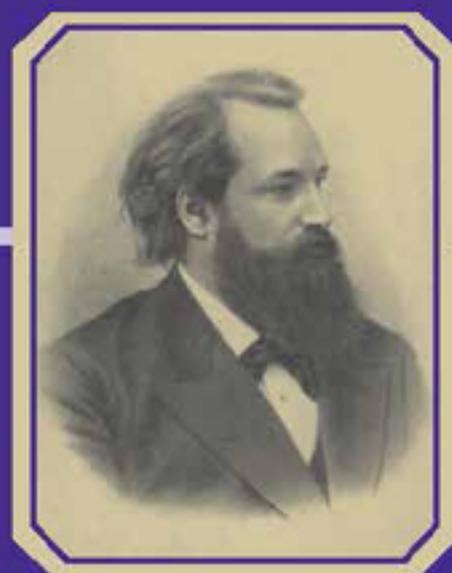


ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 121



5'2021

Научно-практический журнал
Основан в 1901 г.

МЕДИА  СФЕРА

Перспективы фармакологического кондиционирования нейроваскулярной единицы в условиях нейротропной вирусной инфекции

© М.В. ПУТИЛИНА, Н.В. ТЕПЛОВА, Г.В. ПОРЯДИН

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Обсуждаются перспективы фармакологического кондиционирования как способа адаптации нейроваскулярной единицы к условиям нейротропной вирусной инфекции. Представлены поэтапные механизмы прекондиционирования и посткондиционирования с подробной характеристикой основных этапов (триггерного, сигнального и эффекторного). Рассмотрена роль нейровоспаления как ведущего механизма повреждения, а также возможности воздействия на мозговой нейротрофический фактор. Индукторами кондиционирования могут выступать различные лекарственные препараты, в том числе нейротрофического действия (церебролизин). Для нейротрофических препаратов патогенетически обоснованно применение различных доз на этапах прекондиционирования и посткондиционирования.

Ключевые слова: нейротропные вирусы, SARS-CoV-2, COVID-19, фармакологическая адаптация, фармакологическое кондиционирование, прекондиционирование, посткондиционирование, нейроваскулярная единица, нейровоспаление, мозговой нейротрофический фактор, нейротрофические препараты, церебролизин.

Информация об авторах:

Путилина М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Теплова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Порядин Г.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>

Автор, ответственный за переписку: Путилина Марина Викторовна — e-mail: profput@mail.ru

Как цитировать:

Путилина М.В., Теплова Н.В., Порядин Г.В. Перспективы фармакологического кондиционирования нейроваскулярной единицы в условиях нейротропной вирусной инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):144–150. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121051144>

Prospects for pharmacological adaptation of neurovascular unit in conditions of neurotropic viral infection

© М.В. ПУТИЛИНА, Н.В. ТЕПЛОВА, Г.В. ПОРЯДИН

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article discusses the prospects for pharmacological conditioning as a method for adaptation of neurovascular unit in conditions of neurotropic viral infection. A step-by-step mechanism for development of preconditioning and postconditioning is presented with a detailed description of its main stages (trigger, signal and effector). The role of neuroinflammation as the leading mechanism of damage and the possibility of influencing the brain neurotrophic factor are considered. It is shown that different medications including neurotrophic drugs (cerebrolysin) can serve as inducers of conditioning. Usage of neurotrophic drugs in different doses for preconditioning and postconditioning is pathogenetically justified.

Keywords: neurotropic viruses, SARS-CoV-2, COVID-19, pharmacological adaptation, pharmacological conditioning, preconditioning, postconditioning, neurovascular unit, neuroinflammation, brain neurotrophic factor, neurotrophic drugs, cerebrolysin.

Information about the authors:

Putilina M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Teplova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Poryadin G.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>

Corresponding author: Putilina M.V. — profput@mail.ru

To cite this article:

Putilina MV, Teplova NV, Poryadin GV. Prospects for pharmacological adaptation of neurovascular unit in conditions of neurotropic viral infection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):144–150. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121051144>

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), кардинально изменила наши взгляды на физиологические процессы в головном мозге в экстремальных условиях [1]. Нейротропные вирусные инфекции (НТВИ) могут приводить к временной или постоянной неврологической или психической дисфункции [2–4]. При этом один и тот же тип вируса может действовать непредсказуемым образом у разных пациентов, поражая разные области мозга и вызывая различные симптомы или синдромы со стороны ЦНС [5]. Такая вариабельность патогенного действия может объясняться различиями в иммунном ответе пациентов, быть ассоциированной с возрастом и коморбидностью. Например, вирус лихорадки Западного Нила чаще вызывает неврологические симптомы у пожилых людей, а цитомегаловирус считается наиболее распространенным инфекционным агентом, вызывающим неврологическую дисфункцию в развивающемся мозге человека [2]. Механизм проникновения нейротропных вирусов в головной мозг остается недостаточно изученным, вероятнее всего, он связан с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [6]. При повреждении (например, ишемии) нарушается проницаемость ГЭБ, что приводит к нарушению межклеточной циркуляции в периваскулярных пространствах, активации макрофагов и развитию местного воспаления [3], что напрямую связано с повреждением структуры нейрональной единицы (НВЕ) [7, 8]. Помимо местного иммунного ответа в условиях повреждения может наблюдаться феномен системного подавления иммунитета, что клинически проявляется повышенной восприимчивостью к вирусным и бактериальным инфекциям [9, 10]. Пациенты с более тяжелым течением НТВИ имеют большее количество сосудистых факторов риска и в особенности более высокую частоту артериальной гипертензии, что может провоцировать ускорение нейродегенеративных процессов [11]. Неврологические симптомы НТВИ, в том числе COVID-19, обычно появляются в остром периоде, но возможно их развитие на более поздних стадиях заболевания или после выздоровления [12, 13]. Острый нейровоспалительный ответ включает активацию резидентных тканевых макрофагов в ЦНС с последующим высвобождением различных цитокинов и хемокинов, активацией окислительного и нитрозативного стресса, что приводит к повреждению нейронов [3].

При выборе медикаментозной терапии часто не учитывается тот факт, что неврологические нарушения у пациентов с НТВИ (например, ВИЧ или COVID-19) могут быть проявлением не прямого нейротоксического процесса, а опосредованного — связанного с гипоксической энцефалопатией [3]. Поэтому столь актуальна адаптация НВЕ к патологическому воздействию с целью уменьшить выраженность повреждения, затормозить прогрессирование неврологических симптомов или способствовать их регрессу. Данный подход получил название кондиционирования [14]. Кондиционирование — это процесс активации эндогенных защитных механизмов, уменьшающих степень повреждения при последующем длительном патологическом воздействии. Выделяют два вида адаптации организма к гипоксии/ишемии: прекодиционирование (предварительное) и посткодиционирование (следующее за патологическим воздействием) [15, 16]. Короткие эпизоды активации эндогенных защитных механизмов, включая индуцированные фармакологически, могут защитить головной мозг от последующего более тяжелого повреждения [16]. Феномен посткодиционирования развивается

при использовании различных стимулов (лекарственных, физических) после воздействия патологического фактора (ишемии, вирусов) [14, 15]. Выживание нейронов после инвазии вируса требует синтеза новых белков, особенно направленных против апоптоза [17]. Избыточное образование провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1, угнетает экспрессию мозгового нейротрофического фактора (BDNF), поэтому восстановление нейротрофики напрямую зависит от торможения цитокинового шторма [18]. В связи с этим перспективно изучение препаратов нейротрофического действия как средств прекодиционирования и посткодиционирования НВЕ при НТВИ.

Патогенетические основы фармакологического кондиционирования НВЕ нейротрофическими препаратами

Клеточные механизмы феномена кондиционирования до конца неясны [14], так как при любом патологическом воздействии (вирусы, ишемия, гипоксия) запускается несколько параллельных биохимических каскадов [19]. Такое разнообразие путей активации свидетельствует об исключительной важности этого феномена: если блокируется один из путей, остальные пути позволяют полноценно запустить защитный механизм. Вирусы, попадая в организм, запускают несколько процессов, в том числе взаимодействие с рецепторами клеточной поверхности и аутофагическими адаптерами, а также активацию окислительного стресса [20].

Аутофагия — внутриклеточный процесс, поддерживающий клеточный гомеостаз за счет управления иммунитетом при вирусной инфекции, который могут вызывать различные стрессовые стимулы на разных этапах репликации вируса [20]. Это удаление частей цитоплазмы, содержащей белки, органеллы и другие компоненты. Вызванная вирусом аутофагия способна предотвратить раннюю апоптотическую гибель клеток, ограничивать цитопатический эффект вирусов и патологические последствия гибели клеток, косвенно тормозить воспаление, что позволяет клетке самообновляться и выживать в неблагоприятных условиях. В случае вирусных инфекций аутофагия может быть провирусной или противовирусной [20]. Некоторые вирусы активируют аутофагию для своего внутриклеточного выживания, в то время как другие экспрессируют специфические белки, чтобы избежать аутофагии и размножаться в клетках. Противовирусная аутофагия может избирательно воздействовать на патогены для деградации, способствовать распознаванию патогенов и воспалительному цитокиновому ответу, регулировать выраженность нейровоспаления, контролировать выживаемость клеток [21].

Фармакологическое прекодиционирование позволяет создать оптимальную противовирусную среду и предотвратить негативную аутофагию [22].

В ЦНС за иммунный ответ отвечают клетки микроглии, астроциты, клетки эндотелия, Т-лимфоциты и В-лимфоциты, мононуклеарные фагоциты. Проникновение вирусов через ГЭБ может приводить к активации матриксных металлопротеиназ (ММП), разрушению нейрональных контактов и актинового цитоскелета [3]. В нормальных условиях нейроны защищаются от фагоцитоза, активируя белки CD-кластера на своей поверхности, но в условиях вирусной инвазии этот процесс замедляется, что приводит к усилению микроглиального фагоцитоза. Мигрировавшие в головной мозг иммунные клетки продуцируют воспалительные ме-

диаторы, ускоряя гибель нейронов. Из внутриклеточного пространства погибших и поврежденных клеток высвобождаются эндогенные молекулы DAMP (danger-associated molecular patterns — молекулярные фрагменты, ассоциированные с опасностью), которые являются активаторами микроглии и инфильтрирующих периферических иммунных клеток [23]. Микроглия при активации секретирует фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин-1 β , активные формы кислорода и провоспалительные цитокины [24]. Активация глиальных клеток и образование определенных цитокинов (ФНО α) в гиппокампе, коре головного мозга, черной субстанции и стриатуме ассоциированы с уменьшением объемов гиппокампа. Продуцировать провоспалительные цитокины могут также поврежденные астроциты и перicyты (повреждение последних приводит к нарушениям межклеточной циркуляции в периваскулярных пространствах, активации макрофагов и местного воспаления). Нейровоспаление, будучи важнейшим компонентом патогенеза НТВИ, приводит к аксональной и синаптической дисфункции, изменениям межклеточных взаимодействий, деградации макромолекул и последующей нейродегенерации [3].

В процессе преколонизирования выделяют ранний и поздний периоды. Механизмы развития адаптивных реакций в эти периоды различаются. В настоящее время выделяют три этапа адаптации: триггерный, сигнальный и эффекторный [16]. Ранний период преколонизирования (период срочной адаптации) защищает организм от повреждения в интервале от нескольких минут до 2 ч [18]. Для него характерны изменения внутриклеточного метаболизма, возникающие в результате посттрансляционной модификации регуляторных белков. Происходит стереотипная перестройка метаболизма для поддержания гомеостаза: уменьшение потребления кислорода клетками, снижение интенсивности окислительного фосфорилирования, торможение биосинтеза, активация свободнорадикальных процессов [16]. В этих процессах участвуют эндогенный аденозин, его рецепторы и АТФ-зависимые калиевые каналы. В это время запускается первый (триггерный) этап адаптации — этап внутриклеточной передачи сигнала за счет активации киназных путей. Триггеры преколонизирования подразделяются на рецепторзависимые и рецепторнезависимые. Описана роль рецепторзависимых триггеров у аденозина, опиоидов, брадикинина, серотонина, норадреналина и ацетилхолина. Некоторые НТВИ, в том числе COVID-19, изменяют нейротрансмиссию, что клинически проявляется на начальных стадиях доминированием астенических расстройств, а затем — нарушениями когнитивных функций. Вирусное повреждение увеличивает концентрацию глутамата и снижает уровень рецепторов NMDA, что усиливает окислительное повреждение и провоцирует вторичную гипоксию. Опосредованная глутаматом эксайтотоксичность является важным механизмом повреждения нейронов. Уменьшение общего мускаринового холинэргического связывания и экспрессии холин-ацетилтрансферазы в различных областях головного мозга при НТВИ также коррелирует с временным ухудшением памяти [2]. Понижение уровней катехоламинов (норэпинефрина, дофамина, гомованилиновой кислоты, серотонина) приводит к различным нарушениям, включая тревожно-депрессивные расстройства [2].

Второй (сигнальный) этап можно представить следующим образом. Например, аденозин запускает активацию

протеинкиназы С, предварительно воздействуя на фосфолипазы. Опиоиды и брадикинин запускают сигнальные каскады с участием протеинкиназы А, В и других киназ. Передавать сигнал к эффекторам может ряд транскрипционных факторов: белок-активатор 1 (AP1), цАМФ-зависимый связывающий белок, ядерный транскрипционный фактор κ B (NF- κ B), индуцированный гипоксией фактор 1 α (HIF1 α) [16]. Защитный эффект этого периода кратковременен и способен только отсрочить гибель клеток. Эндогенные опиоидные пептиды — рецепторзависимые и рецепторнезависимые (активные формы кислорода NO, ионы кальция, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 β), интерлейкин-2 и другие эндогенные вещества) как триггеры преколонизирования начинают воздействовать на аутофагические процессы только через 48 ч.

Позднее, в сроки более 48 ч, преколонизирование связывают с третьим этапом адаптации — эффекторным. Он заключается в экспрессии генов тех белков, которые позволяют клеткам выжить при последующем более тяжелом поражении, на этом этапе происходит ингибирование нейровоспаления, изменение регионарного кровотока, ослабление эксайтотоксичности. После первоначальной активации врожденной нейрональной и глиальной противовирусной защиты в ответ на инфекцию, активация вирусспецифичных В, Т, естественных клеток-киллеров вместе с макрофагами способствует активации приобретенного иммунитета. Некоторые вирусы способны блокировать опосредованную интерфероном клеточную противовирусную защиту, например ответы на интерферон, ослабляя фосфорилирование нижележащих путей сигнальных белков и активаторов транскрипции STAT [2]. Белки STAT представляют собой факторы внутриклеточной транскрипции, которые опосредуют многие аспекты клеточного иммунитета, пролиферации, апоптоза и дифференцировки. Белки, кодируемые генами, связанными с микроРНК (мРНК), также могут регулировать пути аутофагии [25]. МикроРНК — класс регуляторов экспрессии генов. Индуцированные мРНК в первичных эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга человека появляются после воздействия провоспалительного цитокина, ФНО α с ингибированием каспаз или без него [26]. Сверхэкспрессия мРНК *in vitro* и *in vivo* приводит к снижению адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграции через эндотелий, снижению экспрессии провоспалительных цитокинов и повышению плотности ГЭБ, уменьшая его проницаемость [27]. Активация нейротрофических процессов приводит к выработке длительной устойчивости нейронов к эксайтотоксичности, причем период устойчивости может продолжаться до 8 сут после воздействия [28]. Таким образом, мРНК могут быть использованы в качестве терапевтического инструмента для предотвращения дисфункции ГЭБ при нейровоспалении.

Запуск механизма постколонизирования возможен даже спустя 2—3 мес после острой стадии вирусной инфекции, потому что для прогрессирования нервных заболеваний наиболее важным фактором является то, как иммунная система хозяина по-разному реагирует на инфекцию. При герпетическом энцефалите когнитивные нарушения могут развиваться не сразу, а отсроченно, что часто затрудняет проведение корреляционной связи с клиникой и патогенным фактором [8]. Пациенты с вирусным повреждением находятся в зоне риска замедленной нейронной гибели в результате утраты трофической поддержки окружающими

клетками в поврежденной зоне. Следовательно, повышение уровня регуляции нейротрофинов может предотвратить нейронную гибель и поддержать аксональный спраутинг. Процессы инверсии сигнальной функции нейротрансмиттеров становятся причиной дезорганизации синаптических процессов и всегда синергичны гипоксии после вирусной инфекции [29]. Одним из ключевых регуляторов геномной реакции для гипоксического посткондиционирования является HIF1 α [16]. В условиях гипоксии HIF1 α не подвергается процессу деградации; он накапливается, образует димеры с P-подгруппой и трансктивирует около 100 генов. Они кодируют белки, участвующие в транспортировке кислорода (эритропоэтин), ангиогенезе (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтин-2), вазомоторном контроле (аденомедуллин и P-адренергические рецепторы), выживании клеток (VEGF и эритропоэтин), регуляции pH (карбоангидразы) и обмене энергии (транспортеры глюкозы и гликолитические ферменты). Фактор транскрипционного активатора может поддерживать оксигенацию тканей и энергобаланс. Прекондиционирование кратковременно активирует аутофагию, а посткондиционирование долгосрочно воздействует на HIF1 α , VEGF, стимулируя нейропротективные эффекты.

Фармакологический запуск кондиционирования

Лекарственные средства, которые могут запускать механизм кондиционирования, условно можно подразделить на препараты с преимущественным использованием для прекондиционирования (раннего или позднего) и посткондиционирования. Это связано с различными патогенетическими механизмами этих процессов, возможными мишенями для адаптации НВЕ в условиях НТВИ. Ранний период прекондиционирования, связанный с развитием гипоксии, требует использования препаратов, обладающих антиоксидантной активностью. Препараты антиоксидантного ряда активируют сигнальные, реже триггерные и эффекторные этапы кондиционирования, поэтому должны использоваться лекарственные средства, имеющие в своем составе различные компоненты, взаимно усиливающие друг друга [14]. На сегодняшний день мало доказательств влияния антиоксидантов на активацию аутофагических процессов при вирусных инфекциях, но доказана позитивная роль в них нейротрофинов [16]. BDNF — один из наиболее изученных нейротрофинов. Он ассоциируется с поддержанием нейронов, выживанием нейронов, пластичностью и регуляцией нейротрансмиттеров в критических и нормальных условиях. BDNF может индуцировать экспрессию NF- κ B [24]. NF- κ B регулирует активацию, дифференциацию и эффекторную функцию воспалительных T-клеток и инфламмасом, поэтому нарушение его регуляции всегда сопровождается воспалительными процессами. Аномальные уровни BDNF могут быть связаны с хроническим воспалительным состоянием мозга при определенных заболеваниях, поскольку известно, что нейровоспаление влияет на несколько сигнальных путей, связанных с BDNF, индуцируя связанные с выживанием сигнальные механизмы, например кратковременную передачу сигналов за счет увеличения Ca²⁺-нейронального ответа, ингибирование каскада воспалительного апоптоза путем блокирования киназы гликогенсинтазы 3 β (GSK3 β) [24]. Индукция фосфатидилинозитол-3-фосфата индуцирует транскрипцию mPDK путем активации mTOR-зависимой трансляции BDNF. BDNF может модулировать регуляцию генов,

активируя механизмы транскрипции NF- κ B, стимулируя выживание нейронов, их рост, долгосрочную потенциацию. Избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к экспрессии BDNF [24], поэтому перспективным для позднего прекондиционирования (более 48 ч после вирусной интервенции) является использование препаратов нейротрофического действия. Они воздействуют одинаково хорошо на все этапы кондиционирования, усиливая триггерный, сигнальный и эффекторный этапы. За счет этого становится возможным преодоление дефицита нейротрансмиттеров, снижение глутаматной эксайтотоксичности, уменьшение уровня воспалительных цитокинов. Назначение этих препаратов, вероятно, может «спасать» дегенерирующие нейроны, стимулировать рост аксонов и дендритов, формировать образование новых связей. Среди препаратов этого класса за последние годы накоплена большая доказательная база у церебролизина. Еще в 1992 г. было отмечено, что при введении церебролизина увеличивается число Thy1-положительных клеток и уровень иммунного ответа *in vivo* [29].

Церебролизин содержит активные пептидные фрагменты фактора роста нервов (NGF), энкефалинов, орексина, галанина [29]. Пептиды препарата оказывают прямое и опосредованное нейротрофическое воздействие на клетки, стимулируя рост нейритов, снижая гибель нейронов, культивируемых в среде, лишенной ростовых факторов. Основные механизмы этого влияния, вероятно, базируются на изменении экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов, таких как BDNF и NGF. Возможность применения препарата для прекондиционирования связана с механизмами активации сигнального каскада секретируемого фактора Sonic hedgehog, сигнального пути PI3K/Akt, а также модуляции системы синтеза NO. На моделях сахарного диабета церебролизин снижал уровень ФНО α , повышал уровни инсулиноподобного фактора роста (IGF1) и серотонина [30]. Показана способность церебролизина влиять на компоненты НВЕ: активировать процессы нейрогенеза (усиление дифференциации клеток-предшественников), ангиогенеза и глиогенеза. Эти эффекты могут быть связаны с болезнью-модифицирующими свойствами в виде увеличения выживаемости нейронов, нейропластичности, нейропротекции и нейрогенеза [31, 32]. Препарат оказывает мультимодальное действие: противоишемическое (регуляция апоптоза, экспрессия нейротрофических факторов, активация энергетического обеспечения нервной клетки и митохондриального потенциала, улучшение функционирования рецепторов глутамата и регулирование концентрации кальция в клетке); улучшает нейротрофическое обеспечение нервного волокна и уменьшает аутоиммунную агрессию; способствует восстановлению и росту аксонов; тормозит фосфорилирование белка-предшественника амилоида и продукцию бета-амилоидных пептидов [31, 32]. Церебролизин снижает микроглиальную активацию как *in vitro*, так и *in vivo*, предотвращает потерю белков, ассоциированных с микротрубочками (MAP2), в нейрональных культурах после кратковременной гипоксии [33]. Однократное добавление церебролизина в клеточную среду приводит к защите тканей от ишемического и гипоксического повреждения на протяжении 2 нед [33]. Лечение церебролизином может быть начато как до, так и через несколько часов после повреждения, оставаясь при этом эффективным, доказано, что выраженное нейропротективное действие цереброли-

зина отмечалось при введении препарата как до повреждения, так и через 96 ч после момента повреждения, вызванного глутаматом [34].

В целях позднего прекодиционирования (более 48 ч после заражения) целесообразно использовать малые дозы церебролизина (5 мл внутримышечно) 10–15 дней. Такая доза может быть оптимальной, так как первый этап адаптации связан с нарастанием гипоксии и постепенным развитием нейровоспаления. Хотя применение в дозе 5 мл/сут курсом 10 дней показало меньший клинический эффект, по данным Е.И. Чукановой [35], чем дозы 10 мл, но при рассмотрении влияния церебролизина на выраженность астенического синдрома и показатели эмоционального статуса отмечено, что астенические симптомы регрессировали на 59,6%, представленность цефалгического синдрома снизилась на 91,2%. При этом оценка по шкалам тревоги ($9,6 \pm 2,5$ балла) и депрессии ($2,9 \pm 0,8$ балла) свидетельствовала об отсутствии тревожно-фобических и депрессивных расстройств. Авторы описали длительный следовой эффект после окончания курса лечения препаратом, продолжающийся до 3–4 мес, на фоне значительного снижения темпа прогрессирования хронической ишемии головного мозга.

Несмотря на то что сегодня еще много неизвестно о новом коронавирусе, очевидно, прослеживается связь между COVID-19 и цереброваскулярными заболеваниями, причем речь идет не только о пациентах с наличием факторов риска, но и о пациентах без ранее существовавших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или сопутствующих заболеваний [36]. Введение церебролизина защищает НВЕ от повреждения путем подавления апоптоза и эксайтотоксичности, улучшает кислородтранспортную функцию крови. При этом снижается проницаемость ГЭБ [32], в том числе и для вирусов. Уменьшение активности MMP-9 и повышение уровня VEGF, вероятно, способствует увеличению проходимости и целостности сосудов, а также выживанию нейронов. Церебролизин даже в малых дозах снижает уровень интерлейкина-1 и ФНО α [37]. Церебролизин предотвращает нарушения краткосрочной и долгосрочной памяти при использовании в течение 5 дней [35]. Эффект сохраняется не только по окончании курса лечения, но и спустя несколько недель [35]. Эффективность препарата в терапии острого ишемического инсульта была доказана в большом количестве исследований [36]. Однако дозу 5 мл целесообразно применять у более молодых пациентов без выраженного когнитивного дефицита, возможно ее применение у пожилых пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и умеренными когнитивными нарушениями [37].

Применение церебролизина как препарата для раннего прекодиционирования с учетом ранее изученных механизмов действия гипотетически позволит затормозить нейротоксическое действие НТВИ, уменьшить выраженность гипоксического и ишемического повреждения, отсрочить нейродегенерацию. Учитывая, что препарат оказывает выраженный терапевтический эффект при адинамических и тревожных депрессиях, его раннее назначение в комбинации с антидепрессантами позволяет улучшить переносимость последних и корригировать ряд нежелательных эффектов; потенциально возможно профилактическое использование церебролизина на начальных этапах болезни с целью предупреждения и/или коррекции уже сформировавшихся аффективных расстройств [38].

Защитный эффект острой фазы прекодиционирования кратковременен и способен только отсрочить гибель клеток [19]. Даже при быстром и продолжительном эффекте нейротрофических препаратов у части пациентов улучшение наступало сразу не у всех пациентов и сохранялось до 6-й недели после терапии [36]. Вероятно, эффект терапии зависит от состояния иммунного ответа человека, так как индивидуально проявляются поздние или отложенные эффекты поражения ЦНС, которые могут наблюдаться через 1–2 мес после острой стадии заболевания, поэтому необходима защита НВЕ на этих сроках. Посткодиционирование играет преобладающую роль в отсроченной фазе нейровоспаления в отличие от прекодиционирования, когда защитные механизмы запускаются довольно быстро.

Для посткодиционирования через 1–2 мес после острой вирусной инфекции целесообразно применять церебролизин в суточных дозах от 10 до 30 мл внутривенно 10–20 дней всем пациентам с COVID-19 и когнитивными нарушениями различного генеза, особенно в период их реабилитации. Это предположение подкреплено данными 24-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования церебролизина в дозах 10, 30 или 60 мл [38]. На 24-й неделе препарат дозозависимо уменьшал уровень ФНО α и увеличивал уровень IGF1 по сравнению с плацебо. IGF1 — белок из семейства инсулиноподобных факторов роста, который участвует в эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции процессов роста и дифференцировки клеток и тканей организма. Увеличение уровня IGF1 при использовании более высоких доз церебролизина значимо коррелировало с улучшением когнитивных функций. Уровень ФНО α снижался параллельно с регрессом симптоматики. В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с болезнью Альцгеймера, длившихся до 28 нед, было обнаружено, что внутривенное введение церебролизина приводит к достоверному улучшению общих показателей эффективности по сравнению с плацебо [39]. Положительное влияние церебролизина наблюдали как у пациентов с легкой/умеренной тяжестью заболевания, так и у больных с более тяжелыми когнитивными нарушениями. Действие препарата наблюдалось не только на фоне лечения, но и спустя несколько недель после его завершения [39, 40]. Перечисленные эффекты препарата, вероятно, связаны с его полезными модифицирующими свойствами в виде увеличения нейрональной выживаемости, нейропластичности, нейропротекции и нейрогенеза [41]. Таким образом, можно прогнозировать коррекцию когнитивных нарушений, вызванных вирусными инфекциями. Применение дозировок 10/15/20 мл внутривенно в сроки от 10 до 30 дней патогенетически обоснованно у пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих выраженные когнитивные нарушения, в том числе в сочетании с другими препаратами (противовирусными, антиоксидантами, антидепрессантами).

Заключение

В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с вирусными инфекциями, в том числе COVID-19, и когнитивными нарушениями. Изложенная гипотеза фармакологической адаптации НВЕ нейротрофическими препаратами (церебролизин) требует подтверждения плацебо-контролируемыми и экспериментальными иссле-

дованиями. В то же время неоспорим вывод, что фармакологическое воздействие может быть особенно эффективным, когда накопление нарушений в деятельности органов и систем на молекулярном и биохимическом уровнях в результате воздействия патологического фактора (вируса) еще

не проявилось в виде заболевания, но уже созданы предпосылки для запуска патологических изменений [42, 43].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70(9):311-322. <https://doi.org/10.33588/rm.7009.2020179>
- Van den Pol AN. Viral infection leading to brain dysfunction: more prevalent than appreciated? *Neuron*. 2009;64(1):17-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.023>
- Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):58-64. Putilina MV, Grishin DV. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8):58-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
- Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci*. 2014;8:315. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00315>
- Wongchitrat P, Shukla M, Sharma R, Govitrapong P, Reiter RJ. Role of Melatonin on Virus-Induced Neuropathogenesis-A Concomitant Therapeutic Strategy to Understand SARS-CoV-2 Infection. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(1):47. <https://doi.org/10.3390/antiox10010047>
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronavirus in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018-1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
- Ludewig P, Winneberger J, Magnus T. The cerebral endothelial cell as a key regulator of inflammatory processes in sterile inflammation. *J Neuroimmunol*. 2019;326:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.10.012>
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2). <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
- Gülke E, Gelderblom M, Magnus T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418774254. <https://doi.org/10.1177/1756286418774254>
- Liang SY. Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(3):501-522. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.04.005>
- Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(9):124-128. Putilina MV. The role of arterial hypertension in the development of chronic cerebrovascular accident. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(9):124-128.
- Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol*. 2020;267(8):2179-2184. Epub 2020 May 26. PMID: 32458193; PMCID: PMC7249973. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>
- Lambert NJ, Survivor Corps. *COVID-19 'Long Hauler' Symptoms Survey Report*. Indiana University School of Medicine. 2020. Accessed March 18, 2021. <https://www.survivorcorps.com/reports>
- Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования. *Вестник РАМН*. 2016;71(1):16-24. Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of Pharmacological Preconditioning. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):16-24. <https://doi.org/10.15690/vramn626>
- Deryagin OG, Gavrilova SA, Gainutdinov KL, Golubeva AV, Andrianov VV, Yafarova GG, Buravkov SV and Koshelev VB. Molecular Bases of Brain Preconditioning. *Front Neurosci*. 2017;11:427. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00427>
- Яковлев А.А., Лыжин А.А., Александрова О.П., Хаспеков Л.Г., Гуляева Н.В. Разработка долгосрочной устойчивости нейронов к эксайтотоксическому повреждению с помощью депривации трофических факторов. *Биомедицинская химия*. 2016;62(6):656-663. Yakovlev AA, Lyzhin AA, Aleksandrova OP, Khaspekov LG, Gulyaeva NV. Trophic factors deprivation induces long-term protection of neurons against excitotoxic damage. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016;62(6):656-663. (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC20166206656>
- Spindler KR, Hsu TH. Viral disruption of the blood-brain barrier. *Trends Microbiol*. 2012;20(6):282-290. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.03.009>
- Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. *Врач*. 2008;8:27-32. Putilina MV. Neuroprotective therapy of chronic cerebral ischemia. *Vrach*. 2008;8:27-32. (In Russ.).
- Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена preconditionирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического preconditionирования. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14:1:4-28. Zarubina IV, Shabanov PD. Ot idei S.P. Botkina o «predvozdeystvii» do fenomena preconditionirovaniya. Perspektivy primeneniya fenomenov ishemicheskogo i farmakologicheskogo preconditionirovaniya. *Reviews in Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14:1:4-28. (In Russ.).
- Mao J, Lin E, He L, Yu J, Tan P, Zhou Y. *Autophagy and Viral Infection*. In: Cui J, ed. *Autophagy Regulation of Innate Immunity*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer, Singapore. 2019;1209:55-78. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0606-2_5
- Paul P, Münz C. Autophagy and Mammalian Viruses: Roles in Immune Response, Viral Replication, and Beyond. *Adv Virus Res*. 2016;95:149-195. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.02.002>
- Yang Y, Klionsky DJ. Autophagy and disease: unanswered questions. *Cell Death Differ*. 2020;27(3):858-871. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0480-9>
- Frank MG, Weber MD, Watkins LR, Maier SF. Stress sounds the alarm: The role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming. *Brain Behav Immun*. 2015;48:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.010>
- Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3295-3312. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>
- Ahmad L, Mostowy S, Sancho-Shimizu V. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease. *Front. Cell Dev. Biol*. 2018;6:155. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00155>
- Bernstein DL, Zuluaga-Ramirez V, Gajghate S. miR-98 reduces endothelial dysfunction by protecting blood-brain barrier (BBB) and improves neurological outcomes in mouse ischemia/reperfusion stroke model. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2020;40(10):1953-1965. <https://doi.org/10.1177/0271678X19882264>
- Ludewig P, Winneberger J, Magnus T. The cerebral endothelial cell as a key regulator of inflammatory processes in sterile inflammation. *J Neuroimmunol*. 2019;326:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.10.012>

28. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020;15(4):385-389. <https://doi.org/10.1177/1747493020921664>
29. Белокрылов Г.А., Молчанов И.В. Левамин и церебролизин как иммуностимуляторы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1991;2:165-166. PMID: 1611065. Belokrylov GA, Molchanov IV. Levamin and cerebrolysin as immunostimulants. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny*. 1991;2:165-166. PMID: 1611065. (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC20166206656>
30. Georgy GS, Nassar NN, Mansour HA, Abdallah DM. Cerebrolysin Ameliorates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats. *PLoS One*. 2013;8(6):e64847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064847>
31. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Церебролизин в психиатрии: механизмы действия и терапевтический эффект (Обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;3:32-48. Bekker RA, Bykov YuV. Cerebrolysin in psychiatric practice: mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2020;3:32-48.
32. Rockenstein E, Ubhi K, Trejo M. Cerebrolysin efficacy in a transgenic model of tauopathy: role in regulation of mitochondrial structure. *BMC Neuroscience*. 2014;90. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-90>
33. Schauer E, Wronski R, Patockova J, Moessler H, Doppler E, Hutter-Paier B, Windisch M. Neuroprotection of cerebrolysin in tissue culture models of brain ischemia: post lesion application indicates a wide therapeutic window. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006;113(7):855-868. Epub 2005 Dec 14. PMID: 16362636. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0384-3>
34. Riley C, Hutter-Paier B, Windisch M, et al. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J Neural Transm*. 2006;113:103-110. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0302-8>
35. Чуканова Е.И. Сравнительный анализ эффективности церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Фармакоэкономические аспекты. *Трудный пациент*. 2011;1. Дата обращения: 18.03.21. Chukanova EI. Sravnitel'nyy analiz effektivnosti tserebrolizina pri lechenii patsientov s khronicheskoy ishemiej mozga. *Farmakoeconomicheskie aspekty. Tрудnyy patsient*. 2011;1. Accessed March 18, 2021. <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-effektivnosti-tserebrolizina-pri-lechenii-patsientov-s-hronicheskoy-ishemiej-mozga-farmakoeconomicheskie-aspekty>
36. Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-COV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120:12:109-117. Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnicova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-COV-2 coronavirus infection (COVID-19). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12):109-117. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>
37. Alvarez XA, Sampedro C, Cacabelos R, Linares C, Alexandre M, García-Fantini M, Moessler H. Reduced TNF- α and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent cerebrolysin. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(7):867-872. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990101>
38. Путилина М.В., Натарава Э.Б. Особенности проявлений недостаточности мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста. *Российские медицинские вестни*. 2002;1:41-44. Putilina MV, Natarova EB. Features of manifestations of cerebral circulation insufficiency in young patients. *Russian Medical News*. 2002;1:41-44. (In Russ.).
39. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Хайлов Н.А., Огурцов Д.П., Селезнева Н.Д., Федорова Я.Б., Пономарева Е.В., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Дидковский Н.А. Противовоспалительные эффекты нейротрофической терапии (применение церебролизина при мягком когнитивном снижении). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(5):39-44. Malashenkova IK, Krynskiy SA, Hailov NA, Ogurtsov DP, Selezneva ND, Fedorova YaB, Ponomareva EV, Kolyhalov IV, Gavrilova SI, Didkovsky NA. Anti-inflammatory effects of neurotrophic therapy (a pilot study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(5):39-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185139>
40. Пантелеева Г.П., Артюх В.В., Крылова Е.С., Деменева А.А., Дикая Т.И., Олейчик И.В., Никифорова И.Ю., Бебуришвили А.А. Оптимизация психофармакотерапии эндогенных депрессий с помощью препарата Церебролизин. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2012;14(1):24-30. Panteleeva GP, Artyukh VV, Krylova ES, Demeneva AA, Dikaya TI, Oleichik IV, Nikiforova IYu, Beburishvili AA. Optimization of psychopharmacotherapy of endogenous depression using the drug Cerebrolysin. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy. Journal named P.B. Gannushkin*. 2012;14(1):24-30. (In Russ.).
41. Gavrilova SI, Alvarez A. Cerebrolysin in the therapy of mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease: 30 years of clinical use. *Medicinal Research Reviews*. 2020. <https://doi.org/10.1002/med.21722>
42. Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А., Путилина М.В., Чучалин А.Г. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):11-21. Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):11-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>
43. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012;4:69-73. Putilina MV. Combined neuroprotective therapy for cerebrovascular diseases. *Vrach*. 2012;4:69-73. (In Russ.).

Поступила 02.03.2021

Received 02.03.2021

Принята к печати 06.04.2021

Accepted 06.04.2021

Для заметок

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.



- нейротрофическая активность
- нейропротекция
- метаболическая регуляция
- функциональная нейромодуляция

- Содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, проникающие через ГЭБ
- Оказывает положительное влияние при нарушениях когнитивных функций
- Предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии
- Улучшает внутриклеточный синтез белка в стареющем головном мозге

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл раствора содержит: действующее вещество: Церебролизин® концентрат (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи) 215,2 мг; вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода для инъекций. **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость препарата. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпускают по рецепту. **НАИМЕНОВАНИЕ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Обербургау 3, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрия.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

За дополнительной информацией, с претензией на качество или сообщением о нежелательной реакции на препарат, пожалуйста, обращайтесь в офис компании ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»: тел.: +7 (495) 933-87-02; e-mail: drugsafety.ru@everpharma.com

Реклама

- В 2021 году препарат Церебролизин® признан победителем специальной номинации оргкомитета XXI Всероссийского конкурса «Платиновая унция» и назван «Препаратом выбора для медикаментозной терапии постковидного синдрома в качестве решения для метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности»
- В 2021 на всероссийской премии «ЗЕЛЕНЫЙ КРЕСТ» препарат Церебролизин® признан победителем категории «Бренд года» в номинации «Проверенное временем международно признанное нейропептидное решение с высоким уровнем доказательности и безопасности в качестве решения для улучшения памяти и концентрации внимания»



QUALITY FROM AUSTRIA
TRUSTED PARTNER FOR OVER
2 MILLION PATIENTS



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА¹
ПРИ ТЕРАПИИ
ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА



БРЕНД ГОДА²
МЕЖДУНАРОДНО ПРИЗНАННОЕ
НЕЙРОПЕПТИДНОЕ РЕШЕНИЕ



ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933-87-02
E-mail: info.ru@everpharma.com
http://cerebrolysin.ru

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CER/RUS/2021/08-004