

САЙКО Ю. В.

Медицинский центр «Примамед», Владивосток

# Применение нейропептидного препарата «Целлекс» у ребенка с эпилепсией. Клинический случай

Сайко Юлия Викторовна

д. м. н., врач-невролог МЦ «Примамед»

E-mail: juliad77@mail.ru

**Резюме.** Симптоматическая эпилепсия, сопровождающая структурную реорганизацию головного мозга у детей с детским церебральным параличом, ставит перед врачом сложный вопрос о возможности медикаментозного сопровождения нейрореабилитации у данного контингента больных. В статье представлены результаты собственного клинического опыта по применению нейропептидного препарата Целлекс® у ребенка с детским церебральным параличом и симптоматической эпилепсией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, детский церебральный паралич, нейропептиды, Целлекс.

SAIKO YU. V.

Medical center «Primamed», Vladivostok

## The use of the neuropeptide drug Cellex in a child with epilepsy. Clinical case

Yulia V. Saiko

doctor of medical sciences, neurologist MC «Primamed»

E-mail: juliad77@mail.ru

**Summary.** Symptomatic epilepsy accompanying the structural reorganization of the brain in children with infantile cerebral palsy poses a difficult question for the doctor about the possibility of medication support for neurorehabilitation of this contingent of patients. The article presents the results of the author's clinical experience on the use of the neuropeptide drug Cellex in a child with infantile cerebral palsy and symptomatic epilepsy.

**Key words:** epilepsy, infantile cerebral palsy, neuropeptides, Cellex.

Эпилепсия возникает только у 1 % населения, однако по удельному весу занимает 3-е место среди неврологических заболеваний и проявляет в последние годы четкую тенденцию к росту. Это обстоятельство определяет повышенный интерес нейроморфологов и клиницистов к дальнейшему изучению глубинных морфологических, нейрохимических и медиаторных, нейрофизиологических и нейрофармакологических проблем «эпилептического мозга» и разработку более эффективных методов борьбы с заболеванием [3–6].

Основу эпилептического поражения составляют врожденные нарушения развития (дисгенезии) и приобретенные, экзогенные – посттравматические и воспалительные поражения мозга. На функциональном и нейрохимическом уровнях эти нарушения выражаются в превалировании возбуждения и дефиците тормозящих синаптических процессов [4; 7; 8; 10; 14; 28].

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой группу симптомокомплексов, которые поддаются реабилитации, что позволяет социализировать таких пациентов и улучшить качество их жизни. ДЦП развивается в перинатальном периоде и связано с органическим повреждением структур головного и спинного мозга [3; 4].

Клиническое сопровождение коморбидного ребенка зачастую ставит сложную задачу перед неврологом, эпилептологом и педиатром. Что важнее в данной ситуации:

двигательная реабилитация пациента, а соответственно, когнитивные навыки или контроль приступов? Как известно, многие ноотропные препараты способны провоцировать развитие эпилептической системы мозга, однако без соответствующего медикаментозного лечения маленькие пациенты становятся бесперспективными инвалидами, что влечет рост экономических затрат на медицинское обслуживание и обучение данного контингента больных.

Целлекс® является как первичным, так и вторичным нейропротектором. Первичное нейропротективное действие препарата основано на регуляции нейромедиаторных процессов, что реализуется в торможении возбуждающих аминокислот – аспартата и глутамата. Препарат представляет собой тканеспецифический высокомолекулярный белково-полипептидный комплекс с массой протеинов от 10 до 250 кДа, полученный из эмбриональной мозговой ткани. Нейропротективное действие обусловлено активацией аминокислотного шунта (уменьшающего повреждающее действие глутамата и увеличивающего синтез ГАМК), повышением экспрессии ферментов антиоксидантной защиты, торможением цитотоксической активности макрофагов, генерации антиапоптотических сигналов. Нейрорепаративное действие Целлекса® реализуется за счет активации ангиогенеза, нейрогенеза (пролиферации нейробластов, хоуминга нейробластов к очагу поражения, активации процессов спрутинга и арбориза-



ции, синаптогенеза), а также торможения пролиферации соединительной ткани. Нейротрофические свойства препарата позволяют обеспечивать мощную индукцию процессов нейропластичности. Целлекс® относится к классу веществ средней продолжительности действия и средним временем удерживания в организме (MRT) – 18 ч. 30 мин. Кинетические кривые носят моноэкспоненциальный характер. Кинетика распределения в органах гетерогенна и не зависит от степени васкуляризации ткани. Отношения значений AUC0-t к параметру AUC0-∞ для органов и тканей составляет более 99 % (что свидетельствует о полноте описания фармакокинетических процессов Целлекса® в исследуемых органах и тканях). Период полуэлиминации  $t_{1/2el}$  – 32 ч. Препарат содержит более 1200 белков и полипептидов, среди которых особое внимание заслуживают нейротрофины BDNF, NGF и GDNF – мощные медиаторы выживания нейронов, стимуляции их дифференцировки и поддержания жизнеспособности и функционирования периферических и центральных нейронов [1; 2; 9; 11–13].

Как показано в наших предыдущих работах, применение нейропептидного препарата Целлекс® при повреждении центральной и периферической нервной систем позволяет получить положительный эффект у пациентов, который характеризуется восстановлением как двигательных функций, так и составляющих высшей нервной деятельности, а именно: мышления, памяти, мотивации, а также способности к стратегическому и тактическому решению сложных задач [15–18].

#### Клинический пример

Пациентка А., 8 месяцев. Поступила 18.04.2020 года с диагнозом «детский церебральный паралич, спастический тетрапарез с выраженным нарушением опорно-двигательной функции; симптоматическая эпилепсия; сходящаяся косоглазие; двусторонняя нейросенсорная потеря слуха; дисплазия тазобедренных суставов».

Жалобы: задержка стато-моторного развития: не держит голову, не переворачивается, не сидит, пароксизмы – миоклонии правого угла рта, глаза, правых конечностей, срыгивания после каждого кормления, снижение слуха (тугоухость 3-4-й степени).

Анамнез: ребенок от первой беременности, на фоне многоводия, первых родов в сроке 40 недель, вес 2820 г, по шкале Апгар 3 балла. Роды с безводным периодом 42 часа, вакуумэкстракция. После рождения находилась в отделении ОРИТ на ИВЛ 11 суток, затем переведена в отделение новорожденных с диагнозом «врожденная правосторонняя очагово-сливная пневмония неуточненной этиологии; отек легких; дыхательная недостаточность 3-й степени; нарушение кровообращения 2а; острое поражение почек; анемия I степени постинфекционная; церебральная ишемия 3-й степени с исходом в кистозную лейкомалацию; судорожный синдром, синдром двигательных нарушений (мышечная гипотония); открытые фетальные коммуникации».

КТ головного мозга от 07.08.2019 г.: признаки отека левой гемисферы. Родовая опухоль.

МРТ головного мозга от 26.08.2019 г.: признаки формирующейся мультикистозной энцефаломалации лобных и теменных долей, кистозно-атрофические изменения подкорковых структур, геморрагическое пропитывание в пост-ишемических зонах по ходу кортико-спинальных трактов.

С рождения наблюдалась у невролога-эпилептолога, получала курсами «Цитиколин» 500 мг в сутки 10 дней каждого месяца, «Леветирацетам» 75 мг 2 раза в сутки, «Диакарб» 1/6 таблетки в сутки, «Магнерот» ¼ таблетки в сутки, «Кудесан» 2 капли 2 раза в день и витамин Д3 500 мг в сутки.

Объективно: состояние удовлетворительное, на искусственном вскармливании, отмечаются срыгивания, вес

набирает медленно. В сознании, контактна, на осмотр реагирует негативно. Менингеальных знаков нет. Взгляд фиксирует, игрушку не берет. Голову не держит, не переворачивается. Лицо симметричное, зрачки округлые, реакция зрачков на свет прямая и содружественная живая. Черепно-мозговые нервы – сходящееся косоглазие, больше справа. Нарушение слуха (тугоухость 3-4-й ст.). Нистагма нет. Нарушений глотания нет, голос громкий. Расположение языка по средней линии. Атрофии мышц нет. Мышечный тонус грубо повышен в разгибателях, больше справа, ограничение объема движений при отведении бедра. Мышечная сила снижена. Глубокие рефлексы с рук и ног высокие, равные, рефлекс Бабинского с двух сторон. Опора «на цыпочки».

МРТ головного мозга от 04.2020 года: последствия гипоксически-ишемического повреждения паренхимы головного мозга с вовлечением больших полушарий и базальных структур с многочисленными внутривентрикулярными кистами.

ЭЭГ от 04.2020 года: периодическая интериктальная и иктальная генерализованная пароксизмальная активность головного мозга в виде вспышек высокоамплитудных пик-волн, продолженных полипиков. Основной фон записи относительно симметричный, реактивный. Клинически – приступы в виде асимметричных клоний правой руки и головы с ее фиксацией в сторону.

При обследовании генетической патологии у девочки не выявлено.

#### Терапия

Несмотря на сложный анамнез и диагноз, при осмотре ребенка складывалось впечатление о его перспективности. При ведении дневника приступов в течение суток в среднем зафиксировано 140 эпизодов клонических судорог.

Первичная задача, которая стояла перед нами, – это контроль приступов. Учитывая обширность поражения головного мозга, прогнозировать успех противосудорожной терапии было сложно. Однако мы получили очень хороший результат. Через 10 дней у девочки наблюдалось 20 приступов, с последующим снижением их количества до 2-3 в сутки.

Инициальная терапия: «Леветирацетам» 75 мг 2 раза в сутки. В схему добавили вальпроевую кислоту 100 мг 2 раза в сутки. Промежутки между приступами участились. Снизили дозу вальпроата до 50 мг 2 раза в сутки. Появились тонические судороги в правой половине тела и левой руке. Добавили «Окскарбазепин» 30 мг 2 раза в сутки. Без особого эффекта. Отменили «Леветирацетам» и подняли дозу «Окскарбазепина» до 40 мг 2 раза в сутки. Дозу вальпроевой кислоты подняли до 200 мг утром и 150 мг вечером. Тонические приступы прекратились, клонические снизились до 47 в сутки. Через 3 суток количество приступов снизилось до 18 в сутки.

ЭЭГ от 09.06.2020 г.: после проведения функциональных проб регистрируется эпилептиформная активность в виде единичных острых волн амплитудой до 80 мкВ в теменно-центральных отделах головного мозга слева.

За это время девочка стала активной, гулит, хорошо знает родственников, следит глазами за игрушкой, тянется за ней рукой. Голову практически не держит. Рефлекс Бабинского с двух сторон.

С согласия родителей принято решение о медикаментозной терапии двигательной дисфункции. В течение 10 дней ребенок получал Целлекс® 0,5 мл подкожно и «Цитиколин» 2,5 мл 2 раза в день.

Переносимость терапии хорошая. Агрессии приступов не было. После введения 3-й инъекции Целлекса® отмечена местная кожная реакция в виде покраснения, которая через сутки разрешилась. Дополнительной местной терапии не потребовалось. Место введения препарата меняли ежедневно.



Через сутки от начала терапии Целлексом® пациентка впервые самостоятельно подняла голову. Со вторых суток добавили активно ЛФК. Выкладывали ребенка на живот, учили переворачиваться, применяли динамическую гимнастику.

Через 21 день при осмотре ребенок активный, гулит, хорошо реагирует на контакт с врачом. Голову держит неуверенно. Гипертонус в конечностях сменился на нормотонус. В правых конечностях парез на 3,5 балла, в левых – на 4 балла. Следит за игрушкой, тянется к ней левой рукой. Сон и аппетит хорошие. Судорожные приступы не превышают 20 в сутки.

Далее курс Целлекса® повторяли по 1 мл подкожно в течение 5 дней 6 раз с интервалом в 3 недели, сопровождая его приемом «Цитиколина». Через 2 месяца девочка более уверенно держит голову, переворачивается, ползает с помощью инструктора. Держит игрушку в обеих руках, слышит маму.

На аудиограмме – тугоухость справа 1-2-й степени, слева – 2-3-й степени. Слухопротезирована. Далее отработывали навык вертикальной позы, и через 5 месяцев ребенок пошел с поддержкой. Парезы в конечностях справа на 4 балла, слева – 4,5 балла. Опора практически на всю стопу. Интеллектуально сохранна, эмоциональная, улыбается, активно взаимодействует с окружающими.

В июле к схеме противосудорожной терапии добавлен «Топирамат» с постепенной отменой «Окскарбазепина». В настоящее время девочка получает вальпроевую кислоту 200 мг 2 раза в сутки и 12,5 мг «Топирамата» 2 раза в сутки. Количество приступов снизилось до 2-3 в сутки, иногда отмечается их полное отсутствие.

### Обсуждение

Примордиальный плексиформный слой у человека формируется с 35-х суток гестации по 64-е. Маргинальная его часть дает начало нейронам Кахала – Ретциуса, а ближе к вентрикулярному нейроэпителию располагается промежуточная зона, из которой исходят интерстициальные клетки субкортикального белого вещества. Нейроны Кахала – Ретциуса первыми достигают функциональной зрелости в периоде раннего эмбриогенеза. Их многочисленные горизонтальные терминалы конвергируют на букеты апикальных дендритов пирамидных нейронов и, как главное соединительное звено, принимающее импульсы от юной афферентной системы коры, становятся первыми ассоциативными элементами растущего неокортекса. Нейрон Кахала – Ретциуса выступает своего рода дирижером кортикогенеза. Он секретирует гликопротеин реелин и, притягивая мигрирующие клетки к слою I, определяет первичное расположение, дальнейшую дифференцировку и последующий рост всех разновидностей корковых нейронов [19–21; 33].

Формирование citoархитектоники неокортекса регулируется нейрочитами подкорковой пластинки. Существует мнение, что основная часть проекций preplate-клеток – предшественников интерстициальных клеток белого вещества – адресована тормозным интернейронам, на которые preplate-клетки оказывают возбуждающее действие, экспрессируя глутамат. Экспериментальные данные указывают, что разрушение подкорковой пластинки в эмбриональном периоде при подведении каината ведет к необратимой перестройке естественного роста таламических афферентных волокон и нарушает их взаимодействие с клетками-мишенями слоя IV [3; 5; 6]. Введение каиновой кислоты в постнатальном периоде развития подобных нарушений не вызывает, но препятствует сегрегации созревающих клеток в модульные системы коры – колонки. При развитии синдрома гиперовозбудимости в участках дезинтеграции отмечается гиперэкспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и глутаматдекарбоксилазы. Таким образом, деструкция подкорковой пла-

стинки ведет к декомпозиции межнейронных связей на пренатальной стадии развития и вызывает реорганизацию трансмиттерно-рецепторных систем. Это неизбежно понижает тормозной фон в коре и повышает эффективность пула возбуждающих нейроцитов, потенцируя их к компенсаторной выработке BDNF [10; 20; 22; 24; 25].

Согласно гипотезе, предложенной E. Lein и соавт. [28], обособление колонок в неокортексе происходит в результате конкуренции таламокортикальных волокон за доступ к нейротрофическим факторам. Несомненным триггером эпиплеизации мозга здесь выступает нарушение закладки подкорковой пластинки в результате воздействия эндо- и экзогенных факторов в период раннего эмбриогенеза и повышенного синтеза BDNF, который устраняет эту конкуренцию и ведет к формированию неупорядоченных связей, образованию локальных мальформаций в синаптических контактах и дезинтеграции модульной системы неокортекса [30; 32; 33].

Острая ишемия мозга при эпилептическом приступе ведет к полисистемной энергетической недостаточности (вторичной митохондриальной недостаточности), которая выражается не только в альтерации нейронных популяций, но и иммунокомпетентных клеток. Ферментативный статус крови больных с парциальными формами эпилепсии характеризуется снижением активности ферментов б-глициерофосфатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы и повышением активности глутаматдегидрогеназы и уровня молочной кислоты, степень колебания которых коррелирует с тяжестью гипоксического повреждения головного мозга [26; 27; 29; 31].

Как известно, молодые нейробласты формируются в гиппокампальной формации на протяжении всей жизни человека. Высокие компенсаторные возможности детского мозга обусловлены достаточно высоким содержанием нейротрофинов, поскольку формирование и созревание нейросетей у ребенка происходит в постнатальном периоде еще длительное время. Подведение дополнительного количества нейротрофических факторов при структурном поражении мозга у детей позволяет существенно повысить процент выживания, созревания и дифференцировку нейробластов [5; 7; 10; 14; 16; 18].

К адаптивным структурным модификациям поврежденного нейрона следует отнести коллатеральный рост аксонов, который обнаруживается уже в первые сутки от начала эпилептического возбуждения и продолжается в течение нескольких недель. Этот процесс компенсации восполняет утраченные связи, уравнивает баланс между тормозными и возбуждающими механизмами коры, выступает элементом пластичности и регенерации в эпилептическом очаге [20; 23].

Описанные повреждения и снижение функциональной активности нейронов представляют собой относительно обратимые явления, однако процесс восстановления их зависит от регенерации связей между различными группами нейронов. Этот процесс детерминирован секрецией различных нейроростковых факторов и рецепторов нейротрофинов. Оказывая влияние на продвижение медиаторов, локализацию, адгезивные свойства и связи нейронов в коре, они создают благоприятный метаболический фон для регенерации синаптических терминалов, опосредуют двусторонний обмен информацией между нейронами и совершенно необходимы для выживания и нормального функционирования пре- и постсинаптических возбудимых клеток [20].

### Заключение

Нами показано, что применение нейропептидного препарата Целлекс® у коморбидного ребенка с ДЦП и симптоматической эпилепсией позволило получить стойкую положительную динамику в клинической картине заболе-



вания. Регресс неврологического дефицита сопровождался улучшением стато-локомоторной функции ребенка, при этом не вызывал аггравацию эпилептических приступов.

Не вызывает сомнения, что контроль приступов и двигательная реабилитация детей с ДЦП равнозначны и могут проводиться параллельно. Первый год жизни ребенка дает врачу так называемое терапевтическое окно, открывающее широкие возможности для реабилитации данного контингента больных.

## Литература

1. Бельская Г. Н., Пизова Н. В., Соколов М. А., Измайллов И. А. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта // Медицинский совет. 2016. № 11. С. 14–19.
2. Евзельман М. А., Казаков А. Ю., Камчатнов П. Р., Умарова Х. Я. Результаты применения Целлекса у больных, перенесших черепно-мозговую травму // Вестник неврологии и психиатрии. 2016. № 10. С. 3–10.
3. Дудина Ю. В. Состояние NADPH-диафоразы и кальций-связывающих белков в нейронах гиппокампальной формации крыс при экспериментальной эпилепсии, вызванной каинатом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 139. № 3. С. 287–290.
4. Дудина Ю. В. Клеточные и нейрохимические механизмы коркового эпилептогенеза // Тихоокеанский медицинский журнал. 2005. № 4. С. 11–17.
5. Дудина Ю. В., Калиниченко С. Г., Мотавкин П. А. Состояние ГАМК-ергических интернейронов височной коры при экспериментальной эпилепсии // Эпилепсия. Приложение к журналу Неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2006. № 1. С. 83–88.
6. Дудина Ю. В., Мотавкин П. А. Роль оксида азота в эпилептогенезе // Дальневосточный медицинский журнал. 2005. № 1. С. 109–112.
7. Калиниченко С. Г., Дудина Ю. В., Дюйзен И. В., Мотавкин П. А. Индукция NO-синтазы и глиального кислого фибриллярного белка в астроцитах височной коры крыс с аудиогенной эпилептиформной реакцией // Морфология. 2004. № 2. С. 68–73.
8. Калиниченко С. Г., Дудина Ю. В., Мотавкин П. А. Нейроглиеформные клетки: нейрохимическая характеристика, пространственная организация и роль в тормозной системе новой коры // Цитология. 2006. Т. 48. № 6. С. 508–514.
9. Котов С. В., Белова Ю. А., Щербакова М. М. и др. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. № 117 (2). С. 38–41.
10. Охотин В. Е., Калиниченко С. Г., Дудина Ю. В. NO-ергическая трансмиссия и NO как объемный нейромодулятор. Влияние NO на механизмы синаптической пластичности и эпилептогенез // Успехи физиологических наук. 2002. Т. 33. № 2. С. 41–55.
11. Павлова Г. В., Куст Н. Н., Пантелеев Д. Ю., Ревущина А. В. Глиальный нейротрофический фактор GDNF – строение, функции и использование в терапии. М., 2016. 111 с.
12. Романова Г. А., Шакова Ф. М., Барсков И. В. и др. Влияние Целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. № 110 (9–2). С. 52–56.
13. Романова Г. А., Шакова Ф. М., Барсков И. В. Функциональные и морфологические повреждения при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс; коррекция с помощью препарата Целлекс // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. № 111 (5). С. 34–39.
14. Сайко Ю. В. Типология корковых нейронов и их значение в организации процессов торможения и возбуждения при височной эпилепсии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 2. С. 45–53.
15. Сайко Ю. В. Паралич лицевого нерва у детей // Современная медицина. 2020. № 1 (17). С. 137–138.
16. Сайко Ю. В., Андрушко Л. С. Опыт применения нейропептидного препарата Целлекс при черепно-мозговой травме в остром и восстановительном периодах // Доктор. Ру. Неврология и психиатрия. 2016. № 4 (121). С. 39–41.
17. Сайко Ю. В., Андрушко Л. С. Нейропептиды – новое в адьювантной терапии радикулярных болевых синдромов // Современная медицина. 2018. № 1 (9). С. 52–54.
18. Сайко Ю. В., Андрушко Л. С. Диффузное аксональное повреждение у пациентов с длительной комой. Подходы к терапии // Современная медицина. 2019. № 1 (13). С. 89–91.
19. Сайко Ю. В., Маркина Л. Д. Цитохимия апоптоза в очаге гипервозбудимости при экспериментальной эпилепсии // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (2). С. 342–345.
20. Сайко Ю. В., Мотавкин П. А. Морфологические и биохимические аспекты апоптоза при височной эпилепсии у человека и животных // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 8–12.
21. Ali M. R., Abo-Youssef A. M., Messiha B. A., Khattab M. M. Tempol and perindopril protect against lipopolysaccharide-induced cognition impairment and amyloidogenesis by modulating brain-derived neurotrophic factor, neuroinflammation and oxidonitrosative stress. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2016. Vol. 389 (6). Pp. 637–656.
22. Almeida R.D., Manadas B. J., Melo et al. Duarte CBNeuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways. *Cell Death Differ*. 2005. Vol. 12 (10). Pp. 1329–1343.
23. Anaeigoudari A., Soukhtanloo M., Shafei M. et al. Neuronal nitric oxide synthase has a role in the detrimental effects of lipopolysaccharide on spatial memory and synaptic plasticity in rats. *Pharmacol. Rep*. 2016. Vol. 68 (2). Pp. 243–249.
24. Bengoetxea H., Rico-Barrio I., Ortuzar N. et al. Environmental Enrichment Reverses Tyrosine Kinase Inhibitor-Mediated Impairment Through BDNF-TrkB Pathway. *Mol Neurobiol*. 2017. doi: 10.1007/s12035-017-0716-y.
25. de Boer R. G. A., Spielmann K., Heijnenbroek-Kal M. H. et al. The Role of the BDNF Val66Met Polymorphism in Recovery of Aphasia After Stroke. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2017. 1545968317723752 p. doi: 10.1177/1545968317723752.
26. Kim H., Li Q., Hempstead B. L., Madri J. A. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells. *J Biol. Chem*. 2004. Vol. 279 (32). Pp. 33538–33546. Epub 2004 May 28.
27. Kimberly N., Ashley C. Peptide Mimetic Drugs for Modulating Thrombosis and Hemostasis. *Drug Development Research*. 2017. № 5. Pp. 213–232.
28. Lein E. S., Hohn A. and Shatz C. J. Dynamic regulation of BDNF and NT-3 expression during visual system development. *J. Comp. Neurol*. 2000. Vol. 420. Pp. 1–18.
29. Murphy T. H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2009. Vol. 10 (12). Pp. 861–872.
30. Nguyen N., Lee S. B., Lee Y. S. et al. Neuroprotection by NGF and BDNF against neurotoxin-exerted apoptotic death in neural stem cells are mediated through Trk receptors, activating PI3-kinase and MAPK pathways. *Neurochem Res*. 2009. Vol. 34 (5). Pp. 942–951. doi: 10.1007/s11064-008-9848-9. Epub 2008 Oct 10.

Полный список литературы доступен по запросу в редакции

