – зсуву в бік протизапальних, що сприяють відновленню процесів у мікросудинах. Ця дія запобігає або, принаймні, обмежує ступінь вторинного ушкодження головного мозку та сприяє відновленню втрачених функцій<sup>12</sup>.

Отже, Церебrolізін® усуває пошкодження церебрального ендотелію, тим самим захищаючи нервову тканину та судинне русло.

## ФАКТИ:

- Церебrolізін® знижує викид прозапальних цитокінів
- Церебrolізін® знижує ризик геморагічної трансформації після інсульту
- Церебrolізін® захищає судинну стінку та усуває пошкодження судин

Рисунок 9. Закупорювання дрібних судин



## Зменшення постінсультної деменції

### Хвороба малих судин і мікроінсульти

Тромб, що розсмоктується після закупорки великої судини, викидає в кровотік великі та дрібні фрагменти. Такі фрагменти, що циркулюють у крові, складаються з фібрину, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, ліпідів і білків.

Всередині судинної системи ці фрагменти рухаються **судинами, які поступово звужуються, і зрештою вони блокують** дуже дрібні судини в мікроциркуляторному руслі (див. [рисунок 9](#)). Такий процес, так званий тромбоз нижчих мікросудин (ТНС), є явищем, пов'язаним із проксимальною оклюзією, і, як правило, відбувається у венозному відділі мозку (в посткапілярних мікросудинах). Просвіти мікросудин закупорюються тромбоцитами, лейкоцитами і скупченнями частинок, багатих на фібрин, внаслідок локальної активації гемостазу в ішемічному мікросудинному руслі. Це викликає – хоч і меншою мірою – повторний ішемічний стан.

Ці **мікрозгустки** згодом розчиняються під дією таких природних компонентів організму, як ендогенний плазміноген та інші імунні компоненти. Однак через **прозапальні властивості** мікротромбу клітини, з'єднані зі згустком, виділяють **прозапальні цитокіни та набухають**, що викликає подальшу обструкцію капіляра та зменшення кровотоку (**див. рисунок 10**). Внаслідок скорочення кровообігу виникає гіпоксія, змінюються механізми саморегуляції головного мозку, стимулюється транскрипція запальних генів, а також руйнується гематоенцефалічний бар'єр і, як наслідок, запальні білки проникають у судинні стінки та паренхіму головного мозку. Виділені цитокіни та фібрин контактують з іншими ендотеліальними клітинами та викликають нові реакції запалення.

Такі закупорки капілярів згустком і наступний набряк ендотеліальних клітин можна розглядати як **мікроінсульти**. В результаті зменшується постачання кисня та поживних речовин, що, зі свого боку, викликає атрофію та пов'язані з нею **мікрокрововиливи**. Дуже часто це призводить до **порушення когнітивних функцій**, так званої **хвороби малих судин**, яка надалі може спричинити такі ускладнення, як постінсультне когнітивне порушення або постінсультна деменція<sup>13</sup>.



Рисунок 10. Набухання клітин ендотелію

Препарат **Церебrolізин**<sup>®</sup> показаний для лікування всіх форм судинних когнітивних розладів. Він складається з невеликих молекул, що мають протизапальні властивості. Молекули Церебrolізину, що надходять в організм, зменшують запалення та знімають набряк. Відновлюється нормальний кровотік, а активовані ендотеліальні клітини перестають виділяти цитокіни. Відновлюється нормальна функція ураженої мікросудинної мережі (див. рисунок 11)<sup>1</sup>.

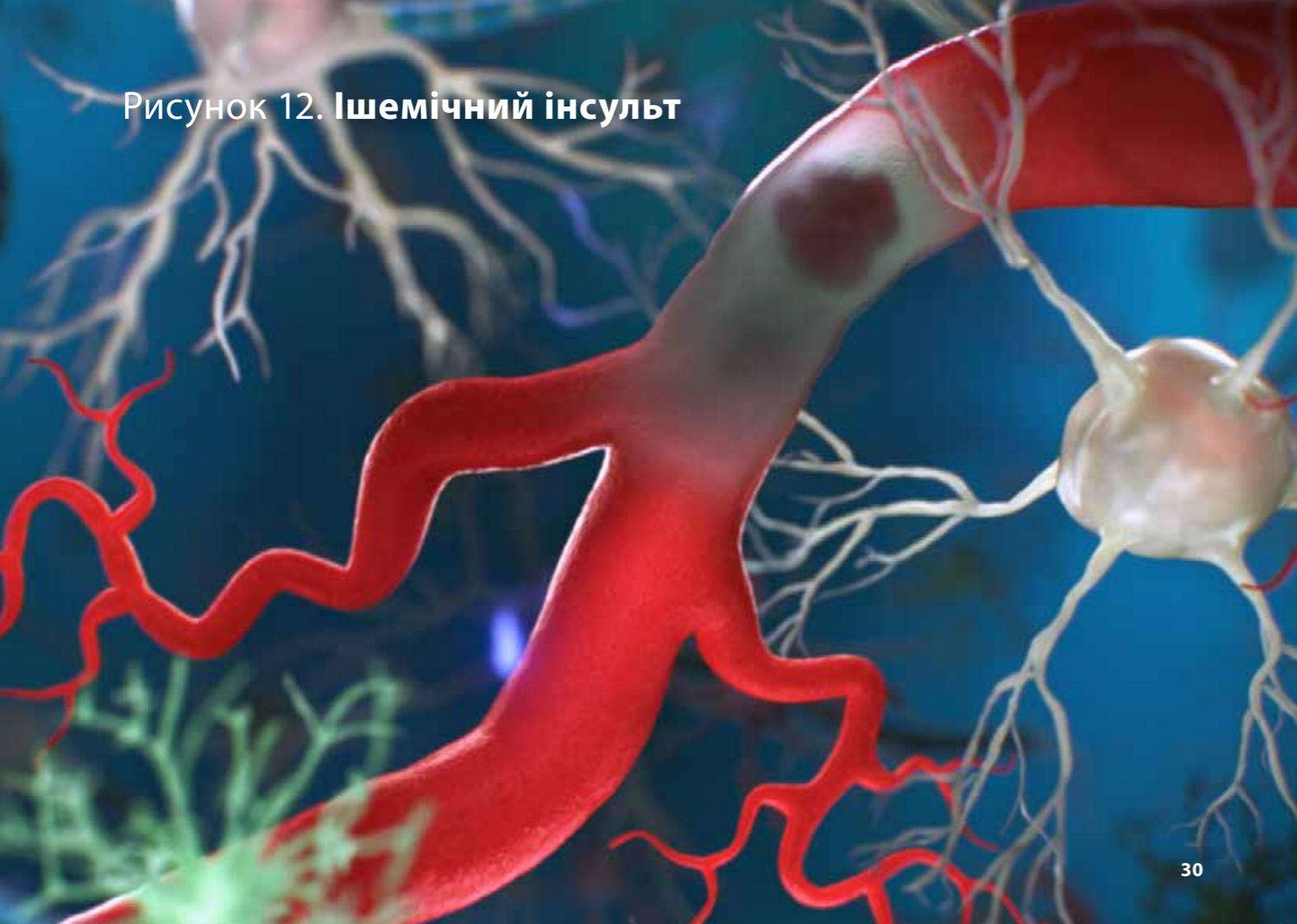
Церебrolізин<sup>®</sup> надає позитивний вплив на запалення в судинній системі та паренхімі й **зменшує мікрокрововиливи**<sup>1</sup>. Доведено, що це, зі свого боку, призводить до довгострокової **профілактики таких наслідків інсульту**, як хвороба малих судин та постінсультна деменція<sup>14, 15</sup>.

## Рисунок 11. Відновлення нормальної функції

## ФАКТИ :

- І Лікування всіх судинних когнітивних розладів
- І Церебролізин® зменшує запалення
- І Церебролізин® зменшує крововилив
- І Церебролізин® забезпечує профілактику таких наслідків інсульту, як постінсультна деменція

Рисунок 12. Ішемічний інсульт



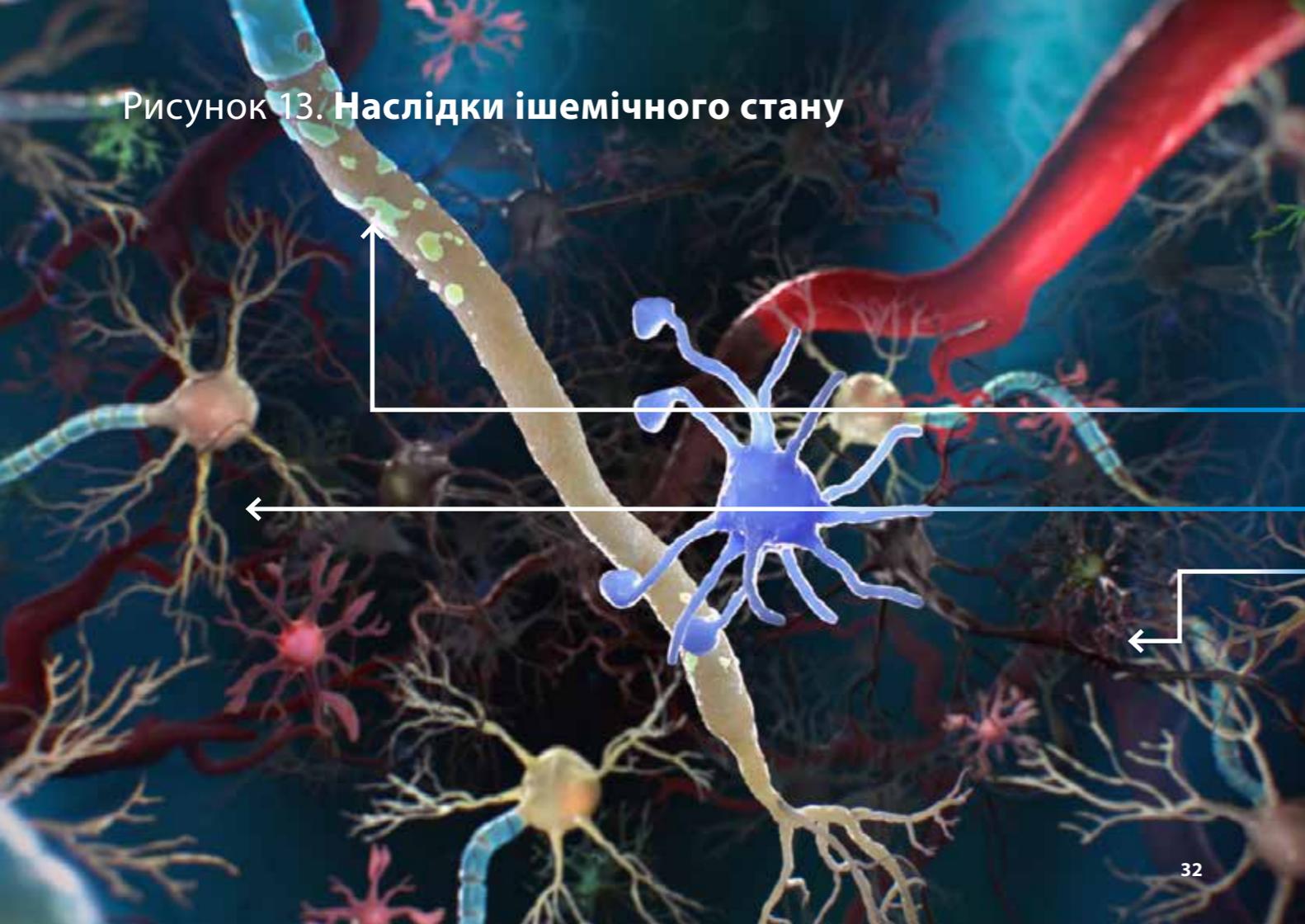
# Нейропластичність

## Церебролізін® стимулює нейропластичність

Якщо в капілярі утворюється тромб або частка застряє через зменшення діаметра судини, це призводить до скорочення кровотоку або повної закупорки судини та викликає ішемічний стан.

Внаслідок нестачі живлення кровоносні судини й капіляри стають атрофічними, що призводить до **скорочення та розсмоктування судин**.

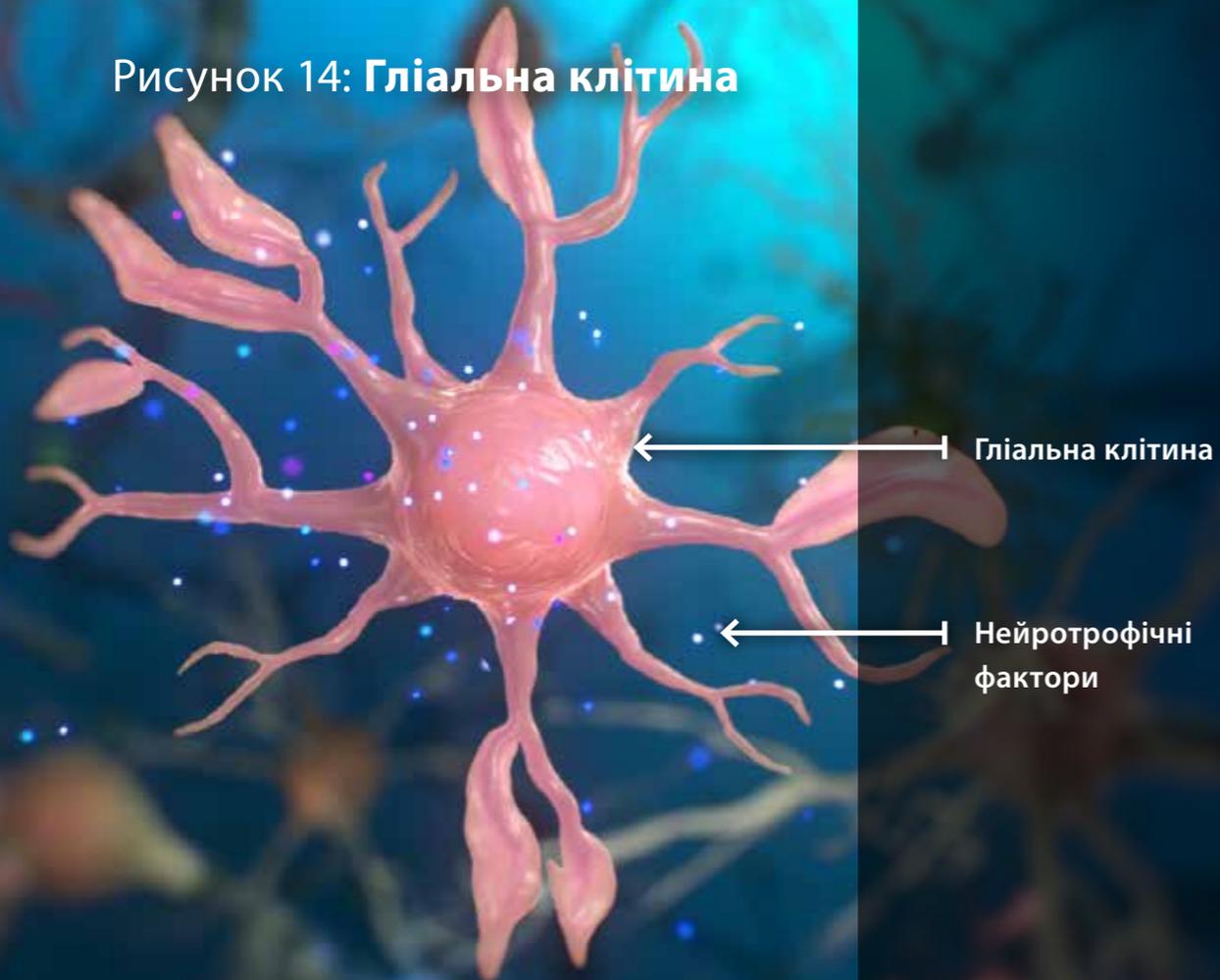
Рисунок 13. Наслідки ішемічного стану



Наслідки ішемічного стану (див. рисунок 13):

- деякі нейрони втрачають мієлінову оболонку і їх функціональність знижується
- нейрони уповільнюють свою взаємодію з іншими нейронами
- послаблюються зв'язки їхніх дендритів і аксонів із сусідніми клітинами

Рисунок 14: Гліальна клітина



Щоб нейрони не загинули, організм запускає природний процес відновлення, який, на жаль, дуже обмежений у часі. Гліальні клітини починають одночасну експресію нейротрофічних факторів, таких як BDNF, CTNF або NGF – і це лише деякі з них (див. рисунок 14)<sup>16</sup>.

**Ці нейротрофічні фактори** відіграють важливу роль у виживанні та регенерації нейронної мережі й запускають природний процес відновлення, який називається **нейропластичністю**<sup>17</sup>.

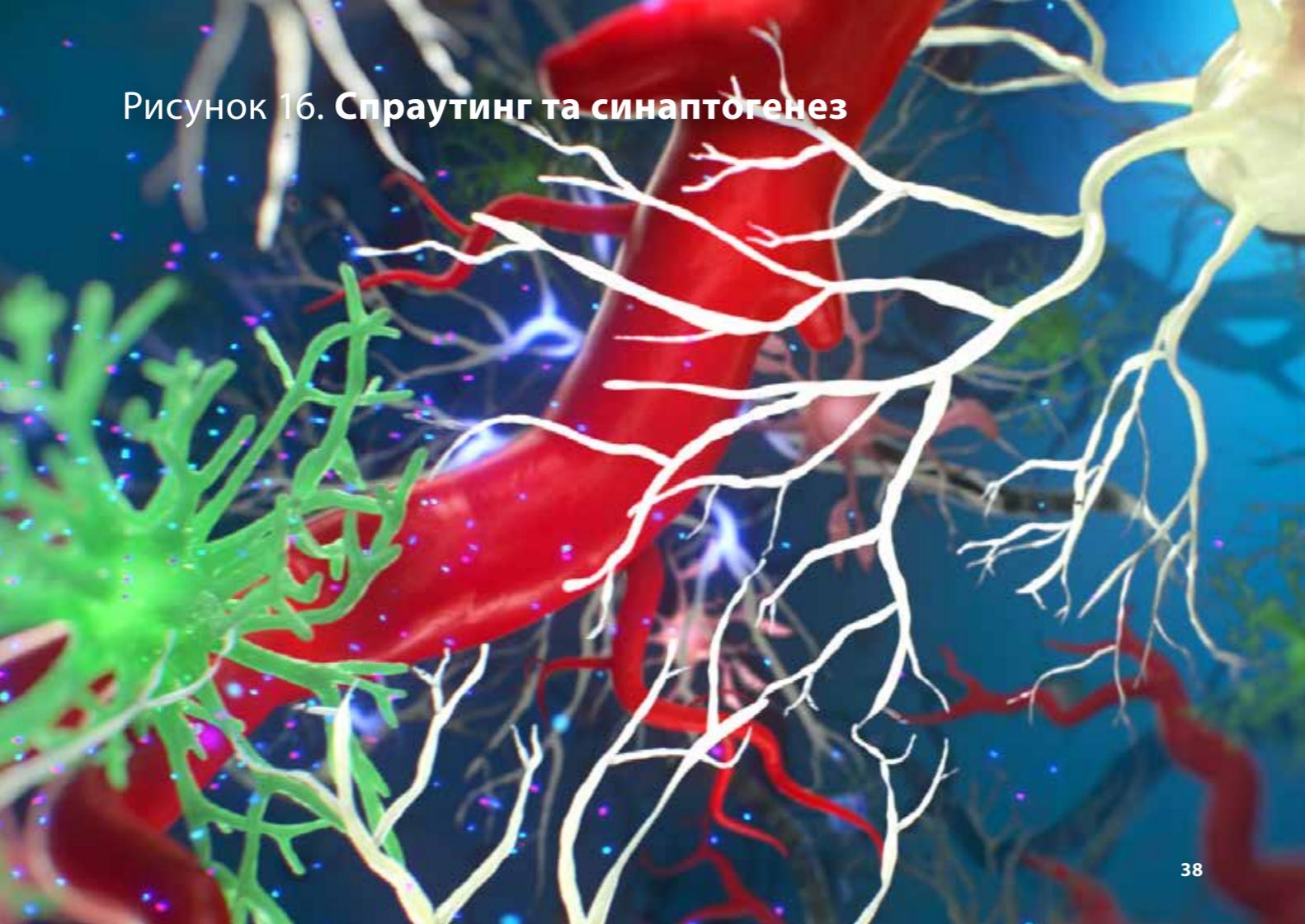
Рисунок 15. Утворення нових зв'язків



Одним з найважливіших механізмів нейропластичності є **утворення нових зв'язків** із сусідніми неушкодженими нервовими клітинами (див. рисунок 15). У таких клітинах починають проростати аксони та дендрити, збільшується щільність дендритних шипиків і формуються нові синапси.

Проте процес відновлення цим не обмежується. Він включає узгоджену взаємодію процесів ангіогенезу, нейрогенезу, зростання нейритів і ремієлінізації, оскільки тільки така взаємодія сприяє спонтанному відновленню<sup>18</sup>.

Примітка: цей процес нейропластичності не тільки важливий для регенерації та відновлення організму після інсульту, а й є основою процесу навчання.



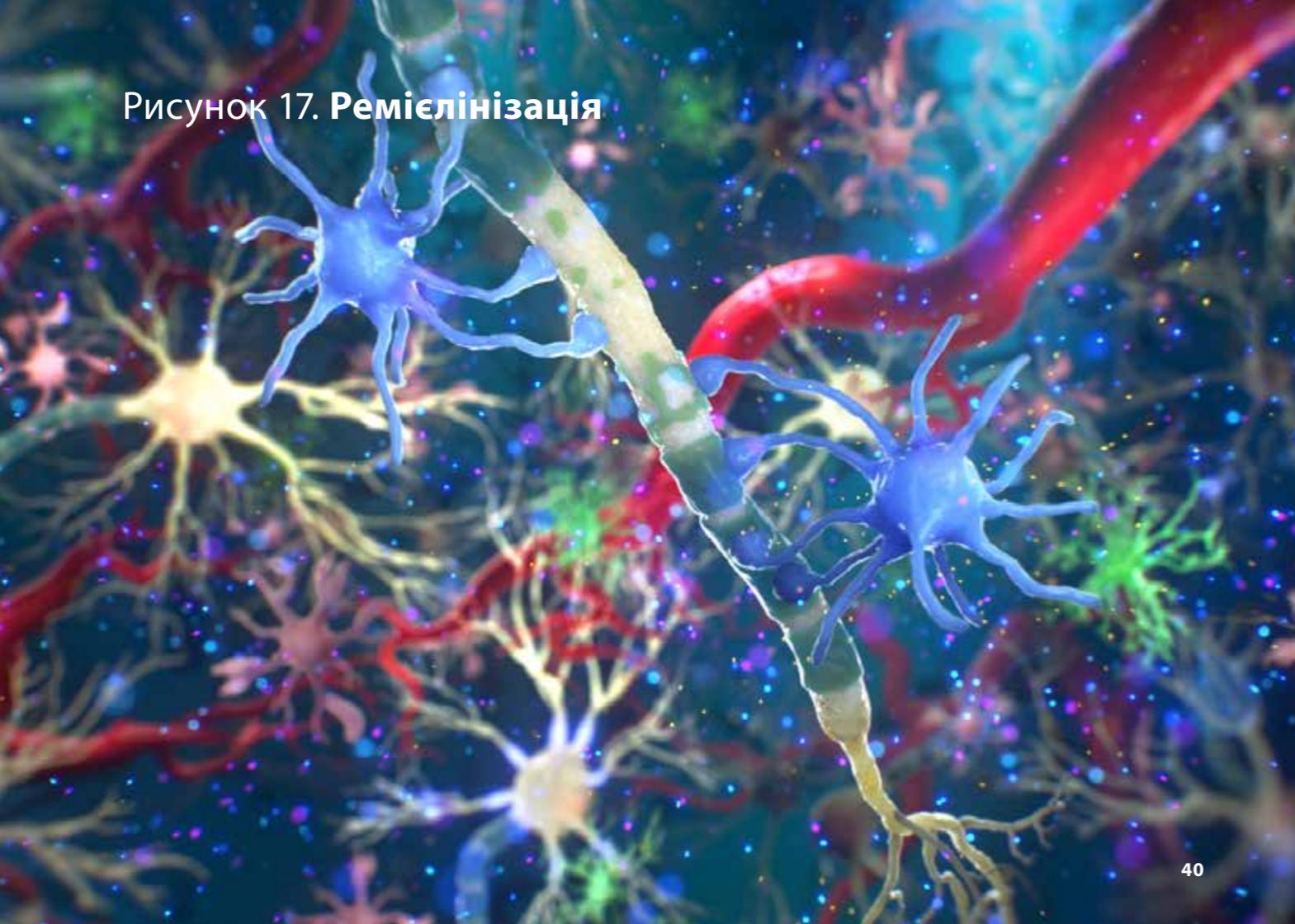
## Рисунок 16. Спраутинг та синаптогенез

Однією з найважливіших властивостей **Церебролізину** є ініціація та стимулювання **нейропластичності** із супутнім спраутингом і синаптогенезом (див. [рисунок 16](#)).

Церебролізин® сам по собі має властивості, подібні до нейротрофічних факторів. Він стимулює нейрони та гліальні клітини до вироблення таких нейротрофічних факторів як BDNF. Ці нейротрофічні фактори активують зростання аксонів і дендритів та стимулюють утворення нових синапсів (**нейропластичність**)<sup>19</sup>.

Церебролізин® посилює нейропластичність і ангиогенез, сприяючи цьому багаторівневому процесу через безліч молекулярних шляхів, інгібуючи фактори, що блокують деякі шляхи, та індукуючи дуже важливі молекулярні відновлювальні медіатори у судинних і паренхімальних клітинах, таких як ФРСЕ. Ang1, стимульований Церебролізином, знову індукує «Sonic hedgehog» (SHH), морфоген розвитку, який опосередковує безліч відновлювальних агентів. Крім того, SHH індукує експресію сімейства miR 17-92, яке також опосередковує високовідновне зростання нейритів і аксонів, а також, як було показано, зменшує тривожність і депресію (див. [рисунок 17](#))<sup>20, 21, 22, 23</sup>.

Рисунок 17. Ремієлінізація



Ф А К Т И :

- І Церебrolізін® має властивості, подібні до нейротрофічних факторів
- І Церебrolізін® стимулює нейропластичність
- І Церебrolізін® зміцнює нові нейронні зв'язки

Рисунок 18. Нейробласти



HTF

HTF виділяються  
ендотеліальними  
клітинами

Нейробласти



# Нейрогенез

## Церебролізин® посилює ендогенний нейрогенез

Як було сказано в попередньому розділі, ішемія запускає ланцюжок процесів виродження судин і нейронів, що призводить до атрофії кровоносних судин, а та, зі свого боку, – до скорочення та розсмоктування судин. З іншого боку, руйнується функція нейронів і їхні канали зв'язку з сусідніми нервовими клітинами й, у гіршому разі, функція нейронів та їхні зв'язки гинуть.

Після загибелі нейронів **нейрогенез** індукується гліальними клітинами. Нейрони, що вижили, починають виробляти нейротрофічні фактори (НТФ), зокрема, нейротрофічні фактори мозку (BDNF). Пізніше (через 1-2 тижні) експресія BDNF відбувається переважно в ендотеліальних клітинах судин.

Опосередкований інсультом BDNF і експресія інших НТФ індукують рекрутинг клітин-попередників нейронів із субвентрикулярної зони в шар, порушений ішемією<sup>20</sup>. На шляху до пошкодженої області ці перенаправлені нейробласти використовують кровоносні судини як фізичний каркас для міграції (**див. рисунок 18**). Потрапляючи у пошкоджену область, клітини-попередники нейронів диференціюються в нейрони та поєднуються з іншими нервовими клітинами в нову нейронну мережу.



Рисунок 19. Церебролізін®  
стимулює гліальні клітини

Однак цей природний нейрогенез відбувається повільно і дуже обмежений у часі!

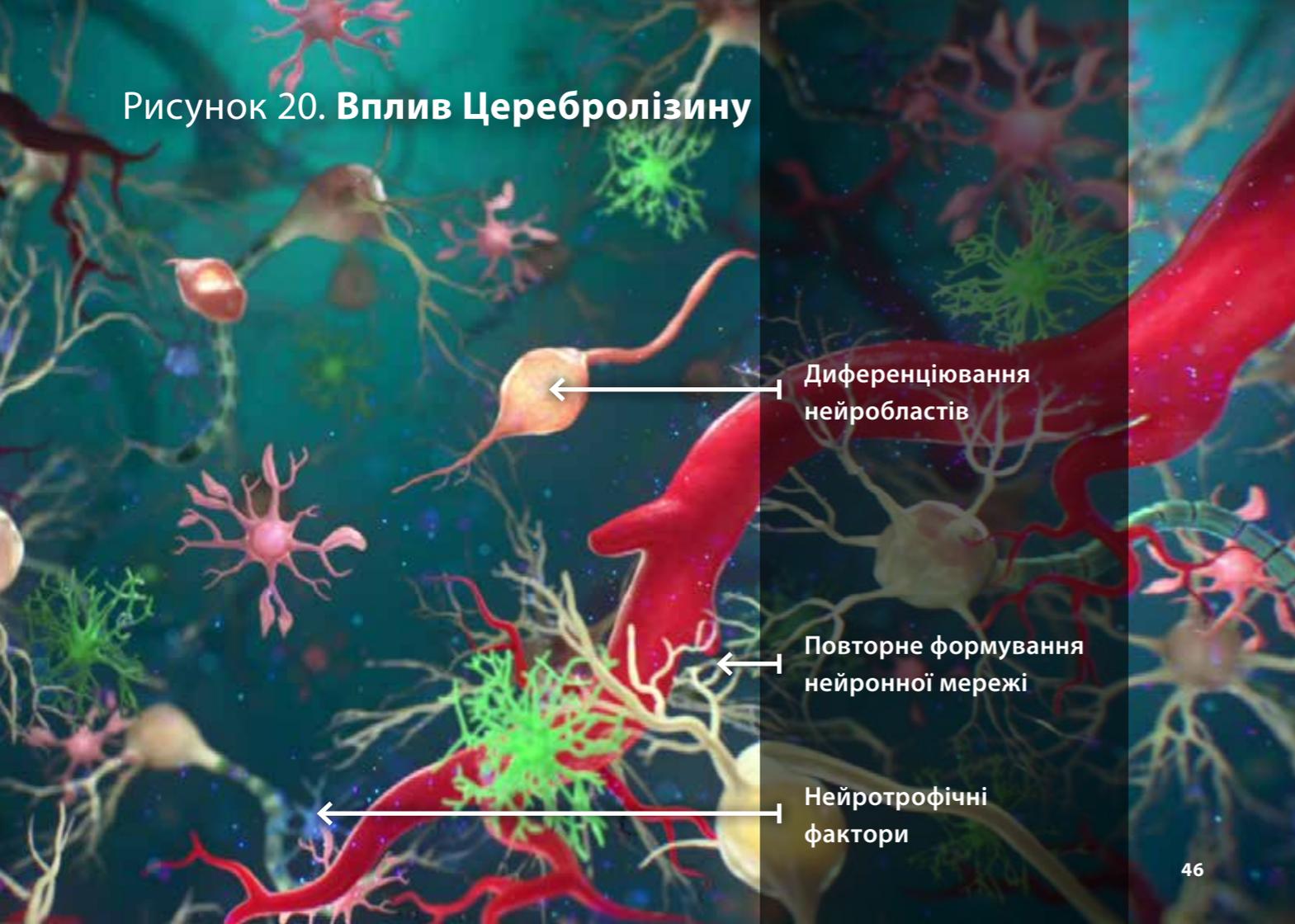
Після інфузії Церебролізін® досягає області мозку, що зачіпається (див. рисунок 20). Завдяки своїй активності, подібній до нейротрофічних факторів, Церебролізін®:

- стимулює та посилює такі природні відновлювальні процеси, як нейрогенез і ангиогенез<sup>20</sup>;
- стимулює нейрони, гліальні й ендотеліальні клітини до експресії нейротрофічних факторів, каталізує перетворення proNGF на активний NGF та імітує активність нейротрофічних факторів<sup>24</sup>;
- сприяє процесу синтезу нейротрофічних факторів, здатних викликати міграцію й диференціювання нейробластів і повторне формування нейронної мережі.

Церебролізін® може розглядатися як **препарат мультимодальної дії**, який посилює численні процеси захисту та відновлення нервово-судинної системи.

Весь процес закінчується, коли відновлюється функціональна мережа, яка є фізіологічною основою відновлення й успіху реабілітаційної терапії.

Рисунок 20. Вплив Церебролізину



Ф А К Т И :

- Церебролізин® стимулює нейрони, гліальні клітини та ендотеліальні клітини до експресії нейротрофічних факторів
- Церебролізин® сприяє повторному формуванню нейронної мережі
- Церебролізин® посилює численні процеси захисту та відновлення нервово-судинної системи
- Церебролізин® посилює нейрогенез

# Зміст

<b>Вступ</b>	<b>3</b>
Церебролізін® досягає цільової зони дії	
<b>Протизапальна дія</b>	<b>11</b>
Церебролізін® знижує ризик внутрішньочерепного крововиливу після ішемічного інсульту	
<b>Зменшення постінсультної деменції</b>	<b>23</b>
Хвороба малих судин й мікроінсульти	
<b>Нейропластичність</b>	<b>31</b>
Церебролізін® стимулює нейропластичність	
<b>Нейрогенез</b>	<b>43</b>
Церебролізін® посилює ендогенний нейрогенез	
<b>Список літератури</b>	<b>50</b>

## Список літератури

- 1 Teng H. et al. Терапевтична дія Церебралізіну на зниження порушеної проникності ендотеліальних клітин головного мозку. *Neuroreport*. 2021; 32.5: 359-366.
- 2 Frey W.H. et al. Кількісний та якісний розподіл 125I-мічених пептидів Церебралізіну в ЦНС після внутрішньовенного введення. Не опубліковано. 2004.
- 3 Gschanes A., Valoušková V., Windisch M. Поліпшуючий вплив ноотропного засобу на рухову активність щурів після двосторонньої оклюзії сонної артерії. *Journal of neural transmission*. 1997; 104.11-12: 1319-1327.
- 4 Veghi E. et al. Керівництво Європейської академії неврології та Європейської федерації товариств нейрореабілітації з фармакологічної підтримки ранньої рухової реабілітації після гострого ішемічного інсульту. *European Journal of Neurology*. 2021.
- 5 <https://medlineplus.gov/ency/article/002261.htm>, 09.2021.
- 6 Bachiller S. et al. Мікроглія при неврологічних захворюваннях: шлях розв'язання проблеми запальної реакції, яка залежить від захворювання мозку. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2018; 12: 488.
- 7 Muoio V., Persson P.B., Sendeski M.M. Нейроваскулярна одиниця: огляд концепції. *Acta physiologica*. 2014; 210.4: 790-798.
- 8 Kogure K., Kato H. Змінена експресія генів при ішемії мозку. *Stroke*. 1993; 24.12: 2121-2127.
- 9 Stenzel CA, Harrington S.S.M., Poore R.P.S. Профілювання експресії генів при ішемічному пошкодженні головного мозку та ішемічній толерантності. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Acute Ischemic Injury and Repair in the Nervous System*. 2007: 12.
- 10 Mehta S.L., Namratta M., Ram R. Молекулярні мішені при ішемії мозку для розробки нових терапевтичних засобів. *Brain research reviews*. 2007; 54.1: 34-66.
- 11 Taxin Z.H. et al. Моделювання молекулярних шляхів ішемії нейронів. *Progress in molecular biology and translational science*. 2014; 123: 249-275.
- 12 Chopp M. Дослідження екзосом. Поки не опубліковано.
- 13 [https://en.wikipedia.org/wiki/Vascular\\_dementia](https://en.wikipedia.org/wiki/Vascular_dementia). 2021

- 14 Guekht A.B. et al. Церебралізин® при судинній деменції: покращення клінічних результатів у рамках рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого багатоцентрового дослідження. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2011; 20.4: 310-318.
- 15 Muresanu D.F. et al. Збереження дії Церебралізіну на когнітивні здібності та уповільнення кЕЕГ у пацієнтів із судинною деменцією: результати дослідження продовження терапії, що тривало 3 місяці. *Journal of the neurological sciences*. 2010; 299.1-2: 179-183.
- 16 Pekna M., Pekny M. Нейробиологія травм головного мозку. Церебрум: форум Dana з науки про мозок. Dana Foundation. 2012.
- 17 Pöyhönen S. et al. Дія нейротрофічних факторів у гліальних клітинах центральної нервової системи: експресія та властивості при нейродегенерації та травмі. *Frontiers in physiology*. 2019; 10: 486.
- 18 Xiong Y., Mahmood A., Chopp M. Ангіогенез, нейрогенез і відновлення функцій мозку після травми. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*. 2010; 11.3: 298.
- 19 Chen H. et al. Трофічні фактори протидіють підвищеному FGF-2-індукованому пригніченню нейрогенезу дорослих. *Neurobiology of aging*. 2007; 28.8: 1148-1162.
- 20 Zhang C. et al. Церебралізин® посилює нейрогенез у мозку після ішемічного ушкодження та покращує функціональний результат після інсульту. *Journal of neuroscience research*. 2010; 88.15: 3275-3281.
- 21 Zhang L. et al. Сигнальний шлях Sonic hedgehog опосередковує покращену церебралізином неврологічну функціональність після інсульту. *Stroke* 2013; 44.7: 1965-1972.
- 22 Chang W.H. et al. Церебралізин® у поєднанні з реабілітаційною терапією сприяє відновленню рухової активності у пацієнтів із важкими руховими порушеннями після інсульту. *BMC neurology*. 2016; 16.1: 1-11.
- 23 Jin Y. et al. Лікування агоністом sonic hedgehog після інсульту покращує функціональне відновлення за рахунок посилення нейрогенезу та ангіогенезу. *Stroke*. 2017; 48.6: 1636-1645.
- 24 Ubhi K. et al. Церебралізин® модулює співвідношення фактора росту пронерв/фактора росту нервів і пом'якшує холінергічний дефіцит у трансгенній моделі хвороби Альцгеймера. *Journal of neuroscience research*. 2013; 91.2: 167-177.

**Церебролізин® (CEREBROLYSIN®). Психостимулюючі та ноотропні препарати.** Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стани після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Противоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізин® відмічаються рідко ( $> 1/10000$  –  $< 1/1000$ ) або мають поодинокі випадки ( $< 1/10000$ ). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дійсне від 21.03.2019.  
[www.cerebrolysin.com.ua](http://www.cerebrolysin.com.ua)

U-702-Bt-220201

