

Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности

О.А. ГОМАЗКОВ

ФБГУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва

Cortexin: molecular mechanisms and targets of neuroprotective activity

O.A. GOMAZKOV

Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow

Нейротропный препарат кортексин, представляющий лиофилизированный экстракт коры мозга животных, содержит в составе нейропептиды, содержащие L-аминокислоты, витамины и микроэлементы. Технология получения специфических нуклеопротеиновых комплексов из коры мозга позволяет также сохранять элементы хроматина с участками ДНК. Все компоненты, входящие в состав кортексина, имеют специфические «мишени», через которые осуществляется коррекция молекулярных и клеточных процессов на различных стадиях патологического процесса. Современная концепция нейросигналинга рассматривает сопряженные процессы — от синаптического уровня до эпигенетических структур ядра нейрона, в которых важное место принадлежит корректирующим пептидным молекулам. Получаемые из коры мозга компоненты кортексина, взаимодействующие с клеточными и молекулярными «мишенями», позволяют в новом аспекте рассматривать механизмы нейропротекции.

Ключевые слова: кортексин, нейропептиды, нейропротекция, сигнальные молекулы мозга, фармакологические мишени.

Neurotrophic drug cortexin, a lyophilized extraction of animal cortex, comprises neuropeptides, amino acids and trace elements. The nucleoprotein complexes of the cerebral cortex can also retain elements of chromatin with DNA fragments. All of these components of cortexin have a specific range of "targets" for the specific correction of the molecular and cellular processes at various stages of the pathological process. A modern concept of neurosignaling considers the associated processes - from the synaptic level to the epigenetic patterns of neuron nucleus, in which an important place belongs to corrective peptide molecules. Peptide components of cortexin derived from the animal brain, which interact with cellular and molecular "targets", provide a new view on mechanisms of neuroprotection.

Keywords: cortexin, neuropeptides, neuroprotection, brain signaling molecules, pharmacological targets.

Современная цивилизация оказывает огромное давление на центральную нервную систему человека. Это связано как с активной жизнедеятельностью, так и с многообразными заболеваниями, влияющими на функции мозга: ишемические и нейродегенеративные повреждения, психоэмоциональные нагрузки в форме стрессов, экстремальных ситуаций, черепно-мозговые травмы, участвовавшие вследствие возросшей технизации окружающей среды и др.

Успехи медицины парадоксальным образом приводят к тому, что на планете резко увеличивается численность пожилой популяции. Число людей старше 60 лет к 2025 г. составит более 1 млрд человек. Соответственно растет число «возрастных» заболеваний, среди которых особое место занимает патология центральной нервной системы. Ущерб, связанный с цереброваскулярными заболеваниями, становится социальной проблемой. На ближайшие 15 лет прогнозируется рост первичных ишемических и ге-

моррагических инсультов в мире до 23 млн случаев в год. Число больных деменцией составляет сегодня в США более 4 млн, к 2050 г. прогнозируется его увеличение до 14 млн. Затраты общества на лечение социально значимых заболеваний мозга составляют в США от 50 до 100 млрд долларов в год. Резко возрастает число людей с пограничными заболеваниями нервной системы. В связи с этим приобретает большую значимость разработка новых стратегий и средств предупреждения и лечения патологии мозга.

Концепция нейротрофической терапии. Эта концепция связана с плейотропной ролью нейротрофинов и ростовых факторов в регуляции функций мозга. Нейротрофины и ростовые факторы относятся к физиологически значимым полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов, их функциональную стабильность и пластичность синаптических процессов. Среди многих химических регуляторов мозга нейротрофинам и росто-

вым факторам принадлежит особая роль в защите и репарации при ишемических, нейродегенеративных и травматических повреждениях. Особо подчеркивается их значимость как «дирижеров» сигнальных процессов в нервных клетках, которые организуют тонкую настройку мозга.

Понятие «нейропротекция» включает естественную или терапевтическую стимуляцию физиологических и биохимических механизмов, способствующих функциональной устойчивости мозга. В идеологии современной медицины нейропротекция, особенно в приложении к нейродегенеративным, ишемическим, травматическим заболеваниям, должна начинаться еще до появления клинической картины.

В соответствии с современными представлениями о нейротрофинах основные механизмы их протективной активности основаны на защите клеток мозга, формировании новых нейрональных связей, регуляторном ремоделировании сигнальных процессов. Основным механизмом действия нейротрофинов связан с контролем апоптоза, процесса «программируемой» гибели клеток, организацией ионного баланса кальциевых, натриевых и калиевых каналов, поддержанием непрерывного синаптического взаимодействия различных групп нейронов.

Понятие нейропротекции применительно к роли нейротрофических веществ включает: 1) предотвращение (остановка) дегенерации нейронов; 2) ограничение (нивелирование) окислительного стресса и нейроапоптоза; 3) восстановление медиаторного дисбаланса и нейротрансмиттерных процессов; 4) компенсаторное переключение трансдукторных, транскрипторных и эпигенетических сигнальных систем; 5) стимуляцию эндогенного нейрогенеза, образования новых групп нейрональных клеток как компонентов репаративной и адаптивной защиты мозга.

Продолжающиеся исследования нейротрофических и ростовых факторов привели к формированию концепции «пептидергической, или нейротрофической терапии» сосудистых и нейродегенеративных заболеваний мозга. Эта концепция пополнилась новым содержанием с появлением представления о «малых пептидах» («small peptides») — структурных фрагментах большой молекулы нейротрофинов и вариативности рецепторов как мишеней терапевтического воздействия.

Кортексин. Сведения о препарате. Химический состав и общий профиль применения

Кортексин — многокомпонентный препарат с оптимальным сбалансированным составом полипептидов, аминок- и рибонуклеиновых кислот, оказывающий тканеспецифичное воздействие на головной мозг. Препарат был разработан в Военно-медицинской академии [1] и проходил предклинические испытания в Институте биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург. Кортексин представляет собой лиофилизат, получаемый путем искусной экстракции пептидов и других компонентов из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Гель-хроматография образцов кортексина выявила в его составе до 90% олиго- и коротких пептидов и около 10% различных аминокислот. Разработанная технология получения специфических нуклеопротеиновых комплексов позволяет сохранять структурные элементы хроматина с комплементарными участками ДНК. Кортексин содержит также набор микроэлементов, важных для жизнедеятельности клетки.

Входящие в состав кортексина низкомолекулярные пептиды при внутримышечном введении проходят гематоэнцефалический барьер. В рамках целостной характеристики следует суммировать, что протективное действие кортексина активирует репаративные процессы, ускоряет нормализацию функций мозга после стрессорных воздействий, восстанавливает когнитивные процессы, улучшает обучение и память, способствуя поведенческой и социальной адаптации индивидуума.

По источнику получения кортексин сходен с рядом других пептидсодержащих препаратов, в первую очередь с церебролизином. Однако церебролизин, получаемый из целого мозга свиней, имеет иной химический состав (значительно меньше пептидных фракций и больший набор свободных аминокислот), что определяет несколько отличающийся спектр его терапевтического применения.

Современный этап изучения кортексина включает все перечисленные для нейротрофинов механизмы его нейропротективной активности. Действие кортексина основано на защите и компенсации функций клеток мозга, образовании новых нейрональных связей и метаболического обеспечения работы мозга в целом. Основным механизмом нейропротективного действия кортексина связан с предупреждением апоптоза и гибели нервных клеток вследствие образования активных форм кислорода. Присутствующие в составе кортексина компоненты (активные лиганды) имеют большой выбор «мишеней», через которые осуществляется коррекция нейроапоптоза на различных стадиях патологического процесса. Эти представления приобретают в настоящее время все больше экспериментальных и клинических доказательств. Химический состав кортексина, получаемого из коры головного мозга, предполагает наличие особого состава компонентов, активных в отношении специфических мишеней ядра нейрона. Более подробно варианты вероятного влияния компонентов кортексина на эпигенетические и транскриптомные мишени клеток мозга будут рассмотрены ниже.

В настоящее время работа по обоснованию терапевтических свойств кортексина ведется в следующих направлениях.

1. Проводятся доклинические экспериментальные исследования, в которых выявляются корректирующие и нейропротективные эффекты кортексина, его способность нивелировать клеточные, биохимические и функциональные расстройства;

2. Проводятся рандомизированные клинические исследования. Расширяется спектр заболеваний, при которых рекомендовано применение кортексина. В этом списке — заболевания с ишемическими нарушениями мозга, черепно-мозговой травмой, эпилепсия, энцефалопатия различного генеза, задержка умственного развития у детей, детский церебральный паралич, органические астенические расстройства, вирусные и бактериальные нейроинфекции;

3. Осуществляются поиски мишеней терапевтической активности кортексина на основе современных представлений о клеточных и молекулярных (сигнальные и транскрипционные) механизмах нейрональных процессов. Помимо традиционных экспериментов на животных проводятся работы на культурах клеток, моделях трансгенных животных, используется техника иммуноферментного анализа и генной экспрессии.

Применяемый как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами кортексин способствует нормализации или улучшению состояния здоровья пациента (в зависимости от исходного уровня расстройства, возраста пациента, дозы препарата). Это продемонстрировано в большом перечне открытых, рандомизированных и частных исследований у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, ишемическим и геморрагическим инсультами, цереброваскулярной патологией в сочетании с другими заболеваниями (диффузный токсический зоб, метаболический синдром, алкогольная интоксикация и др.), эпилепсией, мнестическими расстройствами у детей разного возраста и др. [2].

Курсовое применение кортексина в лечении ишемического и геморрагического инсультов (несколько 10-дневных курсов при 2-кратном, утром и днем, введении) повышает эффективность комплексной терапии в сочетании с тромболитическими препаратами (рекомбинантный активатор плазминогена). Использование кортексина в комплексной терапии артериальной гипертензии в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта по данным суточного мониторинга артериального давления способствовало положительной динамике и более благоприятному течению заболевания, снижая риск осложнений. На основе анализа Всероссийского скрининга «Когнитивные и аффективные расстройства в процессе терапии кортексином дисциркуляторной энцефалопатии» (КАРКАДЭ), проведенного в 70 городах с участием 50 000 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, сделано заключение о позитивных изменениях когнитивного и эмоционального статуса при лечении больных с аффективными расстройствами. Особо выделяется эффективность кортексина для восстановления когнитивных функций. У больных, получавших курсовые инъекции препарата, отмечались значительный регресс неврологических симптомов, раннее улучшение основных неврологических характеристик (шкала NIHSS, индекс Бартеля, MMSE и др.), быстрое восстановление двигательных навыков, заметный регресс афазии и возможности более ранней социальной адаптации. Отмечено, что терапия кортексином больных с астеническими расстройствами сопровождалась улучшением нейроэндокринного статуса (уровень в крови кортизола, дигидроэпиандростерона, тиреоидных гормонов и др.). У детей в возрасте 7—12 лет с нарушениями памяти 20-дневный курс кортексина (по 10 мг/сут) продемонстрировал по результатам психофизиологического исследования существенное улучшение слуховой и зрительной памяти [3].

В ходе проспективных плацебо-контролируемых исследований доказана эффективность кортексина при острой церебральной патологии новорожденных, тяжелой черепно-мозговой травме, инфекционных менингоэнцефалитах. Установлено, что позитивное действие кортексина реализуется при его раннем применении, подтверждая так называемое правило золотого часа. При своевременном применении кортексин может считаться средством активной терапии острой церебральной недостаточности новорожденных [4]. Эффективность кортексина и высокий реабилитационный потенциал наделяют его значительными преимуществами в сравнении со стандартной терапией при анализе соотношения «затраты/эффективность», важного в социальном и экономическом аспектах [5]. К сожалению, большинство проведенных

клинических исследований ограничивается сравнительно небольшими, непосредственно относящимися к проведению курса терапии, наблюдениями. При наличии очень большого спектра терапевтических мишеней число рандомизированных, контролируемых по сравнительным стандартам показателей остается относительно небольшим.

Экспериментальные обоснования эффектов кортексина

Экспериментальные исследования направлены на выявление механизмов действия препарата, влияющих на определенные биохимические и нейрофизиологические звенья патологии. Большой опыт таких работ, все более совершенствующихся с появлением новых лабораторных технологий, служит основой для выявления конкретных «мишеней» сложной системы патогенеза и определения дополнительных средств терапии в рамках комплексного лечения. Применительно к истории изучения кортексина можно определить три уровня таких лабораторных исследований: 1) патофизиологические, осуществляемые на целых животных с применением определенных моделей заболеваний; 2) клеточные, проводимые на культурах или отдельных клетках с применением сложной микроскопической и иммуноцитостимулирующей технологий; 3) нейрохимические, где анализируются сопряженные пути молекулярных изменений как следствие патогенеза и подверженных коррекции лекарственным препаратом.

Патофизиологические исследования, проводимые на крысах, продемонстрировали эффекты кортексина при его внутрижелудочковой аппликации. Были выявлены более выраженные эффекты кортексина в сравнении с другими ноотропами [6]. Изучение действия кортексина проводилось на моделях ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы с анализом восстановления условных рефлексов и показателей поведенческой активности [7, 8]. Кортексин оказывал анксиолитическое и антидепрессивное влияние при системном стрессе у крыс. Ноотропное действие препарата в этих условиях заметно отличалось в лучшую сторону от эффектов ноопепта [9]. Противоземлетрясение эффекты кортексина оценивались при интраназальном введении на модели судорожной активности [10].

Было продемонстрировано влияние кортексина на выживаемость культивируемых нейронов в условиях перекисной или глутаматной интоксикации [11, 12]. Позитивный эффект кортексина при инкубации нейронов в отсутствие ростовых факторов подтверждает нейротрофический механизм действия препарата.

Нейрохимический анализ эффектов кортексина использует упомянутые тесты модельной патологии. Кортексин позитивно влиял на показатели перекисного окисления при постишемических расстройствах головного мозга. На модели острой гипоксии у крыс было установлено тормозящее апоптоз влияние кортексина и нивелирование программируемой гибели нейронов, провоцируемой ишемией [13]. В этих условиях кортексин поддерживал равновесие синаптических процессов за счет стимуляции уровня дофамина и норадреналина в определенных структурах мозга. Эффект кортексина был более выражен по сравнению с ноотропным препаратом пинеалон (Glu-Asp-Arg), представителем «малых пептидов» [14].

Интересны результаты исследования, в котором на модели геморрагического инсульта, вызываемого акусти-

ческим воздействием на генетическую линию сенситивных крыс, рассматривались изменения 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в ДНК клеток мозга. Данное вещество, важное для оценки статуса ДНК в нейронах, считается маркером окислительного стресса. Кортиксин при предварительном введении демонстрировал значительное уменьшение отношения 8-оксо-2'-дезоксигуанозина к 2'-дезоксигуанозину в ДНК клеток мозга, что можно расценить как протективное влияние на генетический аппарат в условиях стрессорной патологии [15].

Приводимый перечень экспериментальных исследований кортиксина следует рассматривать также как предклиническое обоснование терапевтической активности препарата. Большой спектр клинических эффектов кортиксина, продемонстрированный при заболеваниях различной природы, имеет, по-видимому, поливариантный характер, когда в зависимости от исходной причины нарушения запускается каскад сопряженных процессов, имеющих в своей негативной направленности дезорганизацию морфологии и функций как отдельных клеток мозга, так и его системы в целом. Клеточный и молекулярный механизмы действия кортиксина как препарата сложного химического содержания складываются как коррекция многоэтажно выстроенных биохимических процессов сдерживания негативных реакций, восстановления или поддержания гомеостатической целостности нейрональной сети, защиты клеток и ткани мозга от функциональной дезинтеграции.

Терапевтическая эффективность кортиксина

Большой клинический опыт применения кортиксина демонстрирует разные варианты стратегии — в зависимости от типа заболевания, его динамики и состояния пациента. Первично кортиксин назначался внутримышечно в дозе 10 мг.

Применение кортиксина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести показало восстановление нарушенных моторных и когнитивных функций и улучшение биоэлектрической активности головного мозга. Эффективной оказалась многократная курсовая нейропротекция в терапии постинсультных когнитивных нарушений [16, 17].

Опыт применения кортиксина при остром ишемическом инсульте указывает на эффективность раннего назначения препарата. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что применение кортиксина в остром периоде ишемического инсульта в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней приводило к снижению летальности, способствовало регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению клинического состояния пациентов. Эффект препарата зависел от времени начала терапии — чем раньше было начато лечение, тем более выраженным оказывался результат, что служит основанием для использования кортиксина в первые часы инсульта в условиях скорой помощи и в отделениях реанимации [2].

В рамках проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования была определена клиническая эффективность лечения при использовании в раннем и восстановительном периодах ишемического инсульта повторных курсов кортиксина (по 10 мг 2 раза в сутки). Клинический анализ был подкреплён экономическим расчетом [18].

Для терапии постинсультной моторной афазии было использовано непрерывное 20-дневное применение кортиксина в дозе 10 мг в сутки. Такой подход продемонстрировал высокую результативность в восстановлении афатических расстройств как при наличии обширного очага поражения мозга, так и при меньших поражениях корковой или подкорковой локализации. Раннее назначение кортиксина служило повышению эффективности логопедии и быстрому регрессу речевых расстройств у больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения [19].

С точки зрения предупреждения постишемических осложнений эффективной оказалась тактика повторных курсов кортиксина. Установлено, что при 4-кратных (ежеквартальные) сессиях внутримышечного введения препарата с интервалами в 3, 6, 9 мес кортиксин способствовал стабилизации и восстановлению большинства функций после ишемического инсульта, а также минимизировал постинсультные когнитивные расстройства в течение всего восстановительного периода [20].

Положительным оказался опыт применения кортиксина в сочетании с другими методами терапии. Комбинация микротоковой рефлексотерапии с кортиксином показала эффективность в восстановлении речевых функций у детей с церебральным параличом по отношению к пациентам группы сравнения [21].

Кортиксин в рамках теорий практической патонейрохимии: нейротрофическая концепция «минипептидов» и множественность терапевтических мишеней

Термин «нейротрофическая терапия» предполагает воздействия, которые способствуют функциональному сохранению структур нервной системы. В современном приложении это понятие ассоциируется, как правило, с нейротрофическими и ростовыми факторами, которые оказываются посредниками в контроле основных функций мозга. Четверть века назад в своей Нобелевской лекции первооткрыватель фактора роста нервов (Nerve Growth Factor) Р. Леви-Монтальчини предсказала идею нейротрофической терапии: «...Поскольку гибель клеток нейрональной популяции может быть связана со сниженным уровнем нейротрофических факторов, таких как NGF, их экзогенная поддержка или стимуляция эндогенного продуцирования фармакологическими средствами может открыть обещающие подходы терапии...» [22].

Большой спектр регулируемых на уровне «нейротрофин-рецептор-сигнальная система» процессов определяет связанную с нейротрофинами естественную или терапевтическую стимуляцию молекулярных и физиологических механизмов, способствующих структурной и функциональной стабильности мозга. Современные экспериментальные технологии позволяют установить роль нейротрофинов и нейротрофических рецепторов как ведущих регуляторных компонентов при патологии различного генеза. Среди многих химических регуляторов нейротрофинам принадлежит особая роль в защите и репарации мозга. Это положение базируется на информации о включении сигнала нейротрофинов в систему трансдукторных и транскрипционных биохимических процессов, каскадная полифония которых завершается итоговой регуляцией на уровне генного аппарата клетки. Таким образом, выявление «мишеней» селективного терапевтического

воздействия на систему множественных молекулярных процессов обретает конкретность применительно к специфике заболевания, стадии патогенеза за счет включения средств специфической фармакотерапии.

Практическим обоснованием этому является разрабатываемая в последнее десятилетие терапевтическая стратегия «минипептидов» — соединений, способных селективно связываться с нейротрофическими р75NTR- и Trk-рецепторами, реализуя элементы нейротрофической активности. Речь может идти о небольших пептидах, которые, не будучи собственно нейротрофинами, специфически взаимодействуя с соответствующими рецепторами, стимулируют синтез и релизинг других активных факторов в соответствующих регионах мозга [23]. Перечень эффектов, которые выявляются в клинических и экспериментальных работах, свидетельствует, что кортексин действует по «списку» нейротрофических мишеней, перечисленных выше, — препятствие оксидативной деструкции клеток, коррекция синаптической дезинтеграции, защита нейронов от разрушения, ограничение воспалительного очага за счет нивелирования провоспалительных цитокинов, нормализация поведенческих и когнитивных стереотипов. По этому принципу, по сути, реализуется терапевтическое применение ряда других препаратов — «минипептидов» ноопепт, семакс, пинеалон или биологических «наборов» пептидов и физиологически активных аминокислот в форме церебролизина, актовегина, кортексина.

Сложный перечень компонентов, включенных в естественный состав кортексина, представляет набор лигандов (экспрессирующих агентов), которые при соединении с соответствующими мишенями (рецепторы нейрональных структур, активные центры сигнальных киназных ферментов) способствуют нормализации биохимических процессов. Благодаря уникальному природному набору активных субстанций кортексин воздействует на разные мембранные и клеточные «мишени», соответственно корригируя и разные звенья патологического процесса в мозге. В результате воздействия пептидных и других компонентов, входящих в состав кортексина, на нейрональные мишени достигается гармонизирующая стимуляция разных популяций клеток и различных отделов центральной и периферической нервной системы, что подтверждается эффективностью лечения конкретного пациента.

Современные данные свидетельствуют также о новом подходе к проблеме «нейротрофической терапии». Активность пептидов распространяется на ферментные системы генного аппарата нейронов, которые контролируют эпигенетическую организацию гистонов и хроматина. Фермен-

ты эпигенеза (гистондеацетилаза, ДНК-метил-/гистонацетилаза) рассматриваются сейчас как терапевтические мишени большого спектра заболеваний мозга [24].

Кора головного мозга представляет собой высоконасыщенное «собрание» разнообразных химических структур. Интенсивный всплеск исследований в 70—80 гг. прошлого столетия позволил идентифицировать в мембранных фрагментах и межклеточных структурах большое разнообразие белков, включая такие функционально значимые, как кальмодулин-аденилатциклаза, ферменты нейромедиаторов, белки рецепторов и различных киназ и др., а также витамины, ганглиозиды, фосфолипиды, ионы натрия, калия, магния, кальция и другие продукты. Новым этапом в современных исследованиях головного мозга явился функциональный анализ транскриптомов его коры. Транскриптомы, то есть наборы РНК различного назначения, отражают профиль экспрессии генов и синтеза функциональных белков в соответствии с условиями среды. Сравнительный анализ выявил транскриптомные изменения в коре мозга после окклюзионной ишемии. В результате кодирования специфических генов образуются белки определенного профиля: цитокины, трансмембранные рецепторы, транскрипционные регуляторы и др. Впервые было установлено, что минипептиды стимулировали в коре мозга транскрипцию нейротрофинов (NGF, BDNF) и их Trk-рецепторов, обладающих регуляторным протективным действием при ишемическом инсульте [25, 26]. Складывается, таким образом, целостное полотно сигнальной регуляции нейрональных структур — от синаптического уровня до структуры РНК коры мозга, из которых важное координирующее место принадлежит полипептидным молекулам. Приводимую выше информацию о влиянии кортексина на отношение 8-оксо-2'-дезоксигуанозина к 2'-дезоксигуанозину как результате протективного воздействия на генетический аппарат нейронов [15] можно рассматривать как новые доказательства молекулярных механизмов активности кортексина в условиях стрессорной патологии. Получаемые из коры мозга пептидные компоненты кортексина позволяют рассматривать проблему нейропротекции деструктивных и психических дезинтеграций в новом аспекте.

Представляется, что многолетний опыт изучения и клинического применения кортексина, отечественного низкодозированного пептидного комплекса, доказал его высокие терапевтические свойства в лечении патологии и поражений нервной системы, что свидетельствует о его перспективности в качестве современного нейротропного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука; 1996.
2. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А., Шеховцова К.В., Кербиков О.Б., Мешкова К.С., Буренчев Д.В., Гаврилова О.В., Скворцова В. И. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта. В кн.: Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сборник научных статей. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова СПб.: Наука; 2007;7-16.
3. Машин В.В., Белова Л.А., Чапланова О.И., Хуснуллина А.Ф., Манасян А.М. Открытое клиническое исследование препарата кортексин при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2014;114(9):49-52.
4. Шмаков А.Н., Касымов В.А., Кохно В.Н. Адьюванты интенсивной терапии острой церебральной недостаточности новорожденных. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2011;2:60-63.
5. Зырянов С.К., Стаховская Л.В., Гильдеева Г.Н., Мешкова К.С. Клинико-экономический анализ эффективности кортексина у больных с полусферным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде в условиях специализированных сосудистых центров. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012;3(39):69-74.

6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Фармакологическая регуляция поведения пептидными препаратами при их центральном и системном введении. В кн.: Пептидная нейропротекция. Сборник научных статей. Под ред. М.М. Дьяконова, А.А. Каменского. СПб.: Наука; 2009;73-106.
7. Зарубина И.В. Фармакологическая коррекция пептидами функционально-метаболических нарушений головного мозга в постишемическом периоде у крыс. В кн.: Пептидная нейропротекция. Сборник научных статей. Под ред. М.М. Дьяконова, А.А. Каменского. СПб.: Наука; 2009;126-185.
8. Башарин В.А., Головкин А.И., Иванов М.Б., Сорокина Е.Г., Гранстрем О.К. Влияние пептидных препаратов на восстановление высших нервных функций после черепно-мозговой травмы. В кн.: Пептидная нейропротекция. Сборник научных статей. Под ред. М.М. Дьяконова, А.А. Каменского. СПб.: Наука; 2009;238-249.
9. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стеценко В.П., Лавров Н.В., Саблина Г.В., Гудашева Т.А., Островская Р.У. Влияние ноопепта и кортексина на поведение половозрелых крыс после введения кортиколиберина или белков теплового шока 70 кДа в раннем постнатальном периоде. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007;70(1):6-10.
10. Аниол В.А., Новицкая Ю.А., Бородин Т.Н., Букреева Т.В., Лазарева Н.А., Моисеева Ю.В., Онуфриев М.В., Степанович М.Ю., Яковлев А.А., Гехт А.Б., Гранстрем О.К., Гуляева Н.В. Оценка противозипелептических эффектов кортексина на модели судорожной активности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;12(1):68-73.
11. Шрам С.И., Байбак А.В. Цитопротективное действие кортексина и ретиналамина на модели некротической гибели нейронов, вызванной окислительным стрессом. В кн.: Пептидная нейропротекция. Сборник научных статей. Под ред. М.М. Дьяконова, А.А. Каменского. СПб.: Наука; 2009;10-20.
12. Пинелис В.Г., Сторожевых Т.П., Сорокина Е.Г., Сенилова Я.Е., Персиянцева Н.А., Гранстрем О.К. Влияние кортексина на выживаемость культивируемых нейронов мозга, подвергнутых токсическому действию глутамата или лишенных ростовых факторов. В кн.: Пептидная нейропротекция. Сборник научных статей. Под ред. М.М. Дьяконова, А.А. Каменского. СПб.: Наука; 2009;107-126.
13. Менджерский А.М., Карантыш Г.В., Рыжак Г.А., Демьяненко С.В. Регуляция содержания цитокинов в сыворотке крови и активность каспазы-3 в мозге старых крыс кортексином пинеаломом в модели острой гипоксической гипоксии. *Успехи геронтологии*. 2014;27(1):94-97.
14. Карантыш Г.В., Абрамчук В.А., Рыжак Г.А., Менджерский А.М. Пептидная регуляция поведения и медиаторного баланса у старых крыс в условиях окклюзии сонных артерий. *Фундаментальные исследования*. 2013;6:1406-1410.
15. Есипов Д.С., Есипова О.В., Зиневич Т.В., Горбачева Т.А., Невредимова Т.С., Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Реутов В.П. Анализ содержания 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в ДНК клеток мозга крыс при изучении защитного действия кортексина. *Вестник МИТХТ*; 2012; 7(1):59-63.
16. Нургузаев Е.С., Митрохин Д.А., Избасарова А.Ш., Нургузаев А.Е., Раимкулов Б.Н., Абдильманова Б.Р. Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;7:66-69.
17. Александрова Н.А., Евзельман М.А. Многообразная курсовая нейропротекция в терапии постинсультных когнитивных нарушений. В кн.: Цереброваскулярная патология. Новые возможности низкодозированной нейропротекции. Под ред. А.А. Скоромца, Л.В. Стаховской. СПб.: Наука; 2014;72-81.
18. Алиферова В.М., Дадашева М.Н., Доронин Б.М., Коваленко А.В., Локштанова Т.М., Мартынов М.Ю., Мешкова К.С., Салимов К.А., Стаховская Л.В., Чефранова Ж.Ю., Шамалов Н.А. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;4(1):41-46.
19. Коваленко А.В., Сафронова М.Н., Мизюркина О.А. Влияние кортексина на восстановление речевой функции в остром периоде инсульта. В кн.: Цереброваскулярная патология. Новые возможности низкодозированной нейропротекции. Под ред. А.А. Скоромца и Л.В. Стаховской. СПб.: Наука; 2014;82-88.
20. Евзельман М.А., Александрова Н.А. Когнитивные нарушения и их коррекция у пациентов с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;10:36-39.
21. Уханова Т.А., Горбунов Ф.Е., Иванова В.В. Лечение речевых расстройств при детском церебральном параличе сочетанием рефлексотерапии с кортексином. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;8:19-22.
22. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. *EMBO J*. 1987;6(5):1145-1154. doi: 10.1007/bf02623703.
23. Гомазков О.А. Нейротрофины: терапевтический потенциал и концепция минипептидов. *Нейрохимия*. 2012;3:1-11.
24. Гомазков О.А. Ферменты эпигенеза как терапевтические мишени заболеваний мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015.
25. Медведева Е.В., Дмитриева В.Г., Поварова О.В., Лимборская С.А., Скворцова В.И., Мясоедов Н.Ф., Дергунова Л.В. Эффект трипептида Pro-Gly-Pro натринскриптомы мозга крыс при фокальной ишемии. *Молекулярная биология*. 2014;48(2):277-287. doi 10.7868/S0026898414020128.
26. Dmitrieva V, Povarova O, Skvortsova V, Limborska S, Myasoedov NF, Dergunova L. Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;30(1):71-79. doi: 10.1007/s10571-009-9432-0.