

Расширение горизонтов антиагрегантной терапии. Пилотное исследование антиагрегационных свойств нового средства тропанового ряда

Р.С. Мирзоян¹, А.А. Шабалина², Т.С. Ганьшина¹, И.Н. Курдюмов¹, А.И. Турилова¹, Л.М. Косточка¹,
А.В. Козлов², В.А. Аннушкин², А.А. Корнилова², М.М. Танашян²

¹ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. В статье обсуждаются вопросы поиска новых высокоэффективных фармакологических средств для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний.

Цель — изучить влияние производного ацилгидразона тропана на индивидуальную агрегационную чувствительность тромбоцитов в исследованиях *in vitro*.

Результаты. Представлены результаты пилотного исследования влияния нового производного ацилгидразона тропана — ацилгидразон (2,3,4-триметокси-N'-(8-метил-8-азабицикло [3.2.1.] октан-3-илиден) бензогидразид гидрохлорида — на агрегационные свойства тромбоцитов *in vitro* у здоровых добровольцев и у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией.

Заключение. Исследуемое соединение в двух концентрациях, эквивалентных дозам 10 и 100 мг/кг внутривенно *in vivo*, обладает выраженной способностью подавлять агрегационные свойства тромбоцитов и превосходит по данному виду активности препарат сравнения — ацетилсалициловую кислоту, используемую в клинической практике в качестве антиагреганта.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; производное ацилгидразона тропана; агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8. ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». E-mail: cerebropharm@mail.ru. Мирзоян Р.С.

Для цитирования: Мирзоян Р.С., Шабалина А.А., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Косточка Л.М., Козлов А.В., Аннушкин В.А., Корнилова А.А., Танашян М.М. Расширение горизонтов антиагрегантной терапии. Пилотное исследование антиагрегационных свойств нового средства тропанового ряда. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 53–59.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.7

Поступила 11.03.2020 / Принята в печать 27.04.2020

Expanding the horizons of antiplatelet therapy. A pilot study of the antiplatelet properties of a new tropane alkaloid

Ruben S. Mirzoyan¹, Alla A. Shabalina², Tamara S. Gan'shina¹, Il'ya N. Kurdyumov¹, Antonina I. Turilova¹,
Leonid M. Kostochka¹, Anton V. Kozlov², Vladislav A. Annushkin², Anastasia A. Kornilova², Marine M. Tanashyan²

¹Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. The article discusses the search for new and highly effective drugs for the prevention and treatment of cerebrovascular disease. The aim was to examine the effect of the acyl hydrazone tropane derivative on individual platelet aggregation (PA) sensitivity in *in vitro* studies.

Results. We present the results of a pilot study on the effect of a new acyl hydrazone tropane derivative — acyl hydrazone (2,3,4-trimethoxy-N'-(8-methyl-8-azabicyclo [3.2.1.] octane-3-ylidene) benzohydrazide hydrochloride on PA properties *in vitro* in healthy volunteers and in patients with chronic cerebrovascular disease.

Conclusion. The studied compound has a pronounced ability to suppress PA when administered intravenously *in vivo* in two concentrations, equivalent to doses of 10 and 100 mg/kg, and its effect is superior to the comparator acetylsalicylic acid, which is used in clinical practice as an antiplatelet drug.

Keywords: cerebrovascular disease; tropane acyl hydrazone derivative; platelet aggregation; acetylsalicylic acid.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya str., 8. Research Zakusov Institute of Pharmacology. E-mail: cerebropharm@mail.ru. Mirzoian R.S.

For citation: Mirzoian R.S., Shabalina A.A., Gan'shina T.S., Kurdyumov I.N., Turilova A.I., Kostochka L.M., Kozlov A.V., Annushkin V.A., Kornilova A.A., Tanashyan M.M. [Expanding the horizons of antiplatelet therapy. A pilot study of the antiplatelet properties of a new tropane alkaloid]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 53–59. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.7

Received 11.03.2020 / Accepted 27.04.2020

Введение

В настоящее время антитромботическая, и в первую очередь антиагрегантная терапия является основой лечения и профилактики прогрессирования сердечно-сосудистых и cerebrovasкулярных заболеваний и их тромботических осложнений [1]. Однако проблема резистентности к антиагрегантным препаратам, прежде всего к одному из самых широко распространенных — ацетилсалициловой кислоте (АСК), является фундаментальной и создает предпосылки для поиска новых средств, обладающими антиагрегантными свойствами [2].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» было синтезировано и изучено новое средство с cerebrovasкулярной антисеротониновой активностью для лечения мигрени — производное ацилгидразона тропана ацилгидразон (2,3,4-триметокси-N'-(8-метил-8-азабicyclo [3.2.1.] октан-3-илиден) бензогидразид гидрохлорида) (ЛК-933) [3]. Показано, что ЛК-933 в дозе 10 мг/кг внутривенно значительно угнетает реакции локального мозгового кровотока, снижает церебральный ангиоспазм и артериальное давление, вызванные агонистом 5HT_{2B/2C}-рецепторов — метаклорфенилпиперазином, т.е. обладает антисеротониновой cerebrovasкулярной активностью. По выраженности эффекта он не уступает известному препарату тропоксину, но менее токсичен и превосходит его по продолжительности антисеротонинового действия. Вместе с тем ЛК-933, в отличие от тропоксина, проявляет отчетливую анксиолитическую активность в тесте приподнятого крестообразного лабиринта у мышей [3–6].

Принимая во внимание участвовавшие случаи описания резистентности к известным антиагрегантным препаратам, с одной стороны, и коморбидность мигрени и cerebrovasкулярных расстройств — с другой, представляется важным изучить антиагрегационную активность ЛК-933.

Целью данного исследования явилось изучение влияния производного ацилгидразона тропана ЛК-933 на индивидуальную агрегационную чувствительность тромбоцитов в исследованиях *in vitro* у здоровых добровольцев и у пациентов с хронической cerebrovasкулярной патологией.

Материалы и методы

С целью исследования влияния соединения ЛК-933 на агрегационные свойства тромбоцитов *in vitro* в условиях

нормально функционирующего тромбоцитарного звена системы гемостаза и в условиях его нарушения при хронической ишемии мозга были использованы образцы крови принципиально разных групп лиц: 36 молодых здоровых добровольцев (средний возраст 34,5 ± 8,0 года) и 75 пациентов (средний возраст 61,4 ± 7,0 года) с проявлениями хронической cerebrovasкулярной патологии (ХЦВП), находившихся на лечении в Научном центре неврологии.

Проводился общесоматический и неврологический осмотр всех пациентов. Для уточнения диагноза и характера повреждения мозга пациентам с ХЦВП назначали магнитно-резонансное исследование головного мозга на томографе «Siemens 1,5 Т». О состоянии магистральных артерий головы и интракраниальных артерий для исключения гемодинамически значимого стеноза судили по данным дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием на приборе «ToshibaViamo». У всех пациентов с ХЦВП выявлена артериальная гипертония: I степени — у 11 (15%), II степени — у 39 (52%), III степени — у 25 (33%).

Также критерием включения в одобренное локальным этическим комитетом исследование являлось отсутствие приема препаратов с антиагрегантным механизмом действия в течение как минимум последних 2 нед. У всех пациентов было получено информированное согласие.

Образцы крови для исследования были получены при кубитальной венопункции в утренние часы, натощак, с использованием вакуумных пробирок с 3,8% цитратом натрия. Исследование биоматериала проводили в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой Научного центра неврологии.

Обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) получали центрифугированием цитратной крови в течение 10 мин при 800 об/мин, бедную тромбоцитами плазму (БТП) — центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин. Время регистрации агрегации тромбоцитов (АТ) составляло 10 мин. Результаты АТ (в %) показывают степень светопропускания плазмы после добавления к ней индуктора агрегации. БТП принимается за 100%, ОТП — за 0%.

АТ определяли по стандартной схеме на лазерном агрегометре «Биола» турбодиметрическим методом [8, 9]. Для исследования базового уровня АТ в измерительную кювету с образцом добавляли индуктор — адреналин или АДФ

в конечных концентрациях 2,5 мкг/мл (Адр-АТ) и 10^{-6} М (АДФ-АТ) [8, 10]. Измерение проводили при 37°C и перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 900 об/мин.

Для оценки эффективности влияния ЛК-933 на АТ в кювету с образцом ОТП добавляли соединение и инкубировали 10 мин при 37°C, после чего добавляли индуктор (АДФ или адреналин) и проводили измерение АТ при тех же условиях. Как эффективное ингибирование АТ под действием препарата в исследованиях *in vitro* принимали снижение АТ относительно базового уровня (под действием индуктора без добавления соединения) на 50% и более. Снижение АТ относительно базового уровня менее чем на 50% или ее увеличение (инвертная реакция) принимали за отсутствие или недостаточность эффекта соединения, что свидетельствовало о наличии лабораторной фармакорезистентности [2].

Активность соединения изучена в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК), которая широко применяется в качестве антиагреганта [12–14].

Добавляемое количество соединений *in vitro* к исследуемому образцу ОТП рассчитано, исходя из применяемых дозировок *in vivo*: 100 мг/кг для ЛК-933 и 75 мг/кг для АСК.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 8.0» («StatSoft Inc.»). Данные представлены как среднее (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Количественные показатели сравнивали при помощи *t*-критерия Стьюдента и/или одномерного дисперсионного анализа. В случае ненормального распределения показателей использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни.

Результаты

Изучение антиагрегационного действия ЛК-933 *in vitro*

Анализ средних значений базовых уровней АДФ-АТ и Адр-АТ показал статистически значимые различия в виде увеличения уровня АТ в группе пациентов с ХЦВП (табл. 1), что свидетельствует об активации первичного звена гемостаза у пациентов с хронической ишемией мозга. Этот факт позволяет оценить эффективность ЛК-933 *in vitro* в образцах крови как при нормальном функционировании первичного звена системы гемостаза и сосудистой стенки (группа

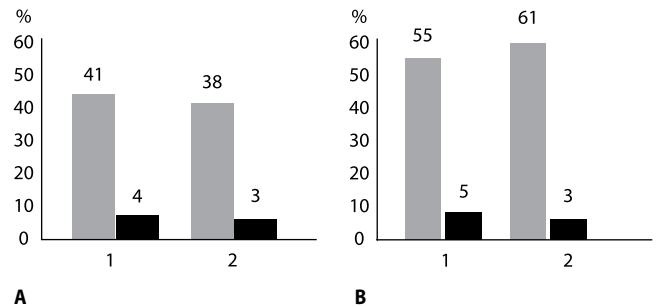


Рис. 1. Эффект гиперингибирования АТ *in vitro* под влиянием ЛК-933 в дозе, эквивалентной 100 мг/кг *in vivo*. А — здоровые добровольцы ($n = 36$); В — пациенты с ХЦВП ($n = 75$). 1 — АДФ-АТ; 2 — Адр-АТ. Светлые столбики — фоновый уровень АТ; темные — АТ под влиянием ЛК-933 (100 мг/кг)

Fig. 1. The hyperinhibition effect of PA *in vitro* due to LK-933 with a dose equivalent to 100 mg/kg *in vivo*. А — healthy volunteers ($n = 36$); В — patients with chronic CVD ($n = 75$). 1 — ADP-induced PA; 2 — adrenaline-induced PA. Light columns — baseline level of PA; dark columns — PA with LK-933 (100 mg/kg)

здоровых добровольцев), так и при нарушении их функционирования в условиях хронической ишемии мозга.

При оценке влияния ЛК-933 *in vitro* было выявлено, что в дозе, соответствующей 100 мг/кг *in vivo*, в обеих группах во всех случаях происходит гиперингибирование, а в некоторых случаях — и полное угнетение как АДФ-АТ, так и Адр-АТ (рис. 1, 2). Этот эффект не может считаться положительным, т.к. значительная гипоАТ и тем более полное ее угнетение может приводить к развитию кропотери и значительным геморрагическим осложнениям.

С целью достижения наиболее адекватного влияния на АТ дозу ЛК-933 уменьшили в 10 раз и сделали эквивалентной 10 мг/кг *in vivo*. Результаты представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что ЛК-933 в концентрации, эквивалентной дозе *in vivo* 10 мг/кг, вызывает значительное, но адекватное угнетение АТ под влиянием как АДФ, так и адреналина, причем в группе здоровых лиц и в группе пациентов с ХЦВП. При детальном анализе влияния ЛК-933 на индивидуальную чувствительность тромбоцитов *in vitro* выявлено, что лишь у 2 (6%) человек из группы здоровых добровольцев и у 9 (12%) пациентов из группы с ХЦВП снижение АТ произошло менее чем на 10%. Это свидетельствует о достаточно низкой частоте встречаемости лабораторной фармакорезистентности к ЛК-933, но этот факт требует дальнейшего изучения в более широкой выборке.

Таблица 1. Базовые показатели АТ в образцах крови обеих групп обследованных ($M \pm SD$)

Table 1. Baseline platelet activation parameters in the blood samples from both subject groups ($M \pm SD$)

Показатель Parameter	Норма Normal ($n = 36$)	ХЦВП Chronic cerebrovascular disease ($n = 75$)	<i>p</i>
АДФ-АТ, % ADP-induced PA, %	40,7 ± 7,28	55,6 ± 9,92	0,021
Адр-АТ, % Adrenaline-induced PA, %	38,3 ± 6,22	61,8 ± 11,09	0,013

Примечание. *p* — статистически значимые различия уровня АТ между группами здоровых добровольцев и пациентов с ХЦВП.

Note. *p* — statistically significant differences in the platelet aggregation level between groups of healthy volunteers and patients with chronic CVD.

Таблица 2. Влияние ЛК-933 *in vitro* в дозе, эквивалентной 10 мг/кг *in vivo* на АДФ-АТ и Адр-АТ (%; $M \pm SD$)

Table 2. Effect of LK-933 *in vitro* at a dose equivalent to 10 mg/kg *in vivo* on ADP-induced and adrenaline-induced platelet aggregation (%; $M \pm SD$)

Показатель Parameter	Норма Normal (n = 36)	ХЦВП Chronic cerebrovascular disease (n = 75)
АДФ-АТ, базовый уровень ADP-induced PA, baseline	40,70 ± 7,28	55,60 ± 9,92
АДФ-АТ + ЛК-933, 10 мг/кг ADP-induced PA + LK-933, 10 mg/kg	17,30 ± 3,51	25,60 ± 5,49
% ингибирования АДФ-АТ % inhibition of ADP-induced PA	56,00 ± 4,92	53,00 ± 7,59
Адр-АТ, базовый уровень Adrenaline-induced PA, baseline	38,30 ± 6,22	61,80 ± 11,09
Адр-АТ + ЛК-933, 10 мг/кг Adrenaline-induced PA + LK-933, 10 mg/kg	20,60 ± 3,96	30,30 ± 5,83
% ингибирования Адр-АТ % inhibition of adrenaline-induced PA	51,00 ± 5,88	50,00 ± 7,45

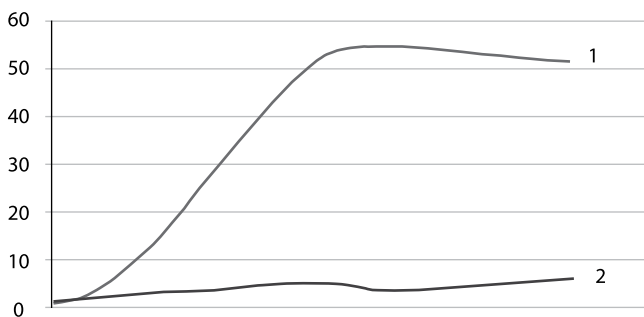


Рис. 2. Пример агрегатограммы гиперингибирования АДФ-АТ под влиянием ЛК-933 *in vitro* в дозе, эквивалентной 100 мг/кг (1), по сравнению с фоновой АДФ-АТ (2)

Fig. 2. Example of an aggregation profile during hyperinhibition of ADP-induced PA by LK-933 *in vitro* at a dose equivalent to 100 mg/kg (1) compared with baseline ADP-induced PA (2)

Полученные результаты указывают не только на дозозависимый эффект ЛК-933 на агрегационные свойства тромбоцитов, но и на отсутствие в большинстве случаев лабораторной фармакорезистентности к ЛК-933.

Сравнительный анализ эффективности антиагрегантного влияния ЛК-933 и АСК в исследовании *in vitro*

Оценка влияния АСК *in vitro* на АТ у здоровых добровольцев показала, что при использовании обоих индукторов в целом по группе происходит эффективное ее ингибирование на $36 \pm 5,31\%$ (в случае АДФ-АТ) и $42 \pm 4,75\%$ (в случае Адр-АТ), но по сравнению с ЛК-933 менее значительное. Однако при детальном рассмотрении влияния АСК на индивидуальную чувствительность тромбоцитов даже среди здоровых добровольцев выявляется 6 (12%) человек с инвертным ответом. При этом, если рассчитать средний процент ингибирования АТ под влиянием АСК без учета значений группы с инвертным ответом, он получится значительно выше — $58,00 \pm 7,38\%$ для АДФ-АТ и $49,00 \pm 6,33\%$ для Адр-АТ, что является показателем хорошей эффективности действия АСК в условиях *in vitro*.

У пациентов с ХЦВП в отношении влияния АСК прослеживалась схожая тенденция, только с более значительным

количеством пациентов с инвертной реакцией — 24 (32%). Соответственно, при расчете среднего процента ингибирования АТ по сравнению со средними базовыми значениями ее эффективного снижения под влиянием АСК в среднем в группе из 75 человек не достигается. Ингибирование происходит в среднем на 28% с индуктором АДФ и на 22% — с индуктором адреналином. Все это свидетельствует о том, что среди пациентов с ХЦВП выявляется большая частота встречаемости лабораторной аспиринорезистентности по сравнению с резистентностью к ЛК-933, что выгодно отличает последний. В наибольшей степени это касается пациентов с ХЦВП, для которых характерны нарушения гемостаза и функции эндотелия в условиях хронической ишемии мозга.

Сравнение эффективности антиагрегационных свойств ЛК-933 и АСК в исследованиях *in vitro* представлены в табл. 3.

Статистически значимые различия между АСК и ЛК-933 по эффективности ингибирования АТ получены в группе

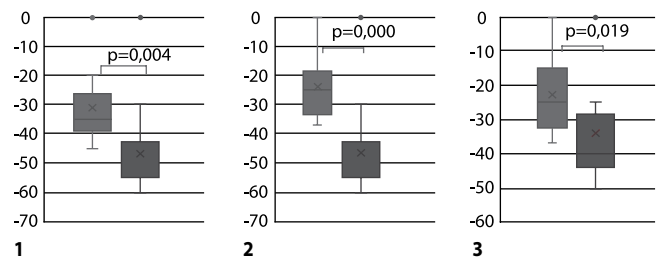


Рис. 3. Статистически значимые различия эффекта ингибирования АТ под влиянием АСК и ЛК-933 в исследованиях *in vitro*.

А — здоровые добровольцы (n = 36), % снижения АДФ-АТ; В, С — пациенты с ХЦВП (n = 75): В — % снижения АДФ-АТ, С — % снижения Адр-АТ. Светлые столбики — АТ под влиянием АСК; темные — АТ под влиянием ЛК-933 (100 мг/кг)

Fig. 3. Statistically significant differences in PA inhibition due to ASA and LK-933 in *in vitro* studies.

А — healthy volunteers (n = 36), % reduction in ADP-induced PA. В, С — patients with chronic CVD (n = 75): В — % decrease in ADP-induced PA, С — % decrease in adrenaline-induced PA. Light columns — PA as affected by ASA; dark columns — as affected by LK-933 (100 mg/kg)

Таблица 3. Сравнение эффективности антиагрегационных свойств ЛК-933 (в дозировке, эквивалентной 10 мг/кг *in vivo*) и АСК (%)Table 3. Comparing the effectiveness of antiplatelet properties of LK-933 (at a dosage equivalent to 10 mg/kg *in vivo*) and ASA (%)

Группа Group	% снижения АДФ-АТ % reduction in ADP-induced PA		% снижения Адр-АТ % reduction in adrenaline-induced PA	
	среднее mean	95% доверительный интервал 95% confidence interval	среднее mean	95% доверительный интервал 95% confidence interval
Норма Normal (n = 36)				
АСК ASA	36,26	26,95–41,57	42,47	38,72–41,22
ЛК-933 LK-933	56,11*	50,11–60,03	53,34	44,46–58,22
ХЦВП Chronic cerebrovascular disease (n = 75)				
АСК ASA	28,45	21,15–34,81	22,35	18,47–26,23
ЛК-933 LK-933	51,26*	43,67–58,85	50,28*	45,83–54,73

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с АСК.Note. * $p < 0.05$ compared with acetylsalicylic acid (ASA).

здоровых добровольцев только по АДФ-АТ, а в группе пациентов с хронической ишемией мозга — по АТ с обоими индукторами (рис. 3)

Обсуждение

Имеющиеся хорошие показатели доказательной базы эффективности антиагрегантной терапии при ХЦВП нередко ухудшаются клиническими результатами резистентности к этой группе препаратов. Поиск новых средств подобного действия очень актуален, и ведется он в том числе при исследовании свойств уже известных или близких по механизму влияния препаратов.

Разработанный в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова ЛК-933 обладает антисеротониновой цереброваскулярной активностью. По выраженности эффекта он не уступает тропоксину, но менее токсичен и превосходит его по продолжительности антисеротонинового действия. Вместе с тем ЛК-933, в отличие от тропоксина, проявляет отчетливую анксиолитическую активность в тесте приподнятого крестообразного лабиринта у мышей [15–17]. Аналогичные результаты, свидетельствующие о способности производного ацилгидразона тропана ингибировать спазмы сосудов мозга, получены в опытах с использованием серотонина в дозе 20 мкг/кг при внутривенном введении [16–18].

Учитывая описываемые в литературе единые патогенетические этапы возникновения мигрени и цереброваскулярной симптоматики, благоприятный профиль воздействия некоторых средств с антиагрегационным действием на клинические проявления мигрени, представлялось важным изучить влияние этого потенциального средства для лечения мигрени на АТ.

Проведенное исследование показало, что ЛК-933 проявляет эффективное антитромбоцитарное действие в образцах крови как здоровых пациентов, так и пациентов с ХЦВП.

Эффект ингибирования АТ при инкубировании пробы с ЛК-933 выявлен с разными индукторами агрегации — как с АДФ, так и с адреналином. Как известно, под влиянием проагрегантов происходит активация тромбоцитов, в результате чего развивается экзцитоз множества соединительных, стимулирующих агрегационный процесс. Так, из плотных тромбоцитарных гранул высвобождается и серотонин, который затем, связываясь с 5-НТ₂-рецепторами, приводит к активации фосфолипазы С, генерации диацилглицерина и инозит-1,4,5-трифосфата и синтезу тромбоксана А₂. Это вызывает изменение формы тромбоцитов, реакцию высвобождения и обратимую агрегацию. По-видимому, производное ацилгидразона тропана блокирует взаимодействие серотонина с 5-НТ₂-рецепторами и снижает способность тромбоцитов к агрегации. Подобным действием обладают антагонисты серотонина тропоксин и пизотифен [19–23]. Полученные данные подтверждают наличие антисеротониновых свойств соединения, выявленных в опытах *in vivo*.

Из результатов проведенного исследования следует, что ЛК-933 обладает выраженным антитромбоцитарным действием, не уступающим по силе АСК. Более того, частота встречаемости резистентности тромбоцитов к ЛК-933 в данной выборке пациентов значительно ниже, чем у АСК. Вместе с тем требуются дополнительные исследования на более широкой выборке больных для подтверждения этих данных.

Заключение

Таким образом, ЛК-933, обладая антисеротониновой цереброваскулярной активностью, в исследованиях *in vitro* показал эффективность как ингибитор АТ в дозировке, эквивалентной 10 мг/кг *in vivo*, как при нормальном функционировании первичного звена системы гемостаза и сосудистой стенки (у здоровых добровольцев), так и при нарушении их функционирования в условиях ХЦВП. Низкая частота встречаемости индивидуальной лабораторной фармакорезистентности тромбоцитов к ЛК-933 по сравнению

с АСК также является положительным фактом для применения ЛК-933 в дозировке 10 мг/кг в качестве антиагреганта.

Впервые выявленный антиагрегационный эффект *in vitro* производного ацилгидразона тропана позволяет предположить перспективность проведения дальнейших исследований в этом направлении, а полученные результаты могут служить предварительной стадией для оценки возможности последующих исследований *in vivo*.

Список литературы

1. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: руководство для врачей. / Под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимовой. М., 2018. 360 с. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.
2. Танашян М.М., Домашенко М.А., Раскуражев А.А. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(1): 41–46.
3. Мирзоян Р.С., Наплёкова П.Л., Ганьшина Т.С. и др. Новое противомигренозное средство с антисеротониновой, цереброваскулярной и анксиолитической активностью. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2017; 80(4): 8–12.
4. Gryglas A., Smigiel R. Migraine and stroke: What's the link? What to do? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 22. DOI: 10.1007/s11910-017-0729-y. PMID: 28283957.
5. Kruit M.C. van Buchem M.A., Launer L.J. et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30: 129–136. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01904.x. PMID: 19515125.
6. Zhang S., Zhang W., Zhou G. Extended risk factors for stroke prevention. *J Natl Med Assoc* 2019; 111: 447–456. DOI: 10.1016/j.jnma.2019.02.004. PMID: 30878142.
7. Li L., Schulz U.G., Kuker W., Rothwell P.M. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke: population-based study. *Neurology* 2015; 85: 1444–1451. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002059. PMID: 26423431.
8. Васильев С.А., Мелкумян А.Л., Берковский А.Л. и др. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функции тромбоцитов. М., 2013. 76 с.
9. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962; 194: 927–929. DOI: 10.1038/194927b0. PMID: 13871375.
10. Mawet J., Kurth T., Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia* 2015; 35: 165–181. DOI: 10.1177/0333102414550106. PMID: 25228681.
11. Tietjen G.E., Herial N.A., White L. et al. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009; 40: 2977–2982. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547901. PMID: 19608996.
12. Dressman J.B., Nair A., Abrahamsson B. et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: acetylsalicylic acid. *J Pharm Sci* 2012; 101: 2653–2667. DOI: 10.1002/jps.23212. PMID: 22674043.
13. Танашян М.М., Шабалина А.А., Лагода О.В. и др. Мультимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга. *Терапевтический архив* 2018; 90(12): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000010.
14. Инсульт: пошаговая инструкция / Под ред. М.А. Пирадова, М.Ю. Максимовой, М.М. Танашян. М., 2019. 272 с. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449103>
15. Васильева Т.М., Петрухина Г.Н., Мифтахова Н.Т. и др. Действие противомигренозного препарата антагониста серотониновых рецепторов тропоксина на агрегацию тромбоцитов. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2005; 68(3): 30–33.
16. Bousser M.-G., Amarenco P., Chamorro A. et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011; 377: 2013–2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60600-4. PMID: 21616527.
17. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(3): 34–40. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5.
18. Красников А.В., Абаймов Д.А., Носкова Т.Ю. и др. Применение лекарственного мониторинга топирамата для индивидуализации превентивной антимигренозной терапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2018; 81(7): 20–24. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-20-24.
19. Rau J.C., Dodick D.W. Other preventive anti-migraine treatments: ACE inhibitors, ARBs, calcium channel blockers, serotonin antagonists, and NMDA receptor antagonists. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21: 17. DOI: 10.1007/s11940-019-0559-0. PMID: 30880363.

Подобное соединение как потенциальный кандидат в лекарственные средства с сочетанным антиагрегационным и антисеротониновым цереброваскулярным эффектом при проведении дальнейших исследований, возможно, может быть полезным как в комплексе лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, которые сочетаются или осложняются приступами мигрени, так и в терапии больных с мигренью для улучшения кровоснабжения мозга при повышенной активности тромбоцитов.

References

1. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) [Stroke: modern diagnostic and treatment technologies: a guide for doctors]. Moscow, 2018. 360 p. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909. (In Russ.)
2. Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Raskurazhev A.A. [Aspirin resistance: clinical and molecular genetic assessment methods]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2016; 10(1): 41–46. (In Russ.)
3. Mirzoyan R.S., Naplekova P.L., Ganshina T.S. et al. [New anti-migraine agent with antiserotonin, cerebrovascular and anxiolytic activity]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2017; 80(4): 8–12. (In Russ.)
4. Gryglas A., Smigiel R. Migraine and stroke: What's the link? What to do? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 22. DOI: 10.1007/s11910-017-0729-y. PMID: 28283957.
5. Kruit M.C. van Buchem M.A., Launer L.J. et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30: 129–136. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01904.x. PMID: 19515125.
6. Zhang S., Zhang W., Zhou G. Extended risk factors for stroke prevention. *J Natl Med Assoc* 2019; 111: 447–456. DOI: 10.1016/j.jnma.2019.02.004. PMID: 30878142.
7. Li L., Schulz U.G., Kuker W., Rothwell P.M. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke: population-based study. *Neurology* 2015; 85: 1444–1451. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002059. PMID: 26423431.
8. Vasiliev S.A., Melkumyan A.L., Berkovsky A.L. et al. [Clinical and laboratory diagnostics of platelet dysfunction]. Moscow, 2013. 76 p. (In Russ.)
9. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962; 194: 927–929. DOI: 10.1038/194927b0. PMID: 13871375.
10. Mawet J., Kurth T., Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia* 2015; 35: 165–181. DOI: 10.1177/0333102414550106. PMID: 25228681.
11. Tietjen G.E., Herial N.A., White L. et al. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009; 40: 2977–2982. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547901. PMID: 19608996.
12. Dressman J.B., Nair A., Abrahamsson B. et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: acetylsalicylic acid. *J Pharm Sci* 2012; 101: 2653–2667. DOI: 10.1002/jps.23212. PMID: 22674043.
13. Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Lagoda O.V. et al. [Multimodal approach to the correction of neurological manifestations of chronic cerebral ischemia]. *Tерапевтический архив* 2018; 90(12): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000010. (In Russ.)
14. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. (eds.) [Stroke: step-by-step instructions]. Moscow, 2019. 272 p. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449103> (In Russ.)
15. Vasilieva T.M., Petrukhina G.N., Miftakhova N.T. et al. [The action of the anti-migraine drug antagonist of serotonin receptors tropoxin on platelet aggregation]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2005; 68(3): 30–33. (In Russ.)
16. Bousser M.-G., Amarenco P., Chamorro A. et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011; 377: 2013–2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60600-4. PMID: 21616527.
17. Mirzoyan R.S., Ganshina T.S., Kim G.A. et al. [Translational potential of experimental pharmacology of cerebrovascular disorders]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2019; 13(3): 34–40. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5. (In Russ.)
18. Krasnikov A.V., Abaimov D.A., Noskova T.Yu. et al. [The use of drug monitoring of topiramate for the individualization of preventive anti-migraine therapy]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2018; 81(7): 20–24. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-20-24. (In Russ.)
19. Rau J.C., Dodick D.W. Other preventive anti-migraine treatments: ACE inhibitors, ARBs, calcium channel blockers, serotonin antagonists, and NMDA receptor antagonists. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21: 17. DOI: 10.1007/s11940-019-0559-0. PMID: 30880363.

20. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117(1): 28–42. DOI: 10.17116/jnevro20171171228-42.
21. Fozard J.R., Kalkman H.O. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and the initiation of migraine: new perspectives. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994; 350: 225–229. DOI: 10.1007/BF00175026. PMID: 7824037.
22. Романычева Н.А., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. Индивидуальная чувствительность к цереброваскулярному антисеротониновому действию пропранолола и толфенамовой кислоты. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 1995; 58(2): 25–26.
23. Ганьшина Т.С. Нейромедиаторный механизм действия тропоксина в сравнении с противомигреневыми препаратами. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2003; 66(3): 17–20.

20. Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R. et al. [Diagnostics and treatment of migraine: recommendations of Russian experts]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2017; 117(1): 28–42. DOI: 10.17116/jnevro20171171228-42. (In Russ.)
21. Fozard J.R., Kalkman H.O. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and the initiation of migraine: new perspectives. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994; 350: 225–229. DOI: 10.1007/BF00175026. PMID: 7824037.
22. Romanycheva A.N., Ganshina T.S., Mirzoyan R.S. [Individual sensitivity to the cerebrovascular antiserotonin action of propranolol and tolfenamic acid]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 1995; 58(2): 25–26. (In Russ.)
23. Ganshina T.S. [Neurotransmitter mechanism of action of tropoxin in comparison with anti-migraine drugs]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2003; 66(3): 17–20. (In Russ.)

Информация об авторах

Мирзоян Рубен Симонович — д.м.н., проф., зав. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7542-8904.

Шабалина Алла Анатольевна — к.м.н., в.н.с., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672.

Ганьшина Тамара Сергеевна — д.б.н., проф., в.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0004-0442-1761.

Курдюмов Илья Николаевич — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;

Турилова Антонина Ивановна — д.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия.

Косточка Леонид Михайлович — д.х.н., в.н.с. отд. химии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия.

Козлов Антон Вячеславович — м.н.с. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Аннушкин Владислав Александрович — аспирант 1-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Корнилова Анастасия Александровна — аспирант 1-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Танашиан Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора ФГБНУ НЦН по научной работе, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119.

Information about the authors

Ruben S. Mirzoyan — D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7542-8904.

Alla A. Shabalina — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics with clinical laboratory diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672.

Tamara S. Gan'shina — D. Sci. (Biol.), Prof., leading researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia.

Ilya N. Kurdyumov — PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia.

Antonina I. Turilova — D. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia.

Leonid M. Kostochka — PhD (Chem.), leading researcher, Chemical department, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia.

Anton V. Kozlov — researcher, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics with clinical laboratory diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Vladislav A. Annushkin — resident physician, Angioneurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Anastasia A. Kornilova — graduate student, Angioneurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Marine M. Tanashyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119.